

VIRUS PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO Y SU RELACIÓN CON LESIONES CERVICALES PREMALIGNAS, ENTRE LOS AÑOS 2020-2022, CHILE.

HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND ITS ASSOCIATION WITH PREMALIGNANT CERVICAL LESIONS, 2020-2022, CHILE.

María Fernanda Soto Fuentealba^a

Claudia Bustamante Saavedra^{a*}

Elías Salazar Vergara^a

Jaime Robles Pantoja^b

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina - Universidad Andrés Bello.

^bMédico especialista en Obstetricia y Ginecología, Hospital el Pino

Artículo recibido el 19 de abril, 2024. Aceptado en versión corregida el 12 de septiembre, 2024.

RESUMEN

Introducción: el Cáncer Cervicouterino es un importante problema de salud a nivel global, siendo causado principalmente por el Virus Papiloma Humano. **Objetivo:** analizar la prevalencia de los distintos genotipos de Virus Papiloma Humano en pacientes con lesiones cervicales premalignas, en la Unidad de Patología Cervical entre los años 2020-2022, Chile. **Metodología:** Estudio retrospectivo observacional, con diseño transversal y alcance descriptivo, en la Unidad de Patología Cervical, analizando datos de mujeres de 25-64 años, evaluando variables como edad, subtipo de Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo, resultados de Papanicolau y biopsias. **Resultado:** Se estudió una muestra de 244 mujeres. El Virus Papiloma Humano 16 fue el subtipo más detectado, seguido de otros Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo y el Virus Papiloma Humano 18. Aproximadamente el 22,95% presentaron más de un subtipo de virus, y el 47,95% con Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo tuvieron alguna lesión cervical, siendo el Virus Papiloma Humano 16 el más asociado a neoplasias. **Discusión:** La detección de los Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo mediante el Test Virus Papiloma Humano es un método más sensible comparado al Papanicolau, y debería preferirse como método de screening en mujeres de 30 años o más, para así mejorar las tasas de detección y evitar falsos positivos. **Conclusión:** El estudio confirma la asociación significativa entre Virus Papiloma Humano de Alto Riesgo con el Cáncer Cervicouterino, al igual que la superioridad del Test Virus Papiloma Humano con respecto del Papanicolau para el tamizaje de este, destacando la necesidad de mejorar las políticas públicas y continuar investigando los efectos que presentará la vacuna contra Virus Papiloma Humano en la población objetivo.

Palabras clave: Virus papiloma humano, Cáncer de cuello uterino, Lesiones precancerosas, Neoplasia intraepitelial, Genotipos, Tamizaje.

ABSTRACT

Introduction: Cervical Cancer is a significant health issue worldwide, primarily caused by Human Papillomavirus. **Objective:** To analyze the prevalence of different Human Papillomavirus genotypes in patients with premalignant cervical lesions at the cervical pathology unit from 2020 to 2022, Chile. **Methodology:** A retrospective observational study, with a cross-sectional design and descriptive scope, was conducted at the Cervical Pathology Unit. Data from women aged 25-64 were analyzed, assessing variables such as age, high-risk Human Papillomavirus subtype, results from Pap smear tests, and biopsies. **Results:** A sample of 244 women was studied. Human Papillomavirus 16 was the most detected subtype, followed by other high-risk Human Papillomavirus and Human Papillomavirus 18. About 22,95% of the women had more than one type of Human Papillomavirus. 47,95% of patients with high-risk Human Papillomavirus had some form of cervical lesion, with Human Papillomavirus 16 most associated with neoplasms. **Discussion:** Detection of high-risk Human Papillomavirus through the Human Papillomavirus test is more sensitive compared to the PAP test and should be preferred as a screening method in women aged 30 and older to improve detection rates and avoid false positives. **Conclusion:** The study confirms the significant association between high-risk Human Papillomavirus and Cervical Cancer, as well as the superiority of the Human Papillomavirus test over the PAP test for Cervical Cancer screening, highlighting the need to improve public policies and continue to investigate the effects that the Human Papillomavirus vaccine will have on the target population.

