

Lesiones anogenitales por Virus Papiloma Humano. Estudio de prevalencia en niños, niñas y adolescentes no vacunados

Anogenital lesions produced by Human Papillomavirus. Prevalence study in children and adolescent not vaccinated

Patricia Romero F.^a, Eugenio Ramírez V.^b, Mónica Muñoz O.^a, Paula Muñoz M.^c, Carolina González L.^a, Carolina Orellana C.^d, Carolina Pastene S.^a, Montserrat Balanda A.^b, Nicolás Vergara V.^b, Alvaro Reyes P.^e

^aUnidad de Ginecología Pediátrica y Adolescente, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bSección Virus Oncogénicos, Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago, Chile.

^cUnidad de Dermatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^dPrograma de Formación Ginecología Pediátrica y Adolescente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^eExercise and Rehabilitation Sciences Laboratory, School of Physical Therapy. Faculty of Rehabilitation Sciences, Universidad Andres Bello. Santiago, Chile.

Recibido: 27 denoviembre de 2020; Aceptado: 12 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La infección por virus papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual en adultos. En Chile, la prevalencia en niños, niñas y adolescentes (NNA) es desconocida.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La prevalencia de infección por VPH en NNA no vacunados es de 30%. En adolescentes, se asocia a contacto sexual y VPH de alto riesgo. La inspección visual de lesiones genitales y perianales no permite precisar etiología, por lo que es necesario realizar test de PCR para VPH.

Resumen

La prevalencia de infección por virus Papiloma Humano (VPH) es desconocida en niños, niñas y adolescentes (NNA) chilenos. En 2014 se incorporó en Chile la vacuna VPH al Programa Nacional de Inmunizaciones en niñas y en varones el 2019. **Objetivo:** Determinar la prevalencia, genotipos y características de la infección por VPH en NNA con lesiones anogenitales no vacunados contra VPH. **Pacientes y Método:** Se estudiaron NNA con lesiones anogenitales que consultaron en el Hospital Calvo Mackenna entre 2013 y 2017. Se registró motivo de consulta, edad, sexo, antecedentes de familiar portador de lesiones por VPH, antecedente de vulneración sexual, y actividad sexual consentida. Se detectó VPH por PCR y tipificación mediante hibridación reversa en línea del gen L1. Las muestras se analizaron en la Sección de Virus Oncogénicos del Instituto de Salud Pública. **Resultados:** Se estudiaron 110 pacientes; 44.5% niños/as. Se detectó VPH en 34 (30,9% [IC95% 22,4- 40,4]); 22 (44,9%)

Palabras clave:

Verrugas;
Anogenital;
Niños;
Adolescentes;
Virus Papiloma Humano

niños/as y 12 (19,7%) adolescentes. Once (91,7%) adolescentes tenían antecedente de contacto sexual ($p < 0,005$); 4 (18,2%) niños/as develaron vulneración sexual. 25% de las lesiones genitales y 50% de las perianales eran VPH (+) ($p 0,015$). Los genotipos más frecuentes fueron 59, 58, 16, 18, 6 y 11. En niños/as se detectó sólo genotipos de bajo riesgo. En 91,7% de las adolescentes VPH (+) se detectaron genotipos de alto riesgo. **Conclusión:** La prevalencia de infección por VPH fue 30%. En adolescentes la infección estuvo relacionada a contacto sexual y a VPH de alto riesgo. En niños/as se asoció a genotipos de bajo riesgo. Las lesiones perianales se asociaron con mayor frecuencia que las genitales a infección por VPH. La inspección visual no permite precisar la etiología de las lesiones genitales, por lo que es necesario realizar test de PCR para virus papiloma humano.

