

NOTA TÉCNICA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

¿La oncoproteína E7 puede sustituir a la PCR de VPH?

Presencia contra actividad: qué mide cada prueba, por qué sus perfiles estadísticos son opuestos, y en qué escenario cada una aporta información que la otra no da.

Es la primera pregunta que hace todo médico que entiende el tema. La respuesta corta es no — y la razón está en la estadística, no en el marketing.

Cuando presentamos una prueba rápida de oncoproteína E7 del VPH, la reacción más frecuente entre los médicos con formación en el tema es una objeción bien construida: *si la mayoría de las infecciones por VPH nunca van a producir cáncer, ¿para qué hacer una PCR que detecta todas? ¿No bastaría con detectar la oncoproteína, que es la que realmente indica daño?* La lógica es sólida y merece una respuesta seria. Este documento la desarrolla.

1. Qué mide exactamente cada prueba

Existe una jerarquía biológica en la infección por VPH, y cada nivel se detecta con una tecnología distinta. El **ADN viral** responde a la pregunta «¿está el virus?». El **ARNm de E6/E7** responde «¿el virus está transcribiendo sus oncogenes?». La **proteína E7** responde «¿hay oncoproteína E7 detectable en esta muestra?».

E7 no es un marcador arbitrario. Es la proteína que se une al retinoblastoma (pRb) y lo inactiva, liberando al factor de transcripción E2F y favoreciendo la entrada no regulada al ciclo celular. Es una de las oncoproteínas centrales del proceso: contribuye a desregular el eje pRb/E2F. Ahora bien, detectar la proteína no demuestra por sí solo que exista lesión, daño celular establecido ni transformación en curso; demuestra que hay E7 inmunorreactiva por encima del umbral del ensayo.

Un matiz que conviene precisar. Un E7 positivo indica que la oncoproteína se expresa a nivel detectable. No constituye una demostración de que el ADN viral se haya integrado al genoma del huésped: la integración es una de las causas de la sobreexpresión de E6/E7 —al perderse el represor E2— pero el virus también expresa estos oncogenes desde su forma episomal. **E7 es un marcador de actividad, no un sello de integración.**

2. Por qué los perfiles estadísticos son opuestos

La diferencia operativa entre ambas pruebas no está en cuál es «mejor», sino en qué tipo de error comete cada una. La literatura sobre *otros* ensayos de oncoproteína E6/E7 describe de forma recurrente una **especificidad alta acompañada de una sensibilidad más modesta** para lesión de alto grado, mientras que la detección de

ADN de VPH de alto riesgo presenta el patrón inverso. Conviene ser explícito en un punto: esa es evidencia de clase, sobre ensayos con anticuerpos, genotipos y poblaciones distintas. **Justifica estudiar el biomarcador; no permite atribuir ese desempeño a DMVPE01.**

	Detección de ADN de VPH de alto riesgo	VPH E7 (proteína) · DMVPE01
Analito	Genotipos de ADN de alto riesgo	Oncoproteína E7 inmunorreactiva
Pregunta que responde	¿Está el ADN del virus?	¿Hay E7 por encima del umbral?
Perfil descrito en la literatura de clase	Alta sensibilidad	Alta especificidad
Estado de la evidencia para el producto	Método establecido y validado	En evaluación (RUO)
Limitación	Muchos positivos no progresarán	Un negativo no descarta lesión

De aquí se desprende la observación práctica. **Un E7 negativo no autoriza a bajar la guardia de la misma manera en que sí lo hace una prueba validada de ADN negativa.** Existen lesiones reales que, en el momento de la toma, dan E7 negativo — sea porque la expresión está por debajo del límite de detección (1 ng/mL para esta prueba) o porque la muestra no capturó la zona de transformación. Usar E7 como única prueba convierte esos casos en falsos negativos sin red de seguridad detrás.

3. Las cuatro razones por las que no puede sustituirla

Hasta aquí el argumento ha sido descriptivo. Conviene ahora ser frontal, porque la objeción que sigue es siempre la misma y merece una respuesta que no se apoye en el estatus regulatorio: *si esta prueba tuviera registro sanitario, ¿por qué no usar solamente E7?*

La respuesta no es «porque no lo tiene». Es que **faltan cuatro cosas, y ninguna de las cuatro es un trámite.**

Primera: el negativo no protege en el tiempo

El intervalo de cinco años tras una prueba de ADN negativa no es una convención administrativa. Descansa en un valor predictivo negativo *longitudinal*, medido en cohortes seguidas durante años; el resumen ejecutivo de la FDA lo describe como el «high negative predictive value of HPV testing in ruling out disease over this time period» con «extremely low 3 and 5 year risks for CIN2+ and CIN3+».