Key words: Human papillomavirus, Cervical cancer, Precancerous conditions, Intraepithelial neoplasia, Genotypes, Screening.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu), globalmente, ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres, con 604.000 casos diagnosticados y 434.000 fallecimientos el 2020¹. En Chile, es el quinto cáncer más frecuente entre las mujeres, siendo un problema de salud pública tanto a nivel nacional como internacional².

La infección por el Virus Papiloma Humano (VPH), causa alrededor del 99% de los casos de CaCu y es considerada la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo^{3,4}. Como parte de su estudio, se han identificado cerca de 200 genotipos, sin embargo, solo 30 de ellos afectan el tracto genital femenino. Según su potencial oncogénico, se dividieron en VPH de alto riesgo (VPHar), incluyendo los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, y los de bajo riesgo, que son los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83 y 89, estos últimos relacionados con lesiones genitales benignas como condilomas⁴. De todos los VPHar, los tipos 16 y 18 causan el 70% de los casos de CaCu y 50% de las lesiones precursoras de cáncer⁵.

El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), a lo largo de los años, ha implementado diferentes estrategias para la prevención de esta patología, destacando como prevención primaria, la inclusión en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de la vacuna tetravalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en el año 2014, cuya población objetivo son personas entre 9-13 años^{5,6}. A nivel de prevención secundaria, se incluyó el tamizaje con métodos de citología cervical, como el Papanicolau (PAP), y el Test Molecular de VPH, incluidos en 1987 y 2019, respectivamente⁷.

El PAP tiene como población objetivo mujeres entre los 25-64 años, mostrando una sensibilidad de 55,5% y una especificidad de 96,8%⁴. Sus resultados pueden clasificarse como caso sospechoso, aquellos que sugieren cáncer invasor o neoplasia intraepitelial (NIE) en sus grados I, II, III, o cáncer in situ. También los atípicos, como aquellos en los que no se puede descartar una lesión de alto grado (ASC-H) o glandular (AGUS), y en atípico inespecífico (ASCUS), los que requerirían un estudio adicional⁵.

Por otro lado, el Test de VPH es realizado en mujeres entre 30 y 64 años, permitiendo genotipificar los distintos tipos de VPHar, teniendo una sensibilidad del 94,6%, una especificidad del 94,1% y un gran valor predictivo negativo (VPN). Debido a que se requiere presencia de VPH para presentar un CaCu, al resultar negativo se posterga 5 años el próximo tamizaje^{5,7}.

En base a lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de lesiones cervicales premalignas en pacientes en una unidad de patología cervical en Chile entre 2020 y 2022, y cómo se relacionan estos a los diferentes genotipos de VPH?

Para responder a esta interrogante se plantea como objetivo general analizar la prevalencia de los distintos genotipos de VPH en pacientes con lesiones cervicales premalignas, en una Unidad de Patología Cervical (UPC), entre los años 2020-2022, Chile.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Relacionar los diferentes serotipos de VPHar según la edad de las pacientes derivadas a la UPC entre los años 2020 y 2022.
- Analizar la correlación entre biopsia y subtipo de VPHar en la UPC entre los años 2020 y 2022.
- Conocer cuántas de las pacientes portadoras de VPHar con PAP negativos resultan en una NIE reconocida por biopsia.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo observacional, con diseño transversal y alcance descriptivo, al total de pacientes con VPHar derivados a la UPC. Esto debido a que para poder analizar prevalencia sólo se requiere de información en un tiempo y espacio específico, logrando este objetivo con el diseño planteado. Los Test de VPH se realizaron con sistema COBAS modelo 4800 con la técnica de reacción en cadena de polimerasa, la cual reporta individualmente los genotipos 16 y 18, e identifica otros 12 genotipos de alto riesgo (VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH58, VPH59, VPH66, VPH68) de manera inespecífica, informados como Otros de Alto Riesgo (OAR).

Los datos fueron obtenidos desde el sistema de información de la Red Asistencial, generando una base de datos que incluye las variables edad, subtipo de VPHar, PAP y resultado de biopsia, la que se encuentra anonimizada por personal externo a la investigación, para mantener así la privacidad de las usuarias y no sesgar el estudio.

Las variables utilizadas fueron rangos etarios (25-34 años, 35-44 años, 45-54 años y 55-64 años), subtipo de VPHar (16, 18 y OAR), resultado de PAP (negativo, inadecuado, no tiene, VPH, inflamatorio, atípico, NIE I, NIE II, NIE III, carcinoma escamoso) y resultado de biopsia (negativo, VPH, NIE I, NIE II, NIE III).

Para el estudio, se consideró como universo a todas las mujeres pertenecientes al Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS), que incluye un total de 648,311 pacientes, según los datos más recientes del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁸. A partir de esto, se definió como población objetivo a todas las mujeres en edad de tamizaje con PAP, con un total de 343,813 mujeres entre 25 y 64 años. La muestra se estimó utilizando a todas las pacientes derivadas a la UPC de un hospital del SSMS, sumando un total de 295 mujeres, a quienes se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión: a) mujeres entre 25 y 64 años y b) pertenecientes al SSMS. Asimismo, se

establecieron criterios de exclusión: a) mujeres menores de 25 años, b) mayores de 65 años, c) datos incompletos, o d) aquellas sin alguna de las variables analizadas, es decir, edad, al menos un subtipo de VPH, resultado de PAP y biopsia. Finalmente, se incluyó un total de 244 mujeres para el análisis del estudio.

Se utilizó el programa Microsoft Excel® versión 16.47 para análisis de las distintas variables. La variable cuantitativa edad se registró en una tabla de distribución de frecuencias usando intervalos, calculados usando la regla de la raíz, y, la amplitud de ellos, a partir del cociente entre el rango y en número de intervalos, aproximando por exceso. Las variables cualitativas serotipo de VPH, resultado de PAP y biopsia, se presentaron con tablas en el software antes mencionado, calculando la frecuencia y el porcentaje de dichos datos, exhibiéndolos por medio de gráficos generados por el mismo programa. En el caso específico de la variable serotipo de VPH, esta puede incluir más de un serotipo, por lo que al calcular el porcentaje se basó en la cantidad de mujeres que estarían contenidas en la muestra.

En este trabajo se consideró el término lesión de bajo grado a NIE I, y de alto grado a NIE II, III y adenocarcinoma in situ.

El estudio fue realizado conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y no presentando riesgo ni daño físico, moral, psicológico, social, jurídico ni financiero para las pacientes de las cuales se obtuvieron los datos anonimizados. Contando con la autorización del Comité de Ético Científico del SSMS, teniendo presente lo señalado en la Ley 20.584 de deberes y derechos del paciente, en relación al manejo y resguardo de datos sensibles.

RESULTADOS

Se estudió una muestra total de 244 mujeres derivadas a la UPC. De estas, fueron incluidas aquellas infectadas con ≥ 1 subtipo de VPH, siendo el rango de 35-44 años el que presenta con más frecuencia VPH positivo por algún genotipo de alto riesgo, es decir, 33,20%, seguido estrechamente por el rango de 25-34 años con un 32,79% (Tabla 1).

En todos los rangos etarios, el subtipo más detectado fue el VPH16, presente en 58,61% de la

muestra, seguido por OAR y en último lugar el VPH18. Además, se evidenció que en un 22,95% de las mujeres coexisten más de un subtipo de VPH, observándose que la asociación más frecuente es tener VPH16 junto a OAR.

