

ARTÍCULO ORIGINAL

Detección del virus papiloma humano mediante el test de VPH y su correlación con la citología cervical

Detection of human papillomavirus through HPV testing and its correlation with cervical cytology

Hasta, Nicolás Agustín^{1*}; Paz, Valeria Florencia^{1}; Daiana López Tiscornia^{1}

¹Laboratorio Biología Molecular, Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Diego Paroissien, Buenos Aires, Argentina

*Contacto: Hasta, Nicolás Agustín. Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Interzonal General de Agudos Dr. D Paroissien, Isidro Casanova, Buenos Aires, Argentina. Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 6000; nico.hasta@gmail.com.

Resumen

Introducción: El cáncer de cuello uterino (CCU) es una enfermedad prevenible causada principalmente por infecciones persistentes por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. La detección molecular del VPH y la citología cervical son herramientas claves para el tamizaje. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en pacientes atendidas en el Hospital Interzonal General de Agudos Doctor Diego Paroissien durante 2024, utilizando pruebas moleculares según el algoritmo del Instituto Provincial del Cáncer de Buenos Aires; identificar los genotipos predominantes; analizar la correlación entre los resultados moleculares y citológicos. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se analizaron 2260 muestras obtenidas según el algoritmo del Instituto Provincial del Cáncer. El test de VPH se realizó por PCR en tiempo real (cobas® 4800). Los resultados fueron correlacionados con datos citológicos disponibles y variables clínicas. **Resultados:** El 12% de las muestras fue positivo para VPH de alto riesgo. Predominaron los genotipos no 16/18 (75,3%), seguidos por VPH 16 (16,2%) y 18 (5,9%). Solo 115 muestras VPH positivas incluyeron epitelio de transformación; 38 presentaron daño epitelial, incluyendo un carcinoma y seis lesiones intraepiteliales de alto grado. No se hallaron diferencias significativas entre genotipos y daño epitelial ($p=0,76$) ni con microbiota acompañante ($p=0,935$). **Conclusión:** El test molecular de VPH mostró alta sensibilidad para detectar infecciones antes de alteraciones citológicas, reforzando su uso como prueba primaria de tamizaje. Se recomienda mejorar la toma de muestras citológicas y continuar monitoreando la distribución genotípica para ajustar estrategias preventivas y de vacunación.

Palabras clave: Virus del papiloma humano; Genotipos de alto riesgo; Tamizaje; Citología cervical; PCR en tiempo real; Cáncer de cuello uterino; Salud pública.

Abstract

Introduction. Cervical cancer (CC) is a preventable disease primarily caused by persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Molecular HPV testing and cervical cytology are key tools for screening. **Objectives.** Evaluate the prevalence of high-risk HPV infection in patients attended at Interzonal Doctor Diego Paroissien Hospital during 2024, using molecular testing based on the algorithm proposed by the Provincial Cancer Institute of Buenos Aires; identify the predominant genotypes and analyze the correlation between molecular and cytological findings. **Materials and Methods.** A descriptive, observational, and retrospective study. A total of 2260 samples were analyzed following the screening algorithm of the Provincial Cancer Institute. HPV testing was performed using real-time PCR (cobas® 4800). Results were correlated with available cytological reports and clinical variables. **Results.** Twelve percent of samples tested positive for high-risk HPV. Among these, 75.3% corresponded to non-16/18 oncogenic genotypes, 16.2% to HPV 16, and 5.9% to HPV 18. Only 115 HPV-positive samples included transformation zone epithelium. Cytological alterations were observed in 38 cases, including one epithelial cell carcinoma and six high-grade intraepithelial lesions. No significant differences were found between genotypes and epithelial damage ($p=0.76$) or associated microbiota ($p=0.935$). **Conclusion.** HPV molecular testing demonstrated high sensitivity for early detection of oncogenic infections, even before cytological alterations appear, supporting its use as the primary screening method. Improving cytological sampling quality is recommended. Continued monitoring of local genotype distribution is essential for adapting prevention and vaccination strategies.

Keywords: Human papillomavirus; High-risk genotypes; Screening; Cervical cytology; Real-time PCR; Cervical cancer; Public health.

Introducción

Los virus del papiloma humano (VPH) conforman una familia grande y diversa de virus, que comprende más de 230 tipos completamente caracterizados. En la actualidad se continúan identificando nuevos genotipos de VPH.

Se estima que el 75% de las mujeres están expuestas al virus en algún momento de sus vidas, pero el 90% de los casos presenta una respuesta inmune eficaz, capaz de erradicar la infección. Las infecciones persistentes por VPH, constituyen el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (CCU).

El CCU es el cuarto cáncer más común en mujeres a nivel mundial y, aunque es prevenible, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en los países de ingresos bajos y medianos, siendo un problema de salud pública. En Argentina se estima que fallecen a causa del CCU unas dos mil mujeres por año, con un promedio de edad de 46 años. Representa la tercera causa de muerte por cáncer ginecológico, con una marcada disparidad geográfica que afecta principalmente a mujeres en situación de vulnerabilidad social. [1]

El CCU cumple con los criterios de cáncer prevenible ya que presenta lesiones precursoras, de lenta progresión, que diagnosticadas y tratadas a tiempo evitan la aparición o desarrollo de lesiones malignas. La aplicación de técnicas de tamizaje de calidad, el seguimiento y tratamiento adecuados pueden disminuir hasta un 80% la prevalencia de CCU.

Estudios moleculares, clínicos y epidemiológicos han permitido demostrar en forma inequívoca, una relación causal entre la infección por el VPH y el CCU. El descubrimiento de esta asociación le valió al investigador alemán Harald zur Hausen el Premio Nobel de Medicina de 2008. [2,3] Ciertos tipos de VPH son la causa del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras. Se denomina a genotipos de alto riesgo u oncogénicos a los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, ya que son más probables a progresar al cáncer que las infecciones por otros tipos de VPH. Aproximadamente el 70% de los CCU tiene como agente causal VPH 16 o 18 [4-6]

En 2006, la Food & Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) autorizó el uso de una vacuna tetravalente que contenía partículas L1 de los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18 y la Agencia Europea de Medicamentos autorizó su comercialización. La vacunación induce la producción de anticuerpos neutralizantes que protegen contra la infección persistente y la neoplasia cervical, vaginal y vulvar. En los últimos 15 años, los programas de vacunación contra el VPH se han introducido progresivamente en los países de altos ingresos, pero también en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, especialmente utilizando la vacuna tetravalente. [5] En Argentina está indicado en el Calendario Nacional de Vacunación la administración de la vacuna contra el VPH a partir de los 11 años para niñas desde el año 2011 y para niños desde el año 2017. Más recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos también autorizó una vacuna nonavalente contra los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. [7,8]

Para ofrecer un tratamiento oportuno y adecuado es fundamental la detección del VPH de alto riesgo para prevenir el CCU. Las dos pruebas de detección oportuna más utilizadas en el plano mundial son el test de VPH, que permite la detección del ADN viral y la citología cervical, conocida como Prueba de Papanicolaou (PAP). Las guías más recientes de la OMS recomiendan al test de VPH como método preferente. [9]

En mujeres y personas con útero de entre 25-29 años se recomienda la realización de una prueba de Papanicolaou (PAP) con frecuencia 1-1-3, es decir, que luego de dos PAP normales anuales, puede realizarse la citología cada tres años. En mujeres y personas con útero de 30-64 años se utiliza el test de VPH, que puede realizarse cada 5 años si su resultado es negativo. [1,6]

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de infección por el virus papiloma humano de alto riesgo mediante pruebas moleculares según el algoritmo propuesto por el Instituto Provincial de Cáncer de la Provincia de Buenos Aires, a pacientes que concurrieron al Hospital Interzonal General de Agudos Doctor Diego Paroissien durante el año 2024. Identificar los genotipos virales predominantes, con especial atención a los tipos 16 y 18; evaluar la correlación entre los hallazgos moleculares y los resultados citológicos disponibles.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo sobre muestras obtenidas durante el año 2024, provenientes de mujeres de entre 30 y 65 que acuden a distintos centros de salud y atención primaria de la salud pertenecientes a la región XII. Todas las participantes accedieron al test de VPH como prueba primaria de tamizaje en el marco del programa de prevención del CCU del Instituto Provincial del Cáncer.

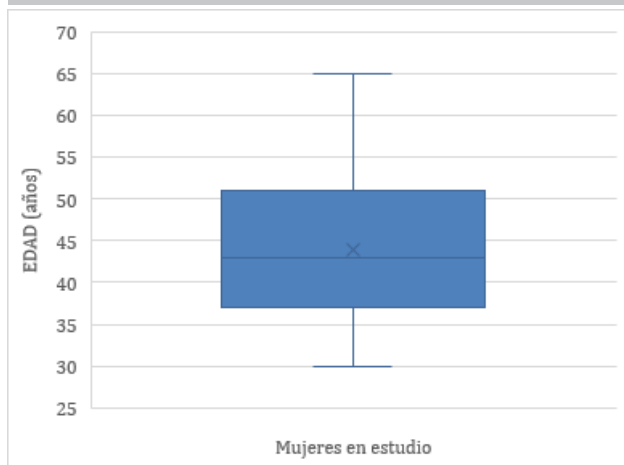
Se tomaron muestras del cuello uterino con hisopos FLOQSwab, permitiendo obtener células cervicales exfoliadas, las cuales fueron preparadas para citología convencional y las células residuales que quedaron en el hisopo se resuspendieron en viales Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc).