Para una prueba de oncoproteína ese número no es débil ni discutible: **no existe.** Nadie ha seguido a una cohorte de mujeres con E7 no reactivo para medir su riesgo a tres y cinco años. Sustituir una prueba por otra significaría mandar a una mujer a su casa durante cinco años apoyándose en un dato que nadie midió. Ninguna autorización regulatoria crearía ese dato; sólo lo exigiría.

Segunda: masa contra amplificación

La diferencia no es de calidad sino de física del ensayo. La PCR **amplifica**: la señal crece exponencialmente y unas pocas copias de genoma bastan. Un inmunoensayo de flujo lateral detecta **la masa de proteína que hay en la muestra**, sin amplificación alguna — en este caso, con un límite de detección analítico de 1 ng/mL.

La consecuencia es directa: una lesión temprana, o una toma que apenas rozó la zona de transformación, puede llevar genoma viral perfectamente detectable por PCR y proteína E7 por debajo del umbral. **La brecha es estructural a la tecnología, no un defecto de este producto en particular**, y ningún registro sanitario la cierra.

Tercera: la cobertura de genotipos no está definida

Una prueba de ADN de alto riesgo declara sus catorce genotipos por nombre. El manual de DMVPE01 **no especifica de qué genotipos reconoce la oncoproteína E7 el anticuerpo**, y la secuencia de E7 varía entre genotipos.

Sin esa lista no puede enunciarse qué excluye un resultado no reactivo. Y una prueba de tamizaje es, exactamente, un enunciado sobre lo que su negativo excluye. **Una prueba cuya cobertura es indefinida no puede ocupar el primer escalón de un algoritmo**, por buenas que sean sus cifras de acuerdo.

Cuarta: el lugar de un marcador de actividad es el triaje

La literatura sobre marcadores de oncoproteína E6/E7 los estudia de forma consistente *después* de una prueba de ADN positiva, como filtro para reducir referencias innecesarias a colposcopia — nunca delante de ella. No es una casualidad histórica: es una consecuencia de la prevalencia, que se desarrolla en la sección siguiente. Una especificidad alta rinde donde la prevalencia ya está elevada, y estorba donde es del 2 %.

Y sólo entonces, lo regulatorio. El estatus RUO es la *consecuencia* de estos cuatro huecos, no su causa. Un registro sanitario para tamizaje primario exigiría precisamente el desempeño frente a histopatología y el riesgo longitudinal tras un no reactivo. Si algún día existen esos números, la decisión la tomarán ellos y no el sello. La pregunta «¿y si tuviera COFEPRIS?» contrabandea el dato que aún no tenemos. **Para DMVPE01 hay que agregar la concesión honesta: lo que existe es acuerdo frente a un ELISA, no desempeño frente a histología — de modo que ni siquiera el argumento de clase se le transfiere.**

4. Qué significa exactamente un resultado reactivo

Es la pregunta que sigue de inmediato en la consulta, y la respuesta breve es incómoda: un resultado reactivo demuestra **que hay oncoproteína E7 inmunorreactiva por encima del umbral del ensayo, en esa muestra y en ese momento**. Nada más. En particular, no demuestra cáncer, no demuestra CIN2+ ni lesión de ningún grado, no demuestra integración del ADN viral al genoma del huésped, y no distingue sobreexpresión desregulada de la expresión que ocurre en una infección productiva sin lesión histológica.

Conviene además mostrar por qué un reactivo aislado dice poco, con la aritmética a la vista. Tomando el acuerdo positivo de 85.7 % y el acuerdo negativo de 93.2 % reportados por el fabricante, por cada 1 000 mujeres estudiadas:

	Población de tamizaje (prevalencia 2 %)	Población de colposcopia (prevalencia 30 %)
Con la condición	20	300
Resultados reactivos totales	≈ 84	≈ 305
De ellos, verdaderos	≈ 17	≈ 257

Valor predictivo positivo

≈ 20 %

≈ 84 %

La advertencia es lo más importante de la tabla. Esas dos cifras se midieron contra un ELISA, no contra histopatología. Por lo tanto esta aritmética **ilustra el efecto de la prevalencia sobre el valor predictivo; no es una estimación del valor predictivo positivo de DMVPE01 para CIN2+ ni para cáncer.** Ese dato no existe, y generarlo es el objeto de la convocatoria.