En el 21,31% de las pacientes no se evidencia la presencia de VPHar ni neoplasia en el resultado de la biopsia. Por otro lado, en el 47,95% de las pacientes existe alguna lesión cervical al análisis histológico, siendo el subtipo VPH16 el más frecuente, presente en un 47,86% de las neoplasias. Las restantes se asocian a VPH18, OAR y más de un tipo VPHar, en un 29,06%, 16,24% y 6,84%, respectivamente.

Del total de las neoplasias producidas por VPH16, un 37,50% son NIE III. Por otro lado, de las neoplasias producidas por VPH18, un 50,00 % es NIE II, y, por último, en aquellas asociadas a OAR, un 57,89% resultó ser NIE I (Figura 1).

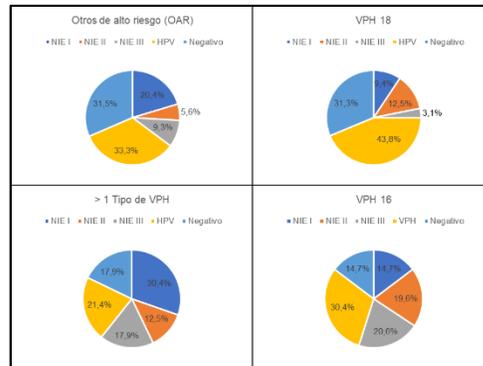


Figura 1. Subtipo vs Biopsia.

De las pacientes con VPHar, un 81,15% obtuvo un PAP negativo, sin embargo, en un 44,62% se evidenció alguna neoplasia en la biopsia, observándose con mayor frecuencia NIE I, seguido por NIE III y NIE II, con un 17,44%, 14,36% y 12,82% respectivamente. Por otro lado, de aquellas con PAP positivo, es decir, atípico, NIE I, NIE II, NIE III o carcinoma in situ, un 34,29% no presentó una neoplasia cervical en la histología, es decir, en 12 de 35 pacientes que tenían PAP positivo, no se evidenció lesión premaligna en la biopsia (Tabla 2).

Tabla 1. Frecuencia de subtipo VPHar según edad.

Edad/Subtipo	VPH 16	VPH 18	OAR	16 y OAR	18 y OAR	16 y 18	16, 18 y OAR	Total
25-34 años	31	9	14	14	10	2	0	80
35-44 años	35	9	23	11	1	1	1	81
45-54 años	23	10	13	7	4	0	1	58
55-64 años	13	4	4	3	0	1	0	25
Total, años	102	32	54	35	15	4	2	244

VPH: Virus papiloma humano; OAR: Otros VPH de alto riesgo.

Tabla 2. Biopsia v/s PAP.

Biopsia/PAP	Negativo	Positivo	Inadecuado	Totales
NIE I	34	10	2	46
NIE II	26	5	3	34
NIE III	28	8	1	37
Negativo	110	12	5	127
Totales	198	35	11	244

PAP: Papanicolaou; NIE: Neoplasia intraepitelial.

DISCUSIÓN

La presencia de un VPHar es el factor de riesgo más importante para CaCu, presente en más de 99% de los casos, lo que, sumado a su persistencia en el tiempo mayor a 2 años, son los desencadenantes principales de neoplasias de cuello uterino⁹. En la misma línea, a mayor edad hay menor capacidad de eliminación del virus desde el cuerpo, impulsando una mayor persistencia de los VPHar en grupos etarios mayores, lo que se relaciona con la mayor presencia de CaCu en estadios más avanzados, estableciendo el rango etario sobre los 55 años como un factor de riesgo^{9,10}.

Ante esta situación, en el presente estudio se analizó la relación entre subtipos de VPHar con grupos etarios, mostrando el VPH16 como el más prevalente en todos los rangos, con una mayor incidencia entre los 25 y 44 años (aproximadamente 15%) y una mayor presencia de infección por más de un serotipo en pacientes entre los 25 y 44 años, situación semejante a la observada en un estudio en Turquía del 2019, el cual mostró VPH16 como aquel más prevalente en todos los grupos etarios, siendo más frecuente entre los 30 y 40 años con un 43,69% y más frecuente la presencia de mayor a un tipo de VPH entre los 30 y 40 años, con 72,20%¹¹.

