

Tamizaje de cáncer de cuello uterino: qué prueba, cuándo, y qué hacer con cada resultado

Resumen del algoritmo vigente en México, con las fuentes a la vista. Y una respuesta explícita a la pregunta que abre toda conversación sobre una prueba nueva: qué se hace —y qué no se hace— cuando el resultado es reactivo.

Este documento no contiene ninguna recomendación propia de Amunet. Reproduce el algoritmo del programa nacional y el etiquetado autorizado por la FDA, cada afirmación con su fuente, para que el médico pueda ubicar dónde encaja —y dónde no encaja— una prueba en evaluación.

Léase primero. El producto VPH E7 (REF DMVPE01) es de **uso exclusivo en investigación**. No aparece en ninguna casilla de decisión de este documento, y no debe aparecer en ninguna casilla de decisión de su consulta. Las secciones 2 a 7 describen el estándar asistencial tal como está publicado; la sección 8 explica, con números, por qué un resultado reactivo de una prueba RUO no modifica nada de lo anterior.

1. Antes que nada: separar tamizaje de diagnóstico

Buena parte de las discusiones sobre pruebas nuevas se enreda porque se mezclan dos situaciones que se gobiernan por documentos distintos y que tienen objetivos opuestos.

	Tamizaje	Proceso diagnóstico
Paciente	Mujer asintomática, sin lesión visible	Mujer con síntoma, hallazgo o tamizaje anormal
Objetivo	No dejar pasar a nadie con riesgo	Establecer qué tiene esta paciente
Error que se busca evitar	El falso negativo	El tratamiento innecesario
Lo que se privilegia	Sensibilidad	Especificidad y confirmación histológica
Herramientas	Citología, prueba de VPH-AR	Colposcopia, biopsia, histopatología

La consecuencia práctica es que **una prueba con especificidad alta y sensibilidad modesta no es un buen instrumento de tamizaje**, por bien que se comporte en otras métricas. Y a la inversa: en una mujer que ya llegó con un hallazgo, el tamizaje ya cumplió su función y la conducta la dirige el hallazgo, no la prueba.

2. Qué prueba, a qué edad, cada cuánto

En México el programa nacional define la prueba de tamizaje **por edad**, no por criterio clínico caso por caso. Ésta es la respuesta directa a la pregunta «¿cuándo pido citología y cuándo pido prueba de VPH?»:

Edad	Prueba de tamizaje	Intervalo si el resultado es negativo
Menores de 25 años	No se tamiza en población de riesgo promedio	—
25 a 34 años	Citología cervical (Papanicolaou)	Cada 3 años
35 a 64 años	Prueba de VPH de alto riesgo (VPH-AR) por PCR	Cada 5 años

Fuentes: el *Programa de Acción Específico* del CNEGSR fija como meta programática «alcanzar la cobertura de detección (PAP) cada 3 años en mujeres de 25 a 34 años» y la «detección primaria por captura de híbridos (VPH) [...] cada cinco años, en mujeres de 35 a 64» [1]. Los *Lineamientos para la Vigilancia de Cáncer del Cuello del Útero por Laboratorio de Citología* del INIRE (2023) describen el mismo corte por edad y detallan el flujo de laboratorio [2]. El CNEGSR publica además un *Lineamiento técnico para tamizaje primario [...] con prueba de VPH de alto riesgo*, que es el documento operativo vigente y el que conviene consultar en su versión completa [3].

Por qué las guías internacionales dicen otra cosa y no es contradicción. Los CDC describen para Estados Unidos tamizaje «starting at age 21 years and continue through age 65 years», con citología cada 3 años de los 21 a los 29 y, de los 30 a los 65, tres opciones equivalentes: citología cada 3 años, prueba de VPH sola cada 5 años, o coprueba cada 5 años [4]. La OMS/IARC plantea como objetivo poblacional que las mujeres se tamicen «a los 35 años y nuevamente a los 45 años» con una prueba de alto rendimiento [5]. Son marcos distintos para epidemiologías y capacidades distintas. **En México el documento aplicable es el del programa nacional.**

La respuesta corta La elección entre citología y prueba de VPH no se decide por sospecha clínica: la decide la edad, según el programa nacional. Y ninguna prueba inmunológica de oncoproteína figura hoy como opción de tamizaje en ninguno de estos documentos.

3. Qué hacer cuando la prueba de VPH sale positiva

Un resultado positivo de VPH-AR no es una indicación de colposcopia por sí mismo. Requiere un paso de clasificación —triaje— porque la mayoría de las infecciones detectadas se resolverán solas.