Abstract

In Chilean children and adolescents, human papillomavirus (HPV) infection prevalence is unknown. In 2014, the HPV vaccine was incorporated into the National Immunization Program for girls, and since 2019 for boys. **Objective:** To determine the prevalence, genotypes, and characteristics of HPV infection in children and adolescents with anogenital lesions not vaccinated against HPV. **Patients and Method:** Children and adolescents with anogenital lesions who consulted at the Luis Calvo Mackenna Children's Hospital between 2013 and 2017 were studied. The reason for consultation, age, sex, family history of HPV lesions, history of sexual abuse, and consensual sexual activity were recorded. HPV was detected by PCR and typification by reverse hybridization of the L1 gene. The samples were analyzed in the Oncogenic Virus Section of the Institute of Public Health. **Results:** 110 patients were studied; 44.5% were children. HPV was detected in 34 cases (30.9% [CI95% 22.4- 40.4]), 22 (44.9%) were children and 12 (19.7%) adolescents. Eleven (91.7%) adolescents had a history of sexual contact ($p < 0.005$); 4 (18.2%) children disclosed sexual abuse. HPV was found in 25% of patients with genital lesions and 50% with perianal lesions ($p < 0.015$). The most frequent genotypes were 59, 58, 16, 18, 6, and 11. Only low-risk genotypes were detected in children and high-risk genotypes were detected in 11/12 (91.7%) of HPV (+) adolescents. **Conclusion:** The prevalence of HPV infection was 30%. In adolescents, the infection was related to sexual contact and high-risk HPV. In children, it was associated with low-risk genotypes. Perianal lesions are more frequently associated with HPV infection than genital lesions in children and adolescents. The visual inspection does not allow to specify the etiology of the genital lesions, so it is necessary to perform a PCR test for HPV.

Keywords:

Warts;
Anogenital;
Children;
Adolescents;
Human Papilloma
Virus

Introducción

El Virus Papiloma Humano (VPH) es la causa de infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo¹. La prevalencia de la infección por VPH en mujeres adolescentes entre 14-19 años es 35%², y en adolescentes sexualmente activas puede alcanzar hasta un 82%³. En Chile el condiloma acuminado representa el 30,9% de las ITS, y la prevalencia más alta (41,7%) se encuentra en personas menores de 25 años⁴.

Se han identificado cerca de 220 genotipos de VPH, y de acuerdo con su potencial carcinogénico se clasifican en genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico⁵. El 75 a 90% de las personas inmunocompetentes con verrugas anogenitales externas se infecta por los VPH de bajo riesgo 6 y 11⁶. Los VPH de alto riesgo 16 y 18 también son comunes en la infección del tracto genital, siendo responsables de dos tercios de los cánceres cervicales y vulvares en la mujer, y de pene y ano en el hombre. Un estudio multicéntrico de prevalencia de VPH en Chile, realizado en el año 2007, en adultos

consultantes en Centros de ITS, reveló una prevalencia de 32,6% para los genotipos 6 y 16, y de 20,3% para el VPH-11⁴.

La edad promedio de presentación de condilomas anogenitales en niños es de 2,8 a 5,6 años⁶. En las niñas se ubican en la vulva, región perianal, periuretral, himen y vagina; y en los varones principalmente en la región perianal. Los genotipos más comunes son VPH-6 y VPH-11⁶. En la edad pediátrica el contagio con VPH se considera que puede ser periconcepcional, por transmisión vertical madre hijo, por inoculación del cuidador (persona que muda o baña al niño), por autoinoculación o por abuso sexual⁷. Las infecciones por VPH en niños y adolescentes pueden ser difíciles de diagnosticar clínicamente, ya que se pueden presentar como pápulas inespecíficas, micropápulas de la mucosa genital o pápulas verrucosas, lo que hace necesario el estudio molecular para documentar VPH^{7,8}.

En el 2006 la vacuna tetravalente para VPH 6, 11, 16 y 18 fue licenciada por la Food and Drug Administration (FDA), y en el segundo semestre del año 2014

se incluyó en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de nuestro país, indicándose dos dosis en niñas de 9 y 10 años de edad. El 2019 se incorporó a niños en el plan de vacunación⁹. La efectividad de la vacuna en reducir la detección de los VPH 16 y 18 en muestras de cuello uterino, y prevención de condilomas genitales causados por VPH-6 y 11 ha sido demostrada en estudios realizados en Australia¹⁰. Aún no existen en Chile datos sobre el impacto de la vacunación.

En nuestro país se desconoce la prevalencia y la distribución de genotipos de VPH en niños/as y adolescentes. El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia, genotipos y características de la infección por VPH en niños y adolescentes con lesiones anogenitales, no vacunados para VPH, consultantes a ginecología infantil y dermatología en un hospital pediátrico.

Pacientes y Método

Estudio transversal desde abril de 2013 hasta agosto 2017 que incluyó a 132 niñas, niños y adolescentes que consultaron a ginecología infantil y/o dermatología del Hospital Luis Calvo Mackenna. Criterios de inclusión: Hallazgo al examen físico de lesiones anogenitales cutáneas o de mucosas sugerentes de infección por VPH del tipo: pápulas inespecíficas, micropápulas, pápulas verrucosas, lesiones exofíticas tipo coliflor de la mucosa genital; en mujeres ubicadas en vulva, vagina o cérvix (masa condilomatosa), y en varones ubicadas en pene, surco balano prepucial o escroto. También se consideraron lesiones en ano y zona perianal en ambos sexos. Criterio de exclusión: Haber recibido la vacuna para el virus papiloma humano.