Como se mencionó anteriormente, existen alrededor de 30 subtipos de VPH que afectan el tracto genital femenino, sin embargo, no todos presentan una asociación con progresión a cáncer, por lo que se han identificado VPHar, dentro de los cuales, los más asociados a lesiones precancerosas y al desarrollo de CaCu son el VPH16 y VPH18, vinculados a un 66% de los casos^{12,13}. En este trabajo, el VPH16 fue el genotipo que más se encontró, presente en el 58,6% de las pacientes, situación semejante a nivel mundial, aunque en menor proporción, con una prevalencia del 32,1%¹⁴. Por otro lado, al sumar los VPH16 y VPH18, abarcan el 77,86% de las infecciones virales presentes en las pacientes del presente estudio, similar a lo visto en México, donde se reportó una prevalencia de 66% para los genotipos VPH16 y VPH18¹⁵.

Por otro lado, el VPH16 es el que más se relaciona a alguna neoplasia respecto a los otros VPHar, presentándose con mayor frecuencia en las pacientes en las que la biopsia arrojó tanto NIE II como NIE III, siendo esta última la que se observó con mayor frecuencia en la biopsia de las pacientes portadoras de este serotipo, concordando con

publicaciones internacionales, que relacionan al VPH16 con lesiones de alto grado¹⁶, presente en el 50% de los CaCu¹³. Por otro lado, los OAR se encontraron con menor frecuencia en cualquiera de las lesiones, ya sean de alto o de bajo grado, situación semejante a lo publicado por el Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, que mostraba una asociación entre los subtipos 31, 33, 45, 52, y 58 y el CaCu, de un 15%¹³.

En este estudio se obtuvo que del 81,15% de pacientes con PAP negativo derivadas por presencia de VPHar a la UPC, 44,44% obtuvieron un estudio histológico concordante con una neoplasia de bajo u alto grado. Ante esto, en esta población se determina que el PAP se relaciona con una especificidad del 90,2%, sensibilidad del 20,7% y un VPN del 55,6%, lo que dejaría un 44,4% de pacientes con neoplasia de bajo y alto grado sin diagnóstico al únicamente realizarse PAP. El tamizaje con PAP se ha realizado por más de 30 años en Chile, a pesar de esto, su sensibilidad varía entre 30-87%, y no ha mejorado con el transcurso de los años, ya que se ve afectada por variables independientes como la variabilidad anatómica presente en cada mujer, lo que afecta a la hora de la toma de la muestra conllevando a la falta de obtención de células en la zona de transición en el frotis, provocando resultados no concluyente por parte de los citopatólogos, y como consecuencia, la necesidad de realizar más pruebas¹⁷. Un trabajo a nivel nacional evidenció una situación similar a lo reportado en este estudio, donde 57,4% de las mujeres con VPH positivo no habrían sido detectadas a través del Papanicolaou, y posteriormente fueron diagnósticas con NIE III, donde la sensibilidad del PAP para detectar lesiones NIE III en este estudio fue de 23,6% comparado con una sensibilidad del 94,9% al realizar la prueba de VPH. En esa investigación el PAP diagnosticó solo un 55,5% de los CaCu que fueron detectados por Test de VPH, dejando un 44,5% de pacientes sin diagnóstico, similar a lo reportado en este trabajo¹⁸. A pesar de que el uso del Test VPH implica una mayor realización de colposcopias, basado en un Estudio Clínico Aleatorizado (ECA) realizado en España, esta práctica conlleva a una discreta reducción de la tasa de mortalidad, siendo aproximadamente 10 años de vida ganados por cada 1.000 mujeres examinadas, siendo una medida costo efectiva en reducir la

mortalidad, pese al aumento en la cantidad de colposcopias realizadas¹⁹.

Cabe destacar que el presente estudio al solo incluir pacientes con VPHar positivo, hace que la muestra sea de mayor riesgo para presentar alguna neoplasia comparado con la población general, debido a que, a partir de los 30 años, la sensibilidad de las pruebas de VPH es del 90% y su VPN es cercano al 99%, lo que descartaría alguna de estas lesiones. Además, la falta de especificación de la prevalencia de OAR, imposibilita exponer una conclusión sobre si prevalece un subtipo específico sobre otro.

Si bien la vacuna contra el VPH tetravalente en Chile está dirigida a niños que no han iniciado su vida sexual, también existe la nonavalente conocida como Gardasil-9, que está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), para ser administrada en adultos entre 27 y 45 años de edad¹³, con el objetivo de disminuir la propagación del virus a pesar de haber iniciado actividad sexual. Fisiopatológicamente los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna (nAbs), desempeñan un papel crucial en la prevención de la unión de viriones a la superficie de la célula epitelial, inhibiendo el inicio de una nueva infección viral, sin embargo, si la infección se adquirió antes de la vacunación, los nAbs no podrán eliminar las células infectadas, pero sí neutralizar el potencial de su infectividad^{20,21}.

En este contexto, sería relevante estudiar el impacto del fortalecimiento del sistema inmune en pacientes de mayor edad para potenciar la eliminación del VPHar, quienes presentan una menor capacidad para eliminar el virus y una disminución de la capacidad de sus sistemas inmunes^{22,23}.

CONCLUSIÓN

Al finalizar el estudio, se evidencia que la detección de genotipos de alto riesgo mediante el Test de VPH es más sensible en comparación con el PAP, y debería preferirse como método de tamizaje en mujeres de 30 años o más, para mejorar las tasas de detección y reducir los falsos negativos. Además, se confirma que, al igual que en el resto del mundo, la población chilena muestra una asociación significativa entre los genotipos VPH16 y VPH18 con el CaCu. Por otro lado, este estudio proporciona datos específicos sobre la prevalencia y distribución de los serotipos de VPH de alto riesgo en una población determinada, lo que es crucial para entender la epidemiología local del VPH y su relación con el cáncer cervical. Al identificar los serotipos más prevalentes y su asociación con lesiones cervicales de alto grado, los profesionales de la salud pueden mejorar los protocolos de diagnóstico y tratamiento, enfocándose en los serotipos más peligrosos.

Es crucial continuar con estudios en población chilena para evaluar el impacto de la vacunación,

que, junto con el tamizaje mediante el Test de VPH, podría disminuir tanto la incidencia como la mortalidad en el futuro.

En cuanto al impacto de este estudio en la formación de pregrado en el área de ginecología, refuerza la importancia de actualizar y mejorar los métodos de tamizaje, para evitar que los falsos negativos pasen desapercibidos. Además, este estudio puede servir como una base sólida para evaluar el impacto a largo plazo de los programas de vacunación contra el VPH en la reducción de la incidencia de cáncer cervical. Estos aportes son fundamentales para avanzar en la lucha contra el cáncer cervical y mejorar la salud de las mujeres a nivel local e internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [citado el 25 de julio 2023];71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Chile [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer WHO; 2024 [citado el 25 de julio 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/152-chile-fact-sheet.pdf>
3. De Sanjosé S, Garcia A. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología; 2017 [citado el 25 de julio 2023]. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4_monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf
4. Juárez K, Paredes V, Martínez M, Gordillo S, Vera C, Martínez M, et al. Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2020 [citado el 25 de julio 2023];18;58(3):243-9. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000027>
5. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGÉ: Cáncer Cérvico Uterino [Internet]. Santiago: MINSAL; 2015 [citado el 3 de julio 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
6. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Chile [Internet]. España: ICO/IARC Information Centre; 2023 [citado el 25 de julio 2023]. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHL.pdf>
7. Merino GF, Altamirano RA, Herrera J, Arab C, Roje D, Becerra S, et al. Implementación del diagnóstico molecular de VPH: experiencia chilena en curso. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2021 [citado el 3 de julio 2023];149:1339-46. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n9/0717-6163-rmc-149-09-1339.pdf>
8. Instituto Nacional de Estadísticas. Censos de población y vivienda [Internet]. Santiago: INE; 2024