Lo que establece el flujo mexicano

Sobre el remanente de la misma muestra se procesa una **citología en base líquida complementaria o refleja**, teñida con técnica de Papanicolaou e interpretada con criterios del Sistema Bethesda [2]. El resultado de esa citología decide:

Prueba de VPH-AR	Citología refleja	Conducta
Positiva	Anormal (ASC-US, ASC-H, LEIBG, LEIAG o malignidad)	Referencia a colposcopia [2]
Positiva	Negativa	Repetir ambas pruebas al año [1]

Prueba de VPH-AR	Citología refleja	Conducta
Negativa	No aplica	Repetir la prueba a los 5 años [1]
Cualquiera	Dos muestras consecutivas inadecuadas	Referencia a colposcopia [2]

Una muestra inadecuada debe reponerse en un plazo «no mayor a cuatro semanas» desde la toma inicial [2].

Lo que agrega la genotipificación parcial, donde está disponible

El etiquetado aprobado por la FDA para la prueba de VPH de mayor uso describe un triaje distinto cuando el ensayo informa por separado los genotipos 16 y 18. Es útil conocerlo porque explica la lógica del riesgo diferencial:

- «Women who test positive for HPV genotypes 16 and/or 18 [...] should be referred to colposcopy» — es decir, referencia directa, sin pasar por citología [6].
- «Women who test high risk HPV positive and 16/18 negative [...] should be evaluated by cervical cytology to determine the need for referral to colposcopy» — los otros doce genotipos de alto riesgo sí pasan por el filtro citológico [6].

La razón es que 16 y 18 concentran una fracción desproporcionada del riesgo de lesión de alto grado y cáncer. **Esta variante aplica sólo si el laboratorio informa genotipificación parcial;** si el informe es únicamente «positivo/negativo para VPH-AR», el triaje es el citológico descrito arriba.

4. Cuándo se decide, y de qué tipo es cada decisión

Las guías estadounidenses de manejo basado en riesgo (ASCCP 2019) formalizaron algo que conviene tener presente aunque no sean el documento aplicable en México: **la conducta no depende del resultado de hoy, sino del riesgo estimado combinando el resultado actual, los resultados previos y la edad** [7]. Dos pacientes con la misma citología y la misma prueba de VPH pueden requerir conductas distintas si su historia es distinta.

Los umbrales de acción publicados son:

Riesgo inmediato de CIN 3+	Decisión	Naturaleza de la decisión
60 % o más	Tratamiento expedito	Terapéutica
4 % o más	Colposcopia	Diagnóstica
Menos de 4 %	Vigilancia con colposcopia diferida	De seguimiento: retorno a 1, 3 o 5 años

Fuente: umbrales del consenso ASCCP 2019, con intervalos de vigilancia que «remain at 1-, 3-, and 5-year intervals» y estimación de riesgo mediante las tablas y calculadoras desarrolladas por el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense [7]. En un caso concreto el número exacto se consulta en esa calculadora, no se estima de memoria.

Los cuatro tipos de decisión Regresar al intervalo de rutina · regresar en 1 año · referir a colposcopia · tratar. No hay una quinta categoría, y ninguna prueba en evaluación agrega una.

5. Qué significa –y qué no– un resultado negativo

El valor de una prueba de VPH negativa está en el tiempo que compra, y está bien documentado. El resumen ejecutivo de la FDA sobre dispositivos de detección de ácidos nucleicos de VPH describe el «high negative predictive value of HPV testing in ruling out disease over this time period» y los «extremely low 3 and 5 year risks for CIN2+ and CIN3+» que se observan tras un resultado negativo [8]. Ése es el fundamento del intervalo de cinco años.

El mismo cuerpo documental es explícito sobre el límite, y conviene citarlo textual porque se olvida con facilidad: **«A negative high-risk HPV result does not exclude the possibility of future cytologic HSIL or underlying CIN2, CIN3 or cancer»** [6]. Y en el resumen ejecutivo: **«No screening result [...] can ensure a woman has a 0% risk»** [8].

La consecuencia clínica de esas dos frases. En una mujer con síntoma o con hallazgo a la exploración, un tamizaje negativo —de VPH o de citología— **no difiere ni sustituye la evaluación diagnóstica**. El tamizaje se diseñó para mujeres asintomáticas; aplicarlo como prueba de descarte en una mujer sintomática es usarlo fuera de su propósito.

6. Señales de alerta que sacan a la paciente del tamizaje

Ante cualquiera de los siguientes hallazgos, la conducta la dirige el hallazgo y la vía es la evaluación diagnóstica —especuloscopia, colposcopia y estudio histopatológico según corresponda— con independencia de qué haya salido en el tamizaje y de cuándo toque el siguiente:

- Sangrado poscoital.
- Sangrado intermenstