

Recomendaciones para la implementación en Chile de la genotipificación extendida para virus del papiloma humano en tamizaje y seguimiento

Recommendations for the implementation in Chile of extended genotyping for human papilloma virus in screening and follow-up

Ma. Jesús Acuña^{1,2}, Dania Acuña^{3,4,5}, Mauricio Cuello⁶, Roberto Altamirano⁷, Mylene Cabrera⁸, Isabel Cisterna⁹, Paula Coronado¹⁰, Carolina Ibáñez⁶, Ma. José Iriarte¹¹, Paula Jiménez¹², Soledad Lantadilla⁸, Carlos Misad^{6,13}, Carla Molina^{14,15}, Kika Ortiz¹⁶, Guillermo Pérez⁸, Katherine Ponce¹⁷, Javier Quezada¹⁰, Paulo Salgado⁸, Carolina Selman¹⁸, Cecilia Tapia¹⁹ y Kenneth Walker^{20*}

¹Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital de Arica Dr. Juan Noé Crevani; ²Facultad de Medicina, Universidad de Tarapacá. Arica; ³Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital de La Serena; ⁴Departamento de Oncología Ginecológica, Clínica Hera; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte. Coquimbo; ⁶Departamento de Oncología Ginecológica, Red de Salud UC Christus, Pontificia Universidad Católica de Chile; ⁷Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital San Borja Arriarán. Santiago; ⁸Departamento de Anatomía Patológica, Laboratorio de Patología Molecular, Hospital de Rancagua Dr. Franco Ravera Zunino, Rancagua; ⁹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro de Salud Familiar Arrau Méndez, Parral; ¹⁰Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schütz Schroeder, Los Lagos; ¹¹Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria, Punta Arenas; ¹²Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital Padre Hurtado; ¹³Departamento de Anatomía Patológica, Red de Salud UC Christus; ¹⁴Departamento de Anatomía Patológica, Centro Oncológico Preventivo, Universidad de Chile; ¹⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios. Santiago; ¹⁶Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital Las Higueras, Talcahuano; ¹⁷Departamento de Citopatología, Centro Oncológico Preventivo, Universidad de Chile; ¹⁸Subdirección de Servicios de Diagnóstico Clínico, Fundación Arturo López Pérez; ¹⁹Dirección Médica, Red de Laboratorios Clínicos BioNet S.A.; ²⁰Dirección Asuntos Médico-Científicos, Alatheia SpA. Santiago, Chile

Resumen

Introducción: La mayoría de los casos de cáncer cervicouterino (CaCu) ocurren en mujeres sin un tamizaje vigente (ya sea por falta de cobertura o adherencia a los programas de prevención) y/o un tamizaje deficiente (se estima que una de cada tres mujeres con cáncer tenía un tamizaje con Papanicolaou vigente). La data epidemiológica local respecto al virus del papiloma humano (VPH), su agente causal, es escasa y la disposición de recursos como la prueba de la reacción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-VPH y las colposcopias son muy limitados. **Objetivo:** Generar recomendaciones que permitan optimizar la costo-efectividad del tamizaje y seguimiento por PCR-VPH. **Material y métodos:** Se lleva a cabo una revisión crítica de artículos científicos y guías clínicas tanto nacionales como extranjeras y se elaboran recomendaciones compatibles con los lineamientos nacionales actuales de manera consensuada por el panel multidisciplinario de especialistas. **Resultados:** Una guía de recomendaciones que incluye algoritmos de trabajo y modelo de reporte para la implementación del tamizaje y seguimiento basados en PCR-VPH con genotipificación extendida. **Conclusiones:** La implementación de la genotipificación extendida permite el desarrollo de una estrategia costo-efectiva basada en estratificación y seguimiento según riesgo oncogénico, un concepto integral que ayuda a prevenir el sobretratamiento, dando la posibilidad de redistribuir recursos y disminuir el cáncer.

Palabras clave: Virus del papiloma humano. Genotipificación extendida VPH. Riesgo oncogénico VPH. Estratificación de riesgo VPH. VPH de alto riesgo. Genotipificación de VPH.

*Correspondencia:

Kenneth Walker
E-mail: kennethw@alatheia.cl

Fecha de recepción: 17-06-2024

Fecha de aceptación: 12-02-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.24000091

Disponible en internet: 03-06-2025

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(2):88-98

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: Most cases of cervical cancer occur in women without current screening (either due to lack of coverage or adherence to prevention programs) and/or poor screening (it is estimated that one in three women with cancer had a current Papanicolaou screening). Local epidemiological data regarding human papillomavirus (HPV), its causal agent, is scarce and the availability of resources such as HPV-polymerase chain reaction (PCR) test and colposcopy are very limited.

Objective: Generate recommendations that allow optimizing the cost-effectiveness of HPV-PCR screening and follow-up.

Material and methods: A critical review of scientific articles and clinical guidelines, both national and foreign, is carried out, and recommendations compatible with current national guidelines are prepared by consensus of a multidisciplinary panel of specialists. **Results:** A guide of recommendations which includes work algorithms and reporting model for the implementation of screening and follow-up based on HPV-PCR with extended genotyping. **Conclusions:** The implementation of extended genotyping allows the development of a cost-effective strategy based on stratification and monitoring according to oncogenic risk, a comprehensive concept that helps prevent overtreatment, giving the possibility of redistributing resources and reducing cancer.

Keywords: Human papilloma virus. HPV extended genotyping. HPV oncogenic risk. HPV risk stratification. High risk PCR HPV. HPV genotyping.

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública mundial. La mayoría de los casos corresponden a mujeres sin un tamizaje vigente (ya sea por falta de cobertura o adherencia a los programas de prevención) y/o un tamizaje deficiente (se estima que una de cada tres mujeres con cáncer tenía un tamizaje con Papanicolaou [PAP] vigente)^{1,2}. En Chile, se estima que mueren dos mujeres al día a causa de este cáncer, la cual es sin duda alguna una cifra preocupante^{1,2}. La infección persistente por un mismo genotipo de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) se ha identificado como la principal causa de CaCu³⁻⁶. Los VPH-AR consenso según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 70⁷ (Tabla 1).