Se registraron los antecedentes de cada paciente en una ficha especialmente diseñada, consignando: Motivo de consulta, edad, sexo, antecedentes de familiar portador de lesiones por VPH, antecedente de vulneración sexual en niños y adolescentes, y actividad sexual consentida en adolescentes. El antecedente de vulneración sexual corresponde a información obtenida por los organismos colaboradores de los Tribunales de Familia o por profesionales del Comité Protege del hospital, que realiza evaluación biopsicosocial de pacientes sospechosos de vulneración en la esfera de la sexualidad.

El examen físico consistió en un examen cutáneo general, evaluación de desarrollo puberal, examen anogenital, ubicación y aspecto de las lesiones a estudiar.

Los pacientes se clasificaron en niños y adolescentes.

Toma de muestra

Una ginecóloga pediatra realizó el examen genital de niñas y tomó muestra con tórula de cada una de las lesiones sospechosas de infección por VPH. Una der-

matóloga tomó muestras de lesiones anales en niñas o niños, y genitales en niños.

La muestra fue obtenida frotando la lesión con una tórula, la cual fue introducida en un tubo estéril y sumergida en el medio de transporte MTV (Solución salina balanceada de Hank pH 7,2 con seroalbúmina de bovino al 7,5%). Este medio se utiliza como conservante de transporte y medio antibacteriano para muestras ginecológicas. La muestra se conservó entre 4-25 °C y se envió al laboratorio de la Sección Virus Oncogénicos, del Sub Departamento de Enfermedades Virales, del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile para el estudio molecular.

Estudio molecular

Se realizó detección de VPH mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) usando el sistema de partidores PGMY09/11¹¹. Mediante esta técnica se amplifican los tipos de HPV que afectan la mucosa, produciendo un amplicón de 450 pb del gen L1 de VPH. Para confirmar que el ADN fue extraído en cantidades suficientes y descartar la presencia de inhibidores de la amplificación, se incluyó partidores para una célula diana, antígenos de histocompatibilidad de leucocitos (HLA), produciendo un amplicón de 230 pb. Los amplicones se detectaron mediante una electroforesis en gel de agarosa con tinción GelRed y transiluminación UV, guardando los resultados mediante fotografía digitalizada. Las muestras con una banda amplificada de VPH se consideraron adecuadas y fueron tipificadas mediante una hibridación reversa en línea (RLB).

Las muestras sin bandas para VPH y HLA no pudieron ser interpretadas y se consideraron inválidas o insuficientes.

Reacciones de PCR

La PCR se realizó con 5 µl de ADN en una reacción de 50 µl que contenía 1,25 U de AmpliTaq Gold, 1X buffer de PCR II, 0,2 mM dNTPs, 80 nM de cada partidor PGMY09 y HMB01, 80 nM de cada partidor biotinilado PGMY11, 20 - 40 nM de cada partidor HLA_dQ y 3,0-1,5 mM MgCl₂. El programa de amplificación consistió en: una etapa inicial de 9 min a 95° C, 45 ciclos (30 seg. a 95°C, 90 seg. a 55°C y 120 seg a 72°C), y una etapa final 5 mn a 95°C.

Posterior a la PCR se realizó una electroforesis de las muestras en gels de agarosa al 2% en buffer 1X TBE, cargando 10 µl de cada muestra. Adicionalmente se cargaron 3-5 µl de los marcadores de peso molecular para verificar el tamaño de los amplicones producidos mediante la técnica de PCR.

Tipificación del HPV mediante hibridación reversa en línea (RLB)

Los amplicones de VPH, de las muestras positivas en PCR, fueron posteriormente denaturados tér-

micamente en solución con bajo contenido de sales. En estas condiciones, los amplicones biotinilados de VPH se hibridaron con sondas específicas para diferentes genotipos de VPH, las cuales estaban unidas covalentemente a una membrana de nylon. Después del lavado, los híbridos amplicón biotinilados-sonda fueron revelados por quimioluminiscencia en una película autoradiográfica. Este método constituye una técnica de referencia respaldada por la Red de Laboratorios de VPH de la Organización Mundial de la Salud (HPV LabNet-WHO)¹². Mediante este método se pueden tipificar simultáneamente los siguientes 32 genotipos de HPV de alto y bajo riesgo más prevalentes en el mundo: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 73, 82, 83 y 84.

Definiciones

Niños: Desarrollo puberal Grado I. de Tanner.

Adolescentes: Desarrollo Puberal Grados II a V de Tanner.

Familiar Portador de VPH: Persona que convive con el paciente que tenía antecedente de lesiones cutáneas o genitales por VPH.

Vulneración sexual: Incluye diferentes formas de agresión sexual tales como: abuso sexual, violación, explotación sexual, exposición a pornografía, cyber acoso.

Explotación sexual: Forma de vulneración sexual que consiste en que un adulto involucra a niños, niñas o adolescentes en actividades sexuales a cambio de remuneración económica.

Muestra Invalida: Muestra sin bandas para VPH o antígenos de histocompatibilidad de leucocitos (HLA)

VPH positivo (VPH(+)): Paciente en que se detecta VPH en la lesión estudiada.

VPH negativo (VPH(-)): Paciente en que no se detecta VPH en la lesión estudiada.

Análisis Estadístico

Los datos se presentan como promedio, mediana, rango intercuartil (IQR), desviación estándar y proporciones. Para comparar las frecuencias entre grupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado y el *test* de diferencia de proporciones. Se consideró un resultado significativo para un valor $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el software STATA.

Ética

El proyecto fue aprobado para su ejecución por el Comité de Ética Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores, y asentimiento a pacientes mayores de 12 años de edad.

Resultados

Se estudió a 132 pacientes, se eliminaron 22 casos; 12 cuya muestra resultó inválida, 9 que no reunían los criterios de inclusión y uno que no tenía consentimiento. Se obtuvo resultados válidos de PCR para VPH en 110 pacientes que presentaban lesiones anogenitales al examen físico. Cuarenta y nueve (44,5%) niños y 61 (55,5%) adolescentes.

Se detectó infección por VPH en 34/110 (30,9% [IC95% 22,4- 40,4]) pacientes; en 22/49 (44,9%) de los niños y 12/61 (19,7%) de los adolescentes. La mediana e IQR de edad de los niños VPH (+) fue 3,8 (2,75), versus 6,8 (5,5) años para los VPH negativos ($p = 0,04$); mientras, que en adolescentes VPH (+) fue 14,4 (1,8) versus 13,1(3,3) años para los VPH (-) ($p 0,18$).

El antecedente de familiar portador de lesiones por virus papiloma se obtuvo en 10/22 (45,5%) niños VPH (+) y en 8/27 (29,6%) de los casos VPH (-) ($p 0,253$). El antecedente de vulneración sexual se obtuvo en 4/22 (18,2%) casos VPH (+) y en 2/27 (7,4%) casos VPH(-) ($p 0,252$).

En los adolescentes se obtuvo antecedente de vulneración sexual en 8/12 (66,7%) casos VPH(+) versus 5/49 (10,2%) casos VPH (-) ($p < 0,005$); y el de actividad sexual consentida en 3/12 (25%) casos VPH(+) versus 1/49 (2%) de los VPH (-) ($p < 0,005$) (tabla 1).

En total se observaron lesiones genitales VPH (+) y VPH (-) en 72,7% (80/110) de los pacientes y de ano VPH (+) y VPH (-) en 29,1% (32/110) de los pacientes. Del total de lesiones genitales ($n = 80$), el 25% (20/80) resultaron VPH (+), mientras que del total de lesiones anales ($n = 32$), el 50% (16/32) fueron VPH (+), ($p 0,015$) (tabla 2). Dos pacientes tuvieron lesiones genitales y de ano. Al comparar la proporción de lesiones VPH positivas y negativas según tipo de lesión y ubicación, en pápulas inespecíficas genitales se detectó un porcentaje mayor de lesiones VPH negativas (60,5%) en comparación al porcentaje de lesiones VPH positivas (29,41%). No se detectaron diferencias en lesiones genitales del tipo micropápulas de la mucosa. En cuanto a las lesiones genitales de tipo verrucoso resultaron VPH positivas el 44,12% versus el 17,1% de lesiones VPH negativas ($p: 0,002$). En la región ano-perianal, las lesiones verrucosas fueron VPH positivas en una proporción de 50,0% en comparación a las lesiones VPH negativas 18,75% ($p < 0,062$). No hubo información para comparar lesiones del tipo micropápulas cutáneas y masas condilomatosas de zona perianal (tabla 2).

Se detectaron 19 genotipos de VPH. Los más frecuentes fueron VPH-59, 58, 16, 18, 6 y 11. En niños sólo se encontraron genotipos de bajo riesgo oncogé-

Tabla 1. Características de pacientes con lesiones anogenitales infectados vs no infectados por Virus papiloma humano

Detección VPH	VPH (+) * N (%)	VPH (-) ** N(%)	Total N (%)	P
Niños	22 (44,9)	27 (55,1)	49 (44,5)	0,004
Adolescentes	12 (19,7)	49 (80,3)	61 (55,5)	
Total	34 (30,9)	76 (69,1)	110 (100)	
Edad (años)	Años mediana (RI)	Años mediana (RI)		
Niños	3,8 (2,75)	6,8 (5,5)		0,042
Adolescentes	14,4 (1,8)	13,1 (3,3)		0,183
Familiar Portador VPH	Casos n (%)	Casos n (%)		
Niños	10/22 (45,5)	8/27 (29,6)	18/49 (36,7)	0,253
Adolescentes	4 /12 (33,3)	8/49(16,3)	12/61 (19,7)	0,184
Contacto Sexual				
Niños				
Vulneración sexual	4 /22(18,2)	2/27 (7,4)	6/49 (12,2)	0,252
Adolescentes				
Vulneración Sexual	8/12 (66,7)	5/49 (10,2)	13(21,3)	0,000
Actividad sexual	3/12 (25,0)	1/49 (2,0)	4 (6,7)	0,004

*VPH (+) Detección de Virus papiloma. VPH (-) ** No se detecta Virus papiloma. **RI: Rango intercuartil.

Tabla 2. Tipo de lesiones anogenitales según ubicación en niños y adolescentes y detección de infección por virus papiloma humano

Tipo de Lesiones	Total lesiones			Desglose según Ubicación			
	Todas las ubicaciones n = 110*			Genital n = 80		Anoperianal = 32	
	*VPH (+) n (%)	VPH (-) n (%)	p	*VPH (+) n (%)	VPH (-) n (%)	*VPH (+) n (%)	VPH (-) n (%)
Pápulas inespecíficas	10 (29,41)	46 (60,5)	0,002*	6 (30,0)	37 (61,7)	4 (25,0)	9 (56,3)
Micropápulas de la mucosa	5 (14,70)	13 (17,1)	0,753	5 (25,0)	13 (21,7)	0	0
Verrucosas	15 (44,12)	13 (17,1)	0,002*	7 (35,0)	10 (16,7)	8 (50,0)	3 (18,75)
Micropápulas cutáneas	3 (8,82)	1 (1,3)	0,052	1 (5)	0	2 (12,5)	1 (6,3)
Masa condilomatosa	3 (8,82)	1 (1,3)	0,052	1 (5)	0	2 (12,5)	1 (6,3)
Fisura	0	2 (2,6)	-	0	0	0	2 (12,5)
Total	#34	76		#20	60	#16	16

Total de pacientes con lesiones VPH (+): 34 Total pacientes con lesiones VPH (-) 76. Total pacientes con lesiones genitales: 80 Total pacientes con lesiones de ano: 32. *VPH (+) Se detecta virus papiloma. #2 pacientes presentan lesiones genitales y de ano

nico (figura 1). Doce adolescentes fueron VPH (+). Una tuvo infección única por genotipo bajo riesgo (VPH -6); 5 tuvieron infección única por VPH alto riesgo; 3 infección múltiple de alto y bajo riesgo y 3 infección múltiple por genotipos de alto riesgo oncogénico. El 91,7% de las adolescentes infectadas tuvo VPH de alto riesgo (tabla 3).

Siete pacientes estaban infectados por múltiples genotipos: una niña y 6 adolescentes portadoras de VPH de alto y bajo riesgo, de los cuales 4 fueron víctimas de vulneración sexual, y una paciente estaba inmunosuprimida post trasplante de hígado y riñón (tabla 4).

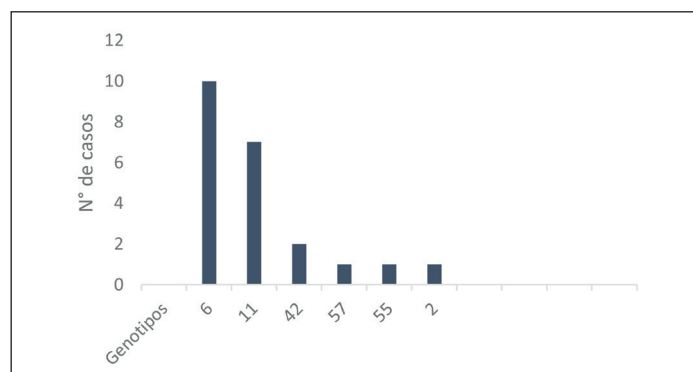


Figura 1. Frecuencia de genotipos de Virus Papiloma de bajo riesgo detectados en niños.

Discusión

La prevalencia de infección por VPH en niños y adolescentes no vacunados, que presentaban lesiones anogenitales al examen físico durante la consulta en Ginecología o Dermatología del Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna fue de 30,9%. De estos, 44,9% correspondió a niños y 19,7% a adolescentes. En niños sólo se detectaron genotipos de VPH de bajo riesgo oncogénico, mientras que los genotipos de alto riesgo se encontraron sólo en adolescentes.

El porcentaje de niños con lesiones anogenitales infectados por VPH encontrado en nuestro estudio es muy similar a lo publicado,⁶ sin embargo, no ocurre lo mismo en adolescentes¹³, lo que podría atribuirse a que la población estudiada son consultantes a un hospital pediátrico. La edad de los niños VPH positivo fue inferior a la encontrada en el grupo VPH negativo, lo que según algunos autores está relacionado con transmisión vertical durante el parto o contagio por parte de las personas que realizan el aseo anogenital de los menores⁷. Alrededor del 50% de los niños portadores de

lesiones infectadas por VPH tenía antecedente de algún familiar portador de VPH, sin lograr establecerse una diferencia estadísticamente significativa en relación a este aspecto con aquellos niños con lesiones VPH negativas. Determinar la vía de transmisión de VPH en pacientes pediátricos es un reto para quienes lo enfrentan, y a pesar de que existen varias vías de contagio, es importante definir si la infección ocurrió por contacto sexual⁸. En este estudio, se logró evaluar por organismos colaboradores de los Tribunales de Familia y del Comité Protege del hospital sólo a 11 niños infectados por VPH, obteniendo en cuatro de ellos el antecedente de vulneración sexual, en tanto dos niños con antecedente anamnético de vulneración sexual tuvieron lesiones anogenitales VPH (-). Aunque son escasos los niños VPH positivos en que se obtuvo antecedente de vulneración sexual, esto tiene un gran impacto en la vida de cada niño, porque permite interrumpir el daño neurobiológico que provoca este tipo de maltrato.

La prevalencia de VPH en adolescentes fue menor que en otros estudios⁴; ésta se concentró en los que habían tenido contacto sexual, ya sea por vulneración sexual o actividad sexual consentida, lo que está acorde con lo publicado en cuanto a la relación entre infección por VPH e inicio de actividad sexual¹⁴. En niños sólo se detectó VPH de bajo riesgo oncogénico, siendo los más frecuentes VPH- 6 y 11, a diferencia de otros estudios que han reportado VPH de alto riesgo^{15,16}. Los genotipos de alto riesgo se encontraron sólo en el grupo de adolescentes con actividad sexual, siendo los genotipos 59, 58, 16 y 18 los más frecuentes. Esto coincide con lo encontrado en la vigilancia de cáncer de cuello uterino en Chile¹⁷.

Las lesiones perianales se asociaron con mayor frecuencia que las lesiones genitales a infección por VPH en niños y adolescentes. La inspección visual de las le-

Tabla 3. Genotipos de virus papiloma humano de bajo y alto riesgo oncogénico en adolescentes

Virus Papiloma		
Genotipos de bajo riesgo	Genotipos de alto riesgo	n de casos
6		1
	57;59;18;16	5
6;11;42;53;84	16;34;51; 52;58;69;73	3
	16;18;31;39;51;58;59	3
Total		12

Tabla 4. Características clínicas de pacientes infectadas con múltiples genotipos de Virus Papiloma Humano

Caso	Edad (años)	Genotipos	Antecedentes	Tipo de lesiones
1	3	6, 42	Madre VIH positiva. Portadora de verrugas genitales.	Múltiples pápulas verrucosas perianales
2	14	56, 58, 59	Víctima de explotación sexual	Pápulas verrucosas periné
3	14	42, 51, 68	Antecedente vulneración sexual. Conductas de riesgo	Pápulas verrucosas en labios menores e introito
4	13	51, 58, 59	Víctima de explotación sexual	Micropápulas de la mucosa en labios menores y cuello
5	16	6, 11, 42, 51, 59	Sexualmente activa. Trasplantada hígado y riñón	Masa condilomatosa vulva
6	14	16, 18, 31, 39, 58, 59	Antecedente de Vulneración sexual. Conductas de riesgo	Micropapulas en himen
7	17	16, 34, 52, 53, 58, 59, 73, 84	Sexualmente activa	Micropapulas labios menores

siones genitales, no permitió predecir que la etiología de éstas fuera virus papiloma. La PCR es el *test* que permite precisar si las lesiones se deben a virus papiloma. Sin este examen se hubiese asumido erróneamente que lesiones de tipo pápula inespecíficas eran causadas por VPH y por otro lado habría pasado inadvertida la infección por VPH en lesiones tipo micropápulas de la mucosa genital.

Se encontró infección por varios genotipos de VPH en el 50% de los adolescentes infectados, cifra muy superior a otro estudio en estudiantes universitarias¹⁴. Esta condición se asocia a conductas sexuales de alto riesgo, como inicio de actividad sexual a edades tempranas, múltiples parejas, vulneración sexual, explotación sexual, o a inmunosupresión. Las infecciones múltiples presentan un alto riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas¹⁸.

En nuestro país es quizás muy pronto para sacar conclusiones del impacto de la vacunación con la vacuna tetravalente. Dicha vacuna no protege de la infección por los genotipos de alto riesgo VPH-51, 52 y 58 detectados en nuestro estudio, los que están presentes en la vacuna nonavalente, no incorporada aún en el PNI. Por otro lado, ninguna de las dos vacunas contiene el genotipo VPH-59, el virus de alto riesgo más frecuente en esta muestra. El estudio se inició antes de la incorporación de la vacuna VPH al PNI. Al realizar una revisión en el Registro Nacional de Inmunizaciones se encuentra que la mitad de los pacientes adolescentes incluidos en el estudio que resultaron VPH positivos y que actualmente tienen más de 18 años no han sido inmunizados. En cuanto a los niños VPH positivos, 23,5 % ha sido vacunado posterior al estudio¹⁹.

El Ministerio de Salud en el Decreto 7 sobre Reglamento Vigilancia epidemiológica de enfermedades transmisibles de 2019, incorpora a la infección por virus papiloma como de notificación centinela²⁰. Esta vigilancia no ha podido ser implementada aún por la situación epidemiológica relacionada con el COVID-19 presente estos dos últimos años.

En cuanto a la cobertura de la vacunación, el 2019 alcanzó a 89,2% en niños y 92% en niñas de 4º y 5º Básico; y en 2020 la cobertura bajó a 74,6 y 68,6%²¹, probablemente secundario al cierre de los colegios por la pandemia.

Dentro de las limitantes del estudio está la reducción del número de casos incluidos a causa de las muestras que fueron inválidas, posiblemente porque el raspado de la lesión fue insuficiente. Otra limitante es que la vía de transmisión vertical no fue posible documentarla en niños ya que muchas madres tienen infecciones de cuello uterino asintomáticas²². En relación a la transmisión de VPH por contacto sexual, por diversos motivos no fueron referidos todos los pacientes VPH (+) al Comité Protege siendo evaluados solo el

50% de ellos, este dato es posible de mejorar evaluando al 100% de los niños contagiados, lo que esperamos lograr en nuestra práctica clínica.

Consideramos valiosos los resultados de este estudio, ya que entrega una visión acerca de la infección por VPH y sus características en pacientes no vacunados para virus papiloma que asisten a un hospital pediátrico. Aunque se describe que la mayoría de los niños y adolescentes tienen la capacidad inmunológica de erradicar el virus papiloma, es interesante conocer los genotipos que están involucrados en la infección por VPH en nuestros niños y adolescentes, ya que se han reportado casos de neoplasia intraepitelial de la vulva de bajo y alto grado a edades tempranas^{15,16,23,24}. Estos resultados evidencian que adolescentes menores que han sido vulnerados sexualmente se exponen lamentablemente a contagios por múltiples genotipos de virus papilomas de alto riesgo.

Conclusión

La prevalencia de infección por VPH en niños, niñas y adolescentes no vacunados, que presentaban lesiones anogenitales al examen físico fue 30%. En adolescentes que resultaron VPH positivos se obtuvo el antecedente de actividad sexual consensuada o vulneración sexual en dos tercios de los casos. Los genotipos detectados de alto riesgo se concentraron en adolescentes y al menos tres de estos genotipos se encuentran en la vacuna nonavalente. Se observa infecciones múltiples por papilomavirus en pacientes víctimas de grave vulneración en la esfera de la sexualidad, y en inmunosuprimidas.

Es necesario realizar test de PCR para virus papiloma, ya que la inspección visual no permite precisar la etiología de las lesiones genitales.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

A Dra. María Rosa Olguí por la revisión del manuscrito. A las Señoras Carolina Peredo C. Profesional Encargada del Programa Nacional de Prevención y control del VIH/SIDA e ITS y María Paz Lavín. Profesional Encargada Departamento de Coordinación y Gestión de Atención Primaria de Salud, SSMO, por la

valiosa colaboración de ambas en cuanto a recolección de información sobre Vigilancia de VPH y revisión del registro de pacientes vacunados VPH posterior al estudio respectivamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Volkow P, Rubí S, Lizano M, et al. High prevalence of oncogenic human papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol.* 2001;82:27-31.
- La Cour DE, Trimble C. Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. *J Pediatric Adolescent Gynecology.* 2012;25:93-7.
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J. Adolesc Health.* 2005;37:S3-S9.
- Castro R, Fich F, Prieto M, et al. Estudio- "Genotipificación del virus papiloma en consultantes de los centros de enfermedades de transmisión sexual (CETS) con diagnóstico de condiloma acuminado". Informe final CONASIDA. División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud. Chile. Abril 2007
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010; 401(1):70-9.
- Sinclair K, Woods C, Sinal S. Venereal Warts in Children. *Pediatr Rev.* 2011;32:115-21.
- Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, et al. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics.* 2005;116(4):815-25.
- Romero P, Muñoz M, Smoje G, et al. Lesiones Atípicas Por Virus Papiloma Genital En Niñas. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78(6):623-84
- MINSAL. Subsecretaría de Salud Pública. Decreto 5 exento dispone segunda dosis obligatoria de vacuna contra virus del papiloma humano (vph) a población que indica ministerio de salud; subsecretaría de salud pública. <https://www.bcm.cl>
- Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 2018;23(41):1700737.
- Gravitt PE, Peyton CI, Alessi TQ, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J. Clin Microbiol.* 2000;38(1):357-61
- World Health Organization. Human papillomavirus laboratory manual, First edition. WHO/IVB/10.12. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO IVB_10.12_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.12_eng.pdf). Accessed 14 September 2020.
- Bacopoulou F, Karakitsos P, Kottaridi Ch, et al. Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference? *J. Pediatr. Adolesc Gynecol.* 2016;29:228-33.
- Winer R, Lee Shu, Hughes J, et al. Genital Human Papillomavirus infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiology.* 2003;157:218-26.
- Marsela E, Fischbeck J, Hildebrand J, et al. Coexistence of Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes in Condylomata Acuminata among Children and Adolescents. *Journal Compilation ©* 2020 *Acta Dermato-Venereologica.* www.medicaljournals.se/acta
- Cao CD, Merjanian L, Pierre J, Balica A. A Discussion of High-Risk HPV in a 6-Year-Old Female Survivor of Child Sexual Abuse. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017:6014026. doi: 10.1155/2017/6014026.
- Ferreccio C. Nuevas estrategias de prevención y control del cáncer de cuello uterino en Chile. *Salud Pública Mex.* 2018;60:713-21.
- Romero P, Balanda M, Vergara N, et al. Viral clearance in a multiple infection with high – risk HPV -16 and HPV-35. *Current topics in virology.* 2018;15:41-5.
- Registro Nacional de Inmunizaciones. <https://www.trendtic.cl/2021/03/registro-nacional-de-inmunizaciones->
- Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Decreto7 /Ley Chile. BCN. www.bcn.cl
- Ministerio de Salud. Chile. Información Preliminar de Coberturas Vacunación <https://vacunas.minsal.cl/coberturas-preliminares/>
- San José S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13
- Kim NR, Soyi L, Yee H. Pediatric vulvar squamous cell carcinoma in a liver transplantation recipient: a case report. *Gynecol Oncol.* 2011; 22:3:207-10.
- Lara-Torre E, Perlman S. Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Adolescents with Abnormal Pap Smear Results: A Series Report. *J Pediatr. Adolesc Gynecol.* 2004;17:45-8.