El test de VPH se realizó en el Hospital Interzonal General de Agudos Doctor Diego Paroissien en el servicio de Biología Molecular según las instrucciones del fabricante utilizando la prueba de VPH cobas® 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) que utiliza la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.

Los datos epidemiológicos y resultados de laboratorio fueron registrados en el Sistema de Información del Tamizaje (SITAM), desde donde se extrajeron para el análisis. También se consideraron los informes citológicos disponibles cuando la muestra fue apta para citología (test reflex), siguiendo los criterios del Sistema Bethesda 2014.

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y frecuencias relativas para evaluar la distribución de genotipos, la asociación con variables clínicas y la relación entre resultados moleculares y citológicos.

El presente trabajo fue realizado respetando las normativas éticas vigentes, preservando la confidencialidad de los datos personales y con aprobación institucional correspondiente.

Figura 1. Distribución de la edad de las mujeres en estudio.

► Se muestran valores mínimos [30 años], máximos [65 años], promedio [43,9 años] y cuartiles 25 [37 años], 50 [43 años] y 75 [51 años].

Resultados

Se analizaron un total de 2260 muestras de mujeres de entre 30 y 65 años, con una mediana de edad de 43 años y una moda de 34 años (Figura 1).

Del total, 1989 muestras (88%) resultaron negativas para genotipos de VPH de alto riesgo, mientras que 271 muestras (12%) fueron positivas.

La genotipificación mediante PCR reveló que, dentro del grupo positivo, 44 casos (16,2%) correspondieron al genotipo VPH 16, 16 casos (5,9%) al VPH 18, 204 (75,3%) a otros genotipos oncogénicos de alto riesgo (AR) no 16/18 y 7 casos (2,6%) presentaron confecciones. La combinación más frecuente en estos últimos fue VPH 16 junto con otros AR no 16/18 (n=4). (Tabla I).

En cuanto a la citología cervical, de las 271 muestras VPH positivas, 214 fueron consideradas aptas según criterios anatomopatológicos. Se excluyeron 52 muestras sin resultado al

momento de análisis de este trabajo y 5 insatisfactorias (por inflamación o hemorragia). De las 214 muestras aptas, solo 115 incluían epitelio endocervical o de la zona de transformación, necesario para detectar lesiones relacionadas con VPH. Como datos importantes a observar de la citología, se seleccionó la flora acompañante, el estado inflamatorio del epitelio y la presencia o no de daño epitelial.

La microbiota acompañante fue mayoritariamente inespecífica (lactobacilos) (n=71) pero también se han encontrado preparados con desplazamiento de la flora normal hacia vaginosis (n=33), trichomonas + cocobacilos y en menor medida hacia actinomicas (n=5).

De los preparados observados 81 tenían un patrón inflamatorio, y 38 preparados tenían algún tipo de daño epitelial siendo lo más frecuente el daño atípico de las células escamosas (n=26). Cabe destacar que un preparado fue de un carcinoma de células epiteliales y que 6 tenían lesiones intraepiteliales de alto grado.

Se evaluó mediante test estadísticos si algún genotipo era más propenso a producir lesiones y no se encontraron diferencias (p=0,76), si algún genotipo era más propenso encontrarse en alguna microbiota en particular y tampoco se encontraron diferencias (p=0,935).

Discusión

La tasa de positividad del estudio de VPH encontrada en nuestro estudio fue del 12% siendo el genotipo más frecuente hallado lo que se denominó genotipos de alto riesgo no 16/18, seguido por el genotipo 16 y en último lugar el 18. Esto es concordante con estudios realizados por Graciela Beatriz Jorda et cols en Misiones en el 2020, Amorosi Cyntia et cols en Neuquén durante 2024. (10,11)

El predominio de genotipos oncogénicos no 16/18 (75,3%) resalta la importancia de estrategias de tamizaje que incluyan la detección de un amplio espectro de genotipos. Dado que los programas de vacunación actuales en Argentina coexisten la vacuna tetravalente como la nonavalente, podría llegar a existir una presión de selección positiva sobre los otros genotipos de

Tabla I. Resultados de la genotipificación del virus papiloma humano.

		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Porcentaje total (%)
Muestras detectables para VPH (N=271) (12%)	Genotipo AR no 16/18	204	75,3	9,02
	Genotipo 16	44	16,2	1,94
	Genotipo 18	16	5,9	0,70
	Confección Genotipo 16 + 18	1	0,4	0,04
	Confección Genotipo 16 + Genotipo AR no 16/18	4	1,5	0,17
	Confección Genotipo 18 + Genotipo AR no 16/18	2	0,7	0,08
	Total	271	100,0	12,00

► VPH, virus papiloma humano; AR, alto riesgo.

alto riesgo. Para ello nos encontramos trabajando en la identificación individual de los genotipos de alto riesgo, para poder aportar información a la conformación de la vacuna.