Muchos estudios identifican al VPH16 con el potencial oncogénico mundial más alto⁷⁻¹⁰. Sin embargo, cada vez existe más información respecto a la oncogenicidad de los demás genotipos VPH-AR y las cifras reportadas no son despreciables⁷⁻¹². En un metaanálisis¹² que incluyó más de 60 artículos se demostró que cada genotipo de VPH conlleva distinto riesgo oncogénico. Por ejemplo, el genotipo 33 conlleva un riesgo oncogénico similar al del 16. La distribución de estos VPH-AR varía según la población y es importante identificar el riesgo que suponen en Chile¹¹. Sin embargo existen pocos estudios de genotipificación local y los que hay demuestran que los genotipos más destacados en Chile son, dispuestos de forma decreciente, en tamizaje, los VPH16, 31, 58, 59 y VPH66¹³⁻¹⁶; y en biopsias de pacientes sobre los 25 años de edad, los

VPH16, 33, 31, 52, 35 y VPH18¹⁷⁻²¹. De esta manera, surge la necesidad de incorporar al programa de prevención un tamizaje con genotipificación extendida en tiempo real, que permita tener claridad y entendimiento respecto a la epidemiología local. Entendiendo qué genotipo infecta a las pacientes se pueden focalizar los esfuerzos en aquellas que se encuentran en mayor riesgo oncogénico, mejorando la capacidad de detección precoz y permitiendo flexibilizar el control en aquellas que tienen genotipos menos peligrosos. Esto significa un mejor uso de los recursos disponibles^{9-11,22-24}, los cuales son siempre limitados. El trabajar con genotipos específicos e integrarlos al contexto del paciente se conoce como «manejo basado en riesgo»^{9,10}, moviendo el foco desde la enfermedad hacia el enfermo.

A diferencia de la genotipificación limitada (16/18/otros), la genotipificación extendida, especialmente la completa, al identificar los genotipos infectantes individualmente, permite: distinguir el riesgo oncogénico de la paciente según el/los genotipo(s) infectante(s), distinguir las verdaderas infecciones persistentes de los cambios de genotipo o reinfecciones^{3-5,22-24}, hacer seguimiento postratamiento como «test de cura» altamente específico^{9,10}, e identificar al genotipo 66 del resto (genotipo considerado ahora de bajo riesgo por la IARC)⁷ y aislarlo, entre otras. La genotipificación extendida se ha descrito como una estrategia costo-efectiva, como demuestra un estudio realizado en Singapur basado en una simulación con más de 500.000 pacientes que reportó una disminución de las colposcopias innecesarias en un 19,4% respecto a la genotipificación limitada (16/18/otros)²³. También se ha

Tabla 1. Tabla de riesgo por genotipo

Tipo de VPH carcinogénico	Porcentaje de cánceres atribuibles	Riesgo de progresión a NIE3+ a 9 años de una infección incidente por VPH	Grupo de riesgo
16	60,3	6,3	16
18	10,5	3,0	18/45
45	6,1	2,2	18/45
33	3,7	4,5	Relacionado con 16
31	3,6	2,2	Relacionado con 16
52	2,7	2,2	Relacionado con 16
58	2,2	1,9	Relacionado con 16
35	2,0	2,8	Relacionado con 16
39	1,6	1,1	Menor riesgo
51	1,2	1,1	Menor riesgo
59	1,1	0,9	Menor riesgo
56	0,9	0,8	Menor riesgo
68	0,6	1,0	Menor riesgo

NIE: neoplasia intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.
 Adaptado de International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022⁷.

comparado a flujos que integran genotipificación limitada + tinción dual (p16/ki67) y donde la genotipificación extendida ha demostrado mayor flexibilidad de manejo, como demuestra el estudio de Stoler et al. (2023)²⁴.

Considerando los beneficios que esta herramienta de tamizaje supone, el éxito que ha demostrado en países como Suecia y Dinamarca, y las recomendaciones internacionales que motivan a su uso (como se muestra en el documento *Enduring Guidelines Extended Genotyping Evidence Summary and Proposed Recommendations* de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical [ASCCP] del 2024) es que este grupo de estudio ha decidido elaborar recomendaciones para su implementación en el programa nacional a modo de ayudar a la autoridad sanitaria proveyendo una visión actualizada de la evidencia y con la opinión consensuada de un grupo multidisciplinario de especialistas.

Material y métodos

Se procedió a realizar una búsqueda y análisis de artículos científicos locales que describieran los perfiles genotípicos del VPH en Chile tanto desde el tamizaje poblacional, como desde la biopsia. Respecto a

los estudios con genotipificación desde el tamizaje, dada la escasez de publicaciones, se buscaron artículos con hasta 10 años de antigüedad, incluyendo todos aquellos que tuvieran un *n* significativo para sus respectivas poblaciones estudiadas, resultando un total de cuatro artículos¹³⁻¹⁶ y respecto a estudios con genotipificación desde la biopsia, cinco artículos¹⁷⁻²¹. Además, se procedió a realizar una lectura y análisis crítico de las principales guías referentes al tamizaje y manejo para CaCu, utilizando: la Guía Clínica AUGÉ, *Cáncer cervicouterino* (2015), el *Manual para la implementación test molecular de virus de papiloma humano* (2022), las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la *Detección y el tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino para la prevención del cáncer de cuello uterino* (2021), las directrices del consenso de la ASCCP 2019 por el *Manejo basado en riesgo para resultados anormales en el tamizaje y lesiones precancerosas* y el manual de la IARC para el *Tamizaje de cáncer cervicouterino* (2023). Se trabajó con las guías ministeriales como base. Sobre ellas se propusieron cambios alineados con la evidencia científica revisada, las cuales fueron presentadas al panel multidisciplinario de especialistas con la finalidad de revisar, evaluar y generar recomendaciones. El panel de especialistas, autores de este trabajo,

representaron la realidad local y aplicación en el mundo real basada en el ejercicio de sus profesiones. El grupo de trabajo consideró representación de la atención primaria de salud (APS), de anatomía patológica, ginecología oncológica, biología molecular, citopatología y laboratorio clínico. Se revisaron las recomendaciones hasta llegar a consenso para cada uno de los planteamientos.

Resultados

Definición de pacientes

Recomendamos que se considere «pacientes de alto riesgo» a las mujeres: con edad 35-45 y/o sin tamizaje vigente (incluye no asistentes/no adherentes); provenientes de un estrato socioeconómico y/o educacional bajo; caso social y/o policonsumo (drogas, alcohol); positivas a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), inmunosuprimidas (incluyendo fumadoras) y/o pacientes oncológicas; tratadas en unidad de patología cervical; con otros sitios anatómicos infectados con VPH; con otras enfermedades de transmisión sexual, especialmente *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (con confirmación por prueba de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o cultivo) y con enfermedades autoinmunes⁸⁻¹⁰. Existen otros factores de riesgo descritos, pero no es factible seleccionar todos en la práctica ordinaria.

Consideraciones sobre el rango etario: se recomienda priorizar el cribado en el rango etario 35-45 años recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y frecuencia de 5 años (basado en la evidencia de la historia natural) excepto VIH+ (3 años). Lograda esta cifra, el rango es expandible a 30-64 años, siempre y cuando la disponibilidad de recursos lo permita¹. Mujeres fuera del rango etario mencionado y sin disponibilidad de PCR deben controlarse con PAP^{1,8}.

Distribución del PCR-VPH

Prioridad para la distribución de los test PCR-VPH: se recomienda comenzar con pacientes de alto riesgo sin tamizaje previo vigente (puede incluir autotoma para «rescate» de pacientes) y para control postratamiento. Luego pacientes de alto riesgo con tamizaje previo vigente por PAP y finalmente el resto de las pacientes⁸.

Citología

- Rol de la citología: se sugiere considerar a la citología (ya sea PAP o citología en base líquida) como la herramienta de triaje por defecto. El PCR-VPH pasa a ser la herramienta de tamizaje inicial^{1,2,8}.
- Consideraciones cotest y citología refleja. El cotest es menos costo-efectivo que la citología refleja porque implica analizar todas las citologías de las pacientes sometidas a la prueba de PCR-VPH, incluyendo negativos. Se recomienda que pacientes negativas al PCR-VPH no sean evaluadas por citología y que pacientes que tengan un PCR-VPH positivo no-16/18, se controlen con triaje por citología refleja⁸⁻¹⁰. En este contexto, se recomienda utilizar la técnica de citología en base líquida para optimizar la logística de la citología refleja, disminuir el área de análisis (circular, 20 mm), mejorar la visual para revisores y disposición en monocapa celular, la cual que permite realización de técnicas auxiliares. En caso de que la citología refleja haya resultado insatisfactoria, si no existe la posibilidad de volver a tomar una muestra y el riesgo oncogénico de la paciente es alto según clínica, genotipo y otros antecedentes (p. ej., carga viral), se recomienda colposcopia. Esto debido a que la incertidumbre aumenta el riesgo.
- La citología refleja se recomienda implementar ya sea por medio de un PAP o una citología en base líquida. Si se implementa la citología en base líquida, debe ser codificada adecuadamente. Cabe destacar que la modalidad refleja es avalada por múltiples guías⁸⁻¹⁰, incluyendo la guía del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) 2015¹.
- El PAP actualmente tiene asociada una métrica de cumplimiento en la APS. Se recomienda homologar la métrica como «PAP o PCR-VPH tomado» en vez de solo PAP, ya que ambos abogan a la misma finalidad.

PCR-VPH

CONSIDERACIONES PCR-VPH (+) PARA GENOTIPOS 16/18

Se recomienda enviar directamente a colposcopia por el riesgo oncogénico asociado^{1,8-10}. Si en la colposcopia no se observa lesión, se recomienda la realización de una citología^{9,10}. Si la citología es positiva para una lesión de alto grado, dada su alta especificidad, se recomienda biopsia^{1,9,10}.

CONSIDERACIONES PCR-VPH (+) PARA GENOTIPOS NO-16/18

Se recomienda manejar con base en los grupos de riesgo de la IARC: genotipos 45, 33, 31, 52, 58 y 35, control al año; genotipos 39, 51, 59, 56 y 68, control a los 3 años; genotipo 66, control a los 5 años. Nótese que estas recomendaciones son para pacientes VIH-. En el caso de VIH+, acotar los intervalos a un año independiente del genotipo.

De manera opcional, si una paciente tiene un resultado positivo para un genotipo 45 y/o 33, puede ser candidata a colposcopia⁹⁻¹¹, siempre y cuando cumpla con, al menos, alguno de los siguientes criterios: que la paciente sea de riesgo, que tenga un cotest con resultado células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US) o superior (ASC+), que le anteceda un PAP ASC+ sin PCR-VPH, que tenga un PCR-VPH anterior o biopsia con 12 meses de antigüedad con el mismo genotipo o grupo de riesgo de la IARC.

La evidencia internacional indica que el genotipo 45 confiere un alto riesgo oncogénico y se recomienda su evaluación por colposcopia y cepillado endocervical dada su fuerte asociación con adenocarcinomas (ADC). El genotipo 33 ocupa los primeros lugares en el *ranking* de la IARC y se ha evidenciado repetidamente en neoplasia intraepitelial grado 3 (NIE3) y CaCu en estudios locales^{18,20}. La derivación de uno o ambos a colposcopia inmediata va a depender de la disponibilidad de recursos y de la sensibilidad que se le quiera dar al algoritmo. La elección de su inclusión, así como de uno por sobre el otro debe realizarse basada en las necesidades locales.

CONSIDERACIONES PARA PCR-VPH (+) PARA GENOTIPO 18

Este genotipo puede generar lesiones glandulares difíciles de visualizar en la colposcopia^{9,10}. De esta manera, un PCR-VPH (+) para genotipo 18, al igual que las atipias glandulares, deben ser manejados con evaluación del cérvix con colposcopia inmediata y, adicionalmente, endocérnix con legrado endocervical y ecografía transvaginal para descartar origen endometrial. Estos lineamientos también aplican para un caso VPH45+ que ha sido derivado a colposcopia dada su cercana relación filogenética y asociación con ADC.

CONSIDERACIONES PARA PCR-VPH (+) PARA GENOTIPO 66

A pesar de que está incluido en la mayoría de los kits PCR-VPH, la IARC lo removió del grupo de alto

riesgo^{7,9,10}, por lo que será considerado de bajo riesgo en este documento y no estará incluido en el algoritmo de manejo (en otras palabras, infecciones únicas por 66 pueden ser controladas en 5 años).

MANEJO DE CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INCIERTO

Se recomienda realizar PCR-VPH a todos los ASC-US^{9,10}. Un PCR-VPH negativo con citología reflejo ASC-US tiene muy bajo potencial oncogénico y debiese controlarse en el tiempo con citología y/o PCR-VPH^{8,9}. Si la paciente tiene ASC-US a repetición con PCR-VPH negativos, existe la posibilidad de que el genotipo causante del efecto citopático no sea VPH de alto riesgo (VPH-AR) consenso y, por ende, no sea detectado por el kit. Es extremadamente poco probable que este genotipo vaya a generar un CaCu, por lo que se recomienda seguimiento⁷.

CÉLULAS ATÍPICAS SUGERENTES DE LESIÓN DE ALTO GRADO

Se recomienda derivar inmediatamente a colposcopia^{1,8-10}.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL GRADO 1

La observación es preferible al tratamiento para casos de NIE1^{9,10}. Si se observa una NIE1 en repetidas ocasiones durante un periodo de 2 años, el tratamiento es aceptable e, incluso, el clínico podría tomar una decisión basada en el riesgo que le confiere genotipo. Se recomienda manejar como vigilancia postratamiento.

VIGILANCIA POSTRATAMIENTO (PCR-VPH COMO TEST DE CURA)

La vigilancia postratamiento con PCR-VPH se recomienda en no menos de un año. Si la prueba de PCR-VPH resulta negativa, proceder cada 3 años. Se recomienda una vigilancia continua con PCR-VPH o cotest a intervalos de 3 años durante al menos 25 años después del tratamiento y manejo inicial postratamiento de NIE2, NIE3 o adenocarcinoma *in situ*^{9,10}. La vigilancia continua a intervalos de 3 años más allá de los 25 años es aceptable siempre que la esperanza de vida de la paciente y su capacidad para ser examinada no se vean comprometidas significativamente por problemas de salud graves. Nueva evidencia indica que el riesgo permanece elevado durante al menos 25

años, sin evidencia de que las pacientes tratadas regresen alguna vez a niveles de riesgo compatibles con intervalos de 5 años^{9,10}.

Posibilidades de manejo frente a un PCR-VPH (+): si la paciente tiene el mismo genotipo al control anual postratamiento (o el genotipo pertenece al mismo grupo de riesgo IARC), es altamente probable que haya enfermedad residual; si la paciente tuvo un cambio de genotipo, pero es de igual potencial oncogénico (mismo grupo de riesgo IARC), es poco probable que se trate de enfermedad residual, pero sí se encuentra en alto riesgo debido a que la paciente es proclive a hacer lesiones; si la paciente tuvo un cambio de genotipo, pero es a uno de menor potencial oncogénico, su riesgo es bajo y se puede controlar con PCR-VPH en un año; si la paciente pasó de ser PCR-VPH positivo a negativo, su riesgo es bajo y puede ser controlada en tres años^{9-11,22,23,25}.

El PCR-VPH como «test de cura» reemplaza al control con PAP y la colposcopia de los 6 y 12 meses, disminuyendo considerablemente el número de colposcopias innecesarias^{8,9}.

Carga viral

La evidencia demuestra que, a mayor carga, mayor el riesgo (Tabla 2)^{11,26}. Sin embargo, se decidió omitir indicaciones de manejo para facilitar la implementación y se recomienda integrarlas cuando haya familiarización con el concepto de riesgo oncogénico y los nuevos algoritmos.

Colposcopia

A la evaluación colposcópica, se debe observar una lesión o una zona sospechosa de lesión para la toma de muestras. No se recomienda la toma de muestras aleatorias o biopsias en cuatro cuadrantes.

Generalidades algoritmos propuestos

Aunque proponen citología refleja, son compatibles con el cotest. También son compatibles con la guía MINSAL 2015. Estos algoritmos tienen la característica de haber sido diseñados considerando la clínica del paciente y disponen el concepto de riesgo de manera sencilla por medio de algoritmos o flujogramas de decisiones. Se recomienda una implementación progresiva y con una planificación de costos respectiva.

Tabla 2. Disposición jerárquica de los valores predictivos positivos para los 13 VPH-AR vs. carga viral medida en baja, intermedia y alta. Los valores indican el porcentaje de riesgo para NIE2 o mayor en 3 años

Tipo VPH	% VPP según carga viral (NIE2+)				Razón de riesgo: alto vs. bajo
	Bajo	Medio	Alto	Todo	
16	3,89	6,79	17,64	11,91	4,53
33	4,39	9,94	10,56	2,12	2,4
31	4,01	8,9	10,94	6,77	2,73
35	3,49	6	10,1	5,4	2,9
18	2,01	2,83	7,9	5,1	3,93
58	1,14	2,11	6,11	3,94	5,35
51	2,27	4,38	4,47	3,35	1,97
45	1,32	2,35	3,37	2,34	2,56
39	1,98	2,77	2,11	2,2	1,06
52	0,39	1,15	4,57	2,03	11,72
59	0,93	1,09	2,79	1,84	3,01
56	0,17	2,42	1,32	1,04	7,57
68	1,02	0	0,82	0,58	0,8

NIE: neoplasia intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano; VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo; VPP: valor predictivo positivo.
Adaptada de Adcock et al., 2019¹¹.

ALGORITMOS DE TAMIZAJE Y SEGUIMIENTO

En la figura 1 se muestra el algoritmo para la primera prueba PCR-VPH/PAP en la vida o no vigente: paciente de alto riesgo.

En la figura 2 se muestra el algoritmo para una prueba PCR-VPH negativo anterior (5 años) y/o PAP negativo anterior (3 años): paciente de menor riesgo.

Modelo de reportes

En la figura 3 se muestra el modelo de reporte de resultados para PCR-VPH.

Licitaciones públicas

Finalmente, y no menos importante, es asegurar la probidad de los procesos licitatorios. En parte, esto se logra buscando la representación de todos los actores involucrados. En la búsqueda de una competencia justa, todo lo que signifiquen preferencias clínicas, médicas o técnicas no esenciales se sugiere que sean dispuestas como criterios deseables con un puntaje

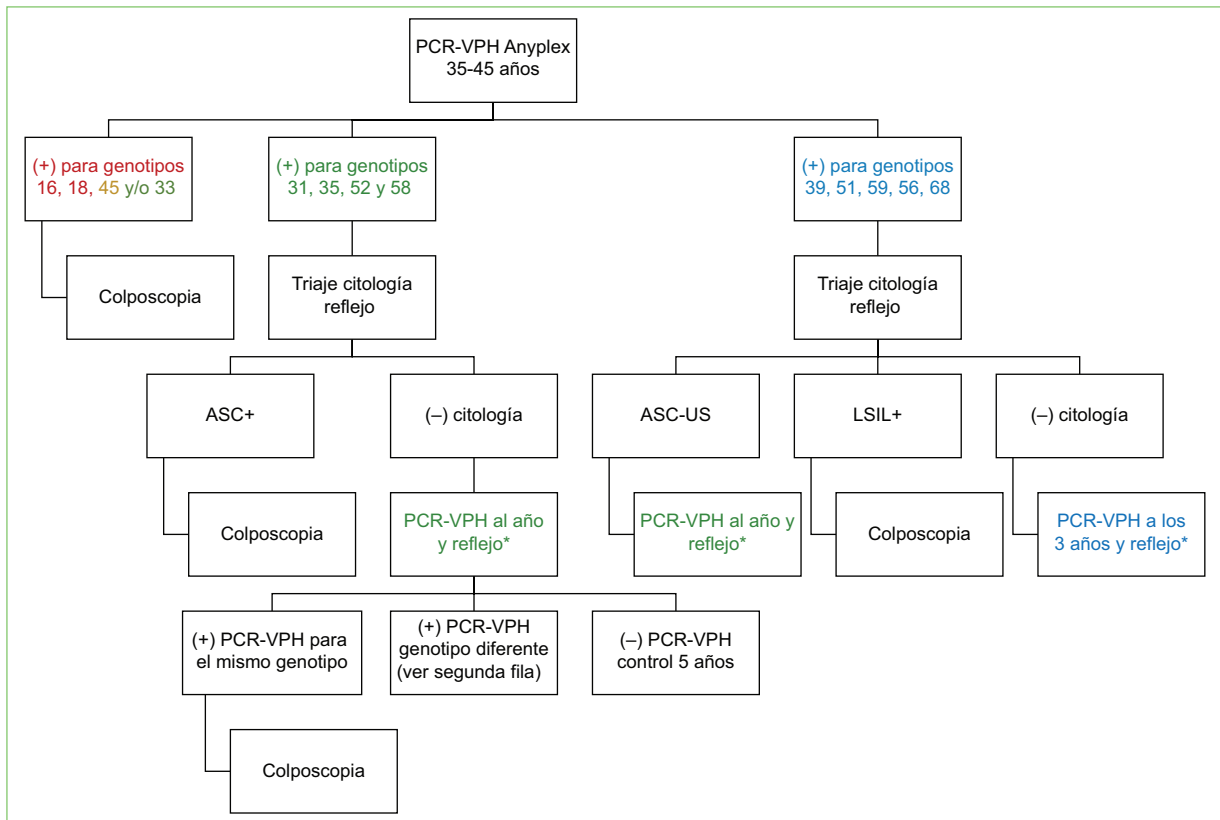


Figura 1. Todas las indicaciones con asterisco (*) tienen el mismo manejo. Razonamiento del algoritmo: al tratarse de una paciente de alto riesgo, la derivación a colposcopia considera adicionalmente al/los genotipo(s) 45 y/o 33 (elegir según epidemiología nacional y recursos) debido a su alto riesgo oncogénico. Se espera que, en futuras cohortes, el riesgo vaya disminuyendo acumulativamente en la población tamizada, lo que proporcionalmente disminuirá las derivaciones a colposcopia, las biopsias y el cáncer cervicouterino. El resto de los genotipos pueden manejarse según su riesgo en: control en un año y control a los tres años. Solo se derivan a colposcopia aquellos casos que demuestren ser infección persistente por el mismo genotipo. Aunque la definición estricta de una infección persistente no es clara, para fines de este algoritmo será considerada aquella que persista más allá de 2 años²⁷. Los ASC-US y lesiones citológicas más graves (ASC+) con PCR-VPV (+) serán derivadas a colposcopia para un análisis más exhaustivo del cuello cuando el riesgo del VPH que los infecte sea parte del grupo relacionado con VPH16 según la IARC. El genotipo 66, dado su bajo potencial oncogénico y su eliminación del grupo de los VPH-AR por la IARC, no está incluido en estos algoritmos y puede ser considerado VPH de bajo riesgo, por lo que, para fines prácticos, el manejo será igual al de un PCR-VPV (-) para alto riesgo. ASC: células escamosas atípicas; ASC-US: células escamosas atípicas de significado incierto; IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VPH: virus del papiloma humano.

que impacte en la decisión final. Además, es fundamental asignar un peso equivalente al ítem «costo» y al «técnico», ya que no se debe comprometer uno por el otro.

Discusión

La inversión en PCR-VPV como herramienta de tamizaje primario y seguimiento es avalada por estudios alrededor del mundo como una técnica altamente costo-efectiva^{2,8-10,28}. Dependiendo de lo específico y bien

construido del algoritmo de trabajo, este puede significar una optimización considerable de recursos, enfocándolos en aquellos casos que realmente los necesitan²⁸, como permite hacerlo la genotipificación extendida y, especialmente, la genotipificación completa. Respecto al algoritmo presentado, si se decide indicar colposcopia inmediata para genotipos 45 y 33, aumentarán las derivaciones colposcópicas. Sin embargo, se debe entender que esto aplica solo para pacientes de alto riesgo y por efecto de cohortes, irá disminuyendo considerablemente en el tiempo.

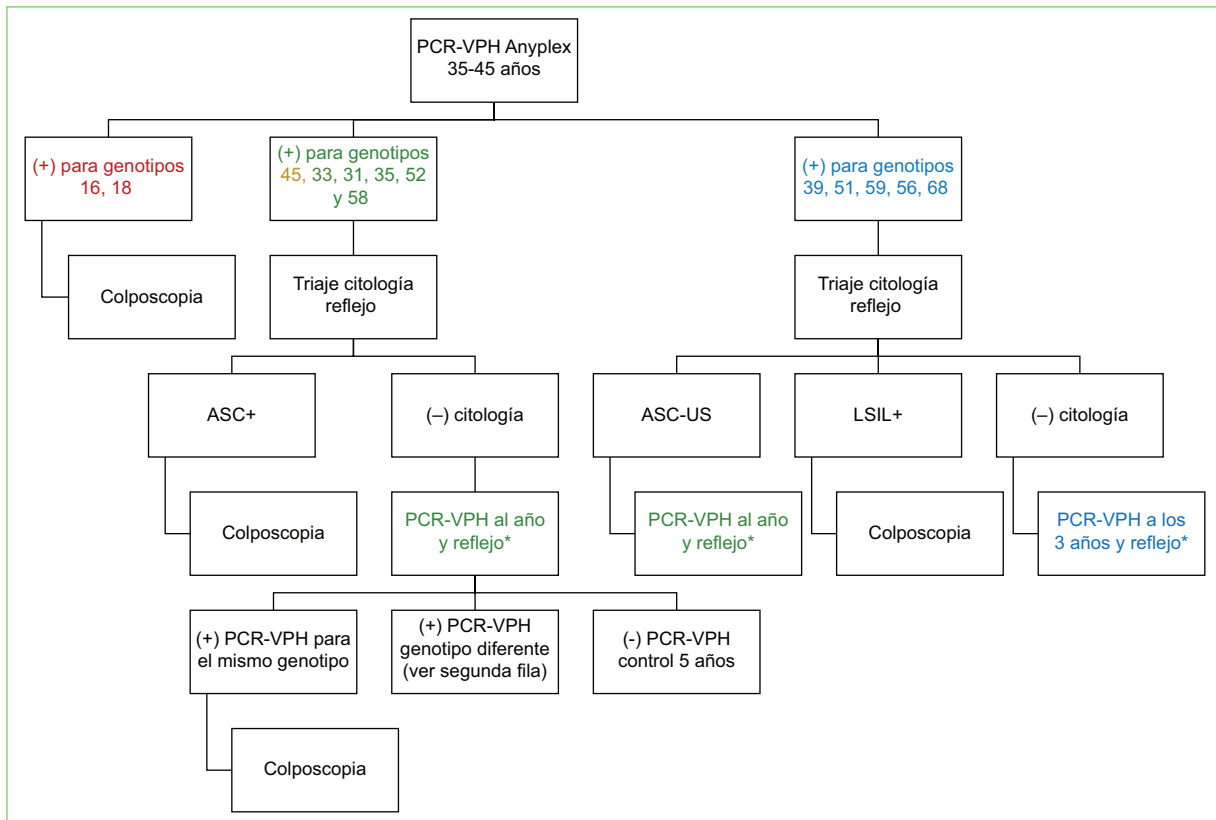


Figura 2. Algoritmo PCR-VPH negativo anterior (5 años) o PAP negativo anterior (3 años): paciente de menor riesgo. Todas las indicaciones con asterisco (*) tienen el mismo manejo. Razonamiento del algoritmo: una paciente que tiene un PCR-VPH anterior vigente significa que hace 5 años atrás no tenía el agente etiológico necesario para el desarrollo de un CaCu. El CaCu, según su historia natural, no se desarrolla en menos de 10-15 años, por lo tanto, una paciente con PCR-VPH negativo está «protegida» hasta su siguiente control. De esta manera, se pueden limitar las colposcopias a lo estrictamente necesario, siendo el 16 y 18 mandatorios según la guía del Ministerio de Salud de Chile y la ASCCP. Respecto al PAP, al tener un valor predictivo negativo menor que la prueba de PCR-VPH, la frecuencia de evaluación debe ser mayor (1-3 años). ASC: células escamosas atípicas; ASCCP: Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical; ASC-US: células escamosas atípicas de significado incierto; CaCu: cáncer cervicouterino; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; PAP: Papanicolau; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VPH: virus del papiloma humano.

Paralelamente, se observará una disminución sustantiva de colposcopias, biopsias y PAP gracias al seguimiento específico de genotipo por PCR-VPH de pacientes tratadas; de colposcopias y biopsias al seguir solo infecciones persistentes por el mismo genotipo o grupo de riesgo; de exámenes PCR-VPH al disminuir la frecuencia de seguimiento para genotipos de menor riesgo (seguimiento a 3 y 5 años); de colposcopias y PAP al realizar seguimiento de ASC-US con PCR-VPH; de exámenes PCR-VPH, colposcopias y biopsias al identificar y omitir infecciones únicas por genotipo 66 (y en el futuro y muy probablemente al 68); de PAP al implementar la citología refleja, y de subdiagnóstico de CaCu. Hipotéticamente, la balanza se inclina a obtener un considerable ahorro, incluso si se incluyen ambos genotipos. Adicionalmente, es

importante monitorizar mediante la genotipificación de las biopsias NIE3+, los genotipos más prevalentes e ir identificando la epidemiología local para ir realizando mejores al algoritmo en el tiempo, aprovechando su versatilidad.

Cabe destacar que esta estrategia debe acompañarse de un robusto programa nacional de inmunización y un fuerte componente educativo transversal (tanto pacientes como profesionales de la salud), que aporte en el desarrollo de aprendizajes relacionados con el CaCu y sexualidad, promoviendo el empoderamiento de la mujer respecto a su propia salud, la destigmatización de la infección y culturización en inmunización, dándole sentido a las estrategias de prevención, abriendo nuevas posibilidades menos convencionales para romper barreras de acceso, como el uso

INFORME PCR VPH-AR

Resultado(s):

IMPORTANTE: LA INFECCIÓN CON VPH NO ES DIAGNÓSTICO DE CÁNCER. CONSULTE CON SU MÉDICO PARA MAYOR INFORMACIÓN.

SECCIÓN EXCLUSIVO USO MÉDICO

Recomendaciones según genotipo de VPH:

16/18: Colposcopia.

33/45: La derivación a colposcopia para estos casos depende de la epidemiología nacional y el riesgo de la paciente. Recomendamos:

- En caso de tamizaje previo no vigente o VIH (+), colposcopia.
- En caso de tamizaje previo vigente, triage citológico. Si el triage citológico resulta ASC-US o mayor, se recomienda colposcopia. En caso de triage citológico negativo, se recomienda control con PCR-VPH al año.

31/35/52/58: Triage citológico. Si el triage citológico resulta ASC-US o mayor, se recomienda colposcopia. En caso de que se compruebe persistencia del genotipo, se recomienda colposcopia. En caso de triage citológico negativo, se recomienda control con PCR-VPH al año.

39/51/59/56/68: Triage citológico. Si el triage citológico resulta ASC-US (+), se recomienda control con PCR-VPH al año. Si el triage citológico resulta LSIL o mayor, se recomienda colposcopia. En caso de triage citológico negativo, se recomienda control con PCR-VPH hasta en 3 años.

66: Control con PCR-VPH en 5 años o en 3 años si el paciente es VIH(+).

NOTA: En caso de que se compruebe persistencia genotipo-específica al PCR-VPH de seguimiento, se recomienda colposcopia.

Recomendaciones basadas en la guía nacional para el cáncer cervicouterino (MINSAL 2015), lineamientos ASCCP 2019-2024, OMS 2021 y estratificación de riesgo del IARC handbook basado en las publicaciones de Demarco (2020, EClinicalMed), De Sanjose (2018, JNCI CS) y Bouvard (2021, NEJM).

Realizado con la tecnología clínicamente validada de Anyplex II HPV HR (Seegene, Inc. Korea).

Figura 3. Se sugiere trabajar con el molde presentado con el objetivo de ayudar al clínico y educar al paciente respecto al resultado. Este modelo sigue la forma en que se presentan los exámenes de laboratorio clínico. Para las pruebas de PCR-VPH que detecten más genotipos, solo reporte los VPH-AR consenso IARC. Por ejemplo, en el caso del kit Allplex HPV28 (Seegene, Inc.), que reporta 19 genotipos de alto riesgo y nueve de bajo riesgo, agregue la siguiente línea bajo el VPH66: "53/69/73/82/26/6/11/40/42/43/44/54/61/70: genotipos de menor riesgo a los que no se les atribuye cánceres. Control con prueba de PCR-VPH en 5 años (3 años si el paciente es VIH+)".

IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano; VPH-AR: virus del papiloma humano-alto riesgo.

de autotomas²⁹ o para determinar riesgo, como la carga viral y coinfecciones con otros agentes microbianos (p. ej., *C. trachomatis*) insertos en estrategias sindrómicas. Todas estas iniciativas deben contemplar la cooperación con las sociedades civiles como vías adicionales de llegada al usuario final y con ello, fuentes de retroalimentación. Recordemos que estas últimas han tenido un papel fundamental en el acompañamiento a pacientes y sus familias en el duro viaje oncológico y en desarrollo de materias fundamentales como la Ley Ricarte Soto o los avances en la Ley del Cáncer.

En el plano procedimental, la generación de instancias que permitan alinear el trabajo entre APS, las unidades de patología cervical y anatomía patológica es crítico. Es fundamental que esta última tenga la prioridad para el trabajo con el PCR-VPH, dada la trazabilidad y correlación de las muestras pertenecientes a un mismo caso (PCR, citología y biopsia).

Respecto a los kits de PCR-VPH, deben utilizarse exclusivamente aquellos que han sido clínicamente validados³⁰. De entre ellos, se utilizó como referencia a Anyplex II HPV HR (Seegene, Inc.)³¹ por su robustez técnica que lo ha llevado a ser considerado referente de segunda generación³² y su facultad de entregar cada genotipo de manera individualizada (genotipificación completa o *full genotyping*), adaptándose de mejor manera a las necesidades locales. Se entiende que existen otros kits que hacen genotipificación extendida³⁰ y es responsabilidad de quienes promueven su uso el plantear soluciones atinentes a las necesidades locales basadas en la evidencia.