La lección estructural sí es general y es la que sostiene el orden del algoritmo: **el mismo resultado, con la misma prueba, significa cosas muy distintas según a quién se le aplique.** En tamizaje abierto, cuatro de cada cinco reactivos no corresponderían a la condición buscada; en población de colposcopia, cinco de cada seis sí. Por eso un marcador específico se coloca después del filtro sensible y no antes: no por prudencia regulatoria, sino porque delante genera un volumen de reactivos que no informan.

Un resultado **no reactivo** tampoco autoriza nada: puede corresponder a expresión por debajo del límite de detección, a una toma que no capturó la zona de transformación, o a interferencia preanalítica documentada. No permite alargar un intervalo, omitir una citología ni tranquilizar a una paciente.

5. El argumento de «la mayoría no hará cáncer», bien leído

La premisa es correcta: la mayoría de las infecciones por VPH se aclaran espontáneamente y nunca progresan. Pero la conclusión que suele extraerse de ella —«entonces la PCR sobra»— invierte el razonamiento.

El problema que genera el exceso de infecciones transitorias no es que la prueba de ADN las detecte; es qué se hace después con esas positivas. Los algoritmos vigentes resuelven ese paso de distintas maneras según la guía y el contexto: genotipificación parcial, citología, inspección visual, colposcopia o estrategias de tamizar-y-tratar. Un marcador de actividad como E7 es una hipótesis más dentro de ese espacio, y es exactamente lo que hay que someter a prueba. **Lo que no se sostiene es la conclusión inversa: retirar la prueba sensible no responde quién progresará, sólo elimina la red que evita que una lesión pase inadvertida.**

En una frase

La detección de ADN es la prueba sensible y validada. La E7 es una capa de información distinta, todavía en evaluación. No la reemplaza ni la confirma: se estudia junto a ella.

6. El escenario de la paciente con lesiones visibles

Una variante frecuente de la objeción propone reservar la E7 para las pacientes en quienes ya se observan lesiones evidentes. Conviene notar que ese escenario pertenece a una categoría distinta.

Una mujer con lesión cervical visible **ya no está en tamizaje: está en proceso diagnóstico.** Esa situación se resuelve con colposcopia y estudio histopatológico, que constituyen el estándar de referencia y que ninguna prueba rápida sustituye. En esa paciente el hallazgo clínico es el que dirige la conducta, y ninguna prueba RUO participa en esa decisión.

El valor del tamizaje se ejerce en la mujer **sin lesión evidente** — donde el objetivo es encontrar la infección de alto riesgo antes de que se manifieste. Es precisamente ahí donde la sensibilidad de la detección de ADN cumple una función que la E7 no puede asumir.

7. Dónde aspira a aportar la E7

Planteado el límite con honestidad, queda delimitado el espacio donde una prueba de oncoproteína resulta interesante y donde la literatura la ha explorado:

- **Mujeres con infección por VPH de alto riesgo ya documentada.** Es el escenario donde la literatura sobre esta clase de marcador ha explorado si la expresión de E7 aporta información adicional. Para DMVPE01 es una pregunta abierta, no una función demostrada.
- **Escenarios de visita única.** Contextos donde la logística de un resultado de laboratorio dificulta el seguimiento. Su utilidad ahí tampoco está demostrada para este producto.
- **Investigación de progresión.** Como biomarcador funcional en estudios de historia natural y seguimiento de lesiones.

Estado regulatorio. Producto de **uso exclusivo en investigación (RUO). No destinado a procedimientos diagnósticos. Información dirigida exclusivamente a profesionales de la salud.** VPH E7 (REF DMVPE01). Los usos descritos en esta sección constituyen hipótesis de trabajo respaldadas por la literatura sobre esta clase de marcador — **no son indicaciones de uso autorizadas.** No sustituye a la colposcopia, la citología ni el estudio histopatológico.

8. Consideraciones preanalíticas que deciden el resultado

En una prueba de proteína sobre muestra cervical, la calidad de la toma pesa tanto como el desempeño analítico. La prueba está validada exclusivamente para células exfoliadas de cérvix, obtenidas del canal endocervical atravesando la unión escamocolumnar.

- Evitar menstruación y ovulación en las 48 horas previas.
- Evitar medicamentos, lubricantes y anticonceptivos vaginales en los 3 días previos.
- Retirar el exceso de moco endocervical antes de tomar la muestra: la mucina al 5 % puede producir falsos negativos.
- Evitar contaminación con células exocervicales o vaginales.
- Interferentes documentados: doxiciclina al 5 %, hemoglobina, clotrimazol al 0.4 mg/mL.
- Procesar lo antes posible: hasta 6 h a 15–30 °C en tubo seco sin conservadores, hasta 24 h en refrigeración (2–8 °C). No congelar.