- [citado el 25 de agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ine.gob.cl/estadisticas/sociales/censos-de-poblacion-y-vivienda/censo-de-poblacion-y-vivienda>
9. Neumann FT, Olea-Gangas C. Cáncer cervicouterino y lesiones preinvasoras de cuello. *Rev Hosp Clín Univ Chile* [Internet]. 2022 [citado el 10 de diciembre 2023];33(1):63-78. Disponible en: <https://doi.org/10.5354/2735-7996.2022.69354>
 10. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. *UpToDate* [Internet]. 2022 [citado el 10 de diciembre 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?search=vph&topicRef=3215&source=see_link#H8038291
 11. Findik S, Findik S, Abuoğlu S, Cihan FG, Ilter H, Iyisoy MS. Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2019 [citado el 10 de diciembre 2023];12(4):1391-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933954>
 12. Zhingre A, Peralta W, Salazar Z, Cárdenas F. Genotipos del Virus del Papiloma Humano en citología alterada del cuello uterino. *Vive* [Internet]. 2022 [citado el 9 de diciembre 2023];5(14):565-72. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i14.169>
 13. Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Chapter 11: Human Papillomavirus. En: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* [Internet]. USA: CDC; 2021 [citado el 10 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hpv.pdf>
 14. Kombe A, Li B, Zahid A, Mihiretie H, Bounda G, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and evaluation of vaccines. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [citado el 10 de diciembre 2023];8:552028. Disponible en: <https://doi.org/10.3389%2Fpubh.2020.552028>
 15. Acosta J, Monarrez D, Morgan F, Guicho M, Quevedo E, Lopez G. Prevalence of high risk human papilloma virus in healthy patients with vulvar condylomatosis. *Rev Med UAS* [Internet]. 2021 [citado el 10 de diciembre 2023];12(1):5-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n1.002>
 16. Soto G, Hernández J, López R, Aguayo C, Villela L, Espino M, et al. Tipificación de serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020 [citado el 10 de diciembre 2023];88(10):659-66. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.3432>
 17. Beltrán LJ, García R, Andrade V, Vázquez L, Félix CA, Álvarez AS. Comparación del Papanicolau con técnica convencional frente a técnica modificada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2022 [citado el 10 de diciembre 2023];60(2):164-70. Spanish. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35759446>
 18. Léniz J, Van De Wyngard V, Lagos M, Barriga MI, Puschel K, Ferreccio C. Detección precoz del cáncer cervicouterino en Chile: tiempo para el cambio. *Rev Med Chile* [Internet]. 2014 [citado el 24 de marzo 2024];142(8):1047-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800012>
 19. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vilarrubí-Estrella M, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria* [Internet]. 2018 [citado el 24 de marzo 2024];50 (Suppl 1):41-65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(18\)30362-7](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(18)30362-7)
 20. López-Codony V, de Andrés-Pablo Á, Ferrando-Díez A, Fernández-Montolí ME, López-Querol M, Tous S, et al. Assessing the reduction of viral infectivity in HPV16/18-positive women after one, two, and three doses of Gardasil-9 (RIFT): Study protocol. *PLoS One* [Internet]. 2024 [citado el 24 de marzo 2024];19(5):e0304080. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304080>
 21. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado el 24 de marzo 2024];5:CD009069. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3>
 22. Romero M. La inmunología contra el cáncer. *NPunto* [Internet]. 2020 [citado el 10 de diciembre 2023];22:4-19. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5e2adeee93a7eNPvolumen22-4-19.pdf>
 23. Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nat Immunol* [Internet]. 2021 [citado el 10 de diciembre 2023];22:687-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00927-z>