Para cerrar, se invita a reflexionar sobre la frase «para poder solucionar un problema, debemos empezar por entenderlo» como una síntesis ideológica de este trabajo.

Conclusiones

La genotipificación extendida (especialmente la completa) es una herramienta fundamental para la optimización costo-efectiva del tamizaje y seguimiento por medio de una estratificación por riesgo oncogénico basado en una aproximación integral, que considera la epidemiología local y «al enfermo por sobre la enfermedad». Estas recomendaciones constituyen lineamientos esenciales para su implementación de manera exitosa sobre la guía actual y manifiestan la intención de un grupo multidisciplinario de especialistas unidos para aportar en la construcción e innovación en salud pública desde la evidencia y experiencia.

Agradecimientos

Los autores agradecen al apoyo de F. Vidangossy, director ejecutivo de la Fundación Cáncer Vida; a H. Daud, fundador y director ejecutivo de la Fundación Montserrat Fariña; a Alatheia SpA., por los esfuerzos dispuestos en la profesionalización médica del rubro comercial e introducción de tecnologías innovadoras para mejorar la salud en Chile, y a Seegene Inc. por su excelente servicio e invaluable aporte médico-científico.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Guías Clínicas AUGE. Cáncer cervicouterino [Internet]. Chile: Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores; noviembre de 2015. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
2. Plan Nacional de Cáncer 2022-2027 [Internet]. Chile: Ministerio de Salud, Departamento Agencia Nacional de Cáncer, Oficina de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, División de Prevención y Control de Enfermedades; 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/plan-nacional-de-cancer/>
3. Bonde J, Bottari F, Iacobone AD, Cocuzza CE, Sandri MT, Bogliatto F, et al. Human papillomavirus same genotype persistence and risk: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(1):27-37.
4. Elfgrén K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):561-7.
5. Elfgrén K, Elfström KM, Nauciler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(3):264.e1-264.e7.
6. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE, et al. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: a population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *Int J Cancer.* 2014;135(3):624-34.

7. International Agency for Research on Cancer, IARC. Cervical Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 18 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2022. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/604>
8. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2021.
9. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31.
10. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical cancer screening: a review. *JAMA.* 2023;330(6):547.
11. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM, Joste NE, et al. Role of HPV genotype, multiple infections, and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1816-24.
12. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(1):1-13.
13. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJF, Meijer C, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2271-6.
14. Balanda M, Quiero A, Vergara N, Espinoza G, Martín HS, Rojas G, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in Chile, 2014-2015. *Med Microbiol Immunol.* 2016;205(6):585-94.
15. Vergara N, Espinoza G, Balanda M, Quiero A, Hidalgo W, San Martín H, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among Chilean women from 2012 to 2016. *J Med Virol.* 2017;89(9):1646-53.
16. Tapia C, Campos M, Pozas N, Sardá A, Walker K. Distribución de genotipos de virus papiloma humano de alto riesgo en mujeres y hombres atendidos en una red asistencial privada en la Región Metropolitana, Chile. *Rev Chil Infectol.* 2024;41(1):20-6.
17. Aedo AS, Melo AA, García P, Guzmán GP, Capurro IV, Roa JC. Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCR-RFLP. *Rev Med Chile.* 2007;135(2):167-73.
18. Melo AA, Montenegro HS, Hooper T, Capurro IV, Roa JC, Roa I. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. *Rev Med Chile.* 2003;131(12):1382-90.
19. Melo A, Vásquez AM, Andana A, Matamala M, Pino T, Guzmán P, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-Uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(5):542-8.
20. Valdivia IM, Aguayo GF, Pruyas AM, Snijders PJF, Corvalán RA, Ferreccio RC. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervicouterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2010;27(1):11-5.
21. Castro FA, Domínguez A, Puschel K, van de Wyngaert V, Snijders PJF, Franceschi S, et al. Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):361.
22. Tao X, Zhang H, Zhang H, Xiao Y, Zhong F, Zhou X, et al. The clinical utility of extended high-risk HPV genotyping in risk-stratifying women with L-SIL cytology: a retrospective study of 8726 cases. *Cancer Cytopathol.* 2022;130(7):542-50.
23. Chua B, Lim LM, Ng JSY, Ma Y, Wee HL, Caro JJ. Cost-effectiveness analysis of HPV extended versus partial genotyping for cervical cancer screening in Singapore. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1812.
24. Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Andrews J, Vaughan L. Risk stratification of HPV-positive results using extended genotyping and cytology: Data from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol.* 2023;174:68-75.
25. Li X, Rao X, Wei MJ, Lu WG, Xie X, Wang XY. Extended HPV genotyping for risk assessment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 or worse in a cohort study. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):906-14.e10.
26. Flores R, Papenfuss M, Klimecki WT, Giuliano AR. Cross-sectional analysis of oncogenic HPV viral load and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006;118(5):1187-93.
27. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent human papillomavirus infection. *Viruses.* 2021;13(2):321.
28. Pan-American Health Organization (PAHO). Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers [Internet]. Washington, D.C.: Pan-American Health Organization; 2016. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English---FINAL-version.pdf>
29. Ferreccio C. Nuevas estrategias de prevención y control de cáncer de cuello uterino en Chile. *Salud Publica Mex.* 2018;60(6):713.
30. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJL, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1083-95.
31. Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJF, van der Salm ML, Agard D, et al. Clinical validation of AnyplexTM II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016;76:36-9.
32. Arbyn M, Cuschieri K, Bonde J, Schuurman R, Cocuzza C, Broeck DV, et al. Criteria for second generation comparator tests in validation of novel HPV DNA tests for use in cervical cancer screening. *J Med Virol.* 2024;96(9):e29881.