Con respecto a la citología lo primero que nos llama la atención es la cantidad de muestras aptas y con epitelio de transición suficiente para la posterior correcta evaluación, por lo que recomendaríamos el trabajo con los efectores de salud para la correcta toma de muestra.

La baja proporción de alteraciones citológicas en las muestras VPH positivas destaca las limitaciones de la citología como único método de detección, en particular en fases iniciales de la infección, en comparación con la detección molecular que permite identificar la presencia del virus antes de que genere cambios morfológicos evidentes, lo que respalda su uso como prueba primaria de tamizaje, tal como recomiendan las guías actuales de la OMS.

La no existencia de diferencias entre los genotipos a la hora de producir daño epitelial se podría llegar a explicar por el simple hecho de que todos los genotipos evaluados son de alto riesgo y no se tiene en consideración a los genotipos de bajo riesgo. Por otro lado, que no haya asociaciones entre algún tipo de microbiota con los diferentes genotipos marca el punto que el desplazamiento de la flora normal no es necesario para que ocurra la infección por VPH.

Conclusión

El estudio demuestra la importancia del test molecular de VPH en la detección temprana de infecciones por genotipos oncogénicos, incluyendo aquellos no cubiertos por la vacuna tetravalente. La alta sensibilidad del test de PCR permite detectar infecciones en etapas previas a las alteraciones citológicas, lo cual resulta clave para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

Los hallazgos refuerzan la necesidad de adoptar el test de VPH como método de tamizaje primario en mujeres mayores de 30 años, complementado por la citología únicamente en casos positivos, según los algoritmos diagnósticos actuales. Asimismo, se evidencia la importancia de mejorar la calidad de la toma de muestras citológicas, especialmente en lo que respecta a la inclusión del epitelio de transformación.

Por último, se recomienda realizar estudios adicionales que incluyan la paridad en el grupo negativo para evaluar adecuadamente este posible factor de riesgo, así como seguir monitoreando la distribución genotípica local para ajustar las políticas de vacunación y detección de forma contextualizada.

Agradecimientos

Agradecemos a los integrantes del laboratorio de Biología Molecular y a la Residencia de Bioquímica Clínica, por su dedicación y compromiso con este trabajo de investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- Ramírez AT, Valls J, Baena A, Rojas FD, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100593, <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100593>
- O'ryan G, Miguel; valenzuela, María Teresa. Virus papiloma humano y cáncer cérvico-uterino. *Rev. Méd. Chile, Santiago,* v. 136, n. 11, p. 1367-1370, nov. 2008, <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008001100001>.
- Carvajal LJ, Herrero R, Angulo MM, Schussler J, Porras C, Ocampo R, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in young women from Guanacaste and Puntarenas, Costa Rica, 2004-2005. *Salud Publica Mex.* 2023;65(3):253-64, <https://doi.org/10.21149/14286>
- Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: A population-based study. *Sex Transm Dis.* 2003;30(8):593-9, <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000085181.25063.6c>
- Correa RM, Baena A, Valls J, Colucci MC, Mendoza L, Rol M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. *PLoS One.* 2022;17(7):e0272205, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272205>
- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 ;359(9312):1093-101, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08151-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08151-5)
- León-Maldonado L, López-Olmedo N, Murillo R, Hurtado-Salgado E, Allen-Leigh B, Armengol-Alonso A, et al. Cervical cancer screening. *Salud Publica Mex.* 2024;66(4):549-55, <https://doi.org/10.21149/15894>
- Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevalence distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2009;18(1):321-30, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0510>
- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. Geneva: WHO; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240030824>
- Jordá Graciela Beatriz, et cols. Prevalencia del virus papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina). *Rev. Chil. Infectol.* 2020; 37(2): 111-116, https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000200111#:ff:text=http%3A//dx.doi.org/10.4067/s071620182020000200111
- Amorosi C, Pires N, Altuna ME. Prevalencia de genotipos de alto riesgo del virus Papiloma Humano en mujeres testeadas en un servicio de laboratorio ambulatorio en la ciudad de Neuquén, Argentina. En: XXIV Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología [SADI]; 2024; Argentina. Buenos Aires: SADI; 2024. Resumen N.º 6465868. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/prevalencia-de-genotipos-de-alto-riesgo-del-virus-papiloma-humano-en-mujeres-testeadas-en-un-servicio-de-laboratorio-ambulatorio-en-la-ciudad-de-neuquen-argentina/>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.