9. Desempeño analítico de VPH E7 (DMVPE01)

Parámetro	Valor	IC 95 %
Acuerdo positivo con ELISA (PPA)	85.7 % (12/14)	57.2 – 98.2 %
Acuerdo negativo con ELISA (NPA)	93.2 % (110/118)	87.1 – 97.0 %
Acuerdo global (OPA)	92.4 % (122/132)	86.5 – 96.3 %

Por qué acuerdo y no sensibilidad. El comparador fue un ELISA, que no es un estándar de referencia de lesión cervical. Cuando el comparador no es un estándar de referencia, lo correcto es informar acuerdo positivo, negativo y global — no sensibilidad, especificidad ni exactitud, porque esas palabras implican una verdad clínica que este estudio no midió. **Estos datos no estiman el desempeño para detectar CIN2+ ni cáncer.**

Conviene leer los números completos: el casete produjo 20 resultados reactivos, de los cuales 8 fueron negativos por ELISA. No son necesariamente falsos positivos clínicos —el comparador no es la verdad— pero sí impiden afirmar que un resultado reactivo «pesa mucho». Límite de detección analítico: 1 ng/mL de proteína E7. La amplitud del intervalo en el acuerdo positivo refleja que sólo hubo 14 positivos por ELISA en la serie.

Lo que falta y hay que pedir al fabricante antes de interpretar cualquier resultado. El manual DMVPE01 no especifica el panel de genotipos cuya E7 reconoce el anticuerpo, y E7 varía entre genotipos. Tampoco documenta el ELISA comparador, el punto de corte, la procedencia de las muestras, el cegamiento ni la resolución de discordantes. Sin esos datos ni un resultado reactivo ni uno no reactivo son plenamente interpretables. **Fuente de las cifras: estudio del fabricante reportado en el manual de uso DMVPE01; informe interno, no publicado en revista con revisión por pares.**

10. Conclusión

Las dos pruebas no responden la misma pregunta. La detección de ADN, validada y autorizada, establece quién porta un genotipo de alto riesgo y protege contra el error de omisión. La detección de E7 informa que hay oncoproteína inmunorreactiva por encima del umbral del ensayo. **Si eso se traduce o no en menos referencias innecesarias, en mejor identificación de lesión de alto grado o en cualquier otro beneficio, no se ha estudiado para DMVPE01.** Es precisamente la pregunta que abrimos.

Debe quedar dicho sin ambigüedad: **DMVPE01 no debe utilizarse como sustituto ni como prueba única para ninguna decisión clínica.** En un protocolo de investigación, el estándar asistencial se mantiene íntegro y de forma independiente del resultado RUO. Quien participe en una validación sigue haciendo lo que haría de todos modos con su paciente; lo que aporta es el dato paralelo.

Estamos reclutando médicos para la validación

Buscamos ginecólogos, clínicas de colposcopia y laboratorios moleculares que quieran evaluar VPH E7 junto a su método de referencia y generar evidencia en población mexicana.

WhatsApp 222 225 7979 · info@amunet.com.mx · amunet.com.mx

Referencias

- [1] *Evidencia de contexto sobre otros ensayos — no valida DMVPE01*: Smith CA, Paul S, Haney KE, et al. A paper-based HPV E7 oncoprotein assay for cervical precancer detection at the point of care. *Sci Rep.* 2025;15:3041. doi:10.1038/s41598-024-79472-2 (otro ensayo, VPH 16/18/45, 19 muestras clínicas frente a histopatología)
- [2] Accuracy of HPV E6/E7 oncoprotein tests to detect high-grade cervical lesions: a systematic literature review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2023. doi:10.1038/s41416-023-02490-w

- [3] Increased expression of HPV-E7 oncoprotein correlates with a reduced level of pRb proteins via high viral load in cervical cancer. *Sci Rep*. 2023;13:15075. doi:10.1038/s41598-023-42022-3
- [4] Makioka D, Inada M, Awano M, et al. Quantification of HPV16 E7 Oncoproteins in Urine Specimens from Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Microorganisms*. 2024;12(6):1205. doi:10.3390/microorganisms12061205
- [5] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. 2021.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Point-of-care testing (POCT). 3rd ed. POCT04. 2016 (reafirmada 2023).
- [7] U.S. Food and Drug Administration. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests. 2007. (Base del uso de PPA/NPA/OPA cuando el comparador no es un estándar de referencia.)
- [8] **Fuente primaria de las cifras de desempeño de este documento:** Manual de uso VPH E7 (DMVPE01), estudio del fabricante. Informe interno, no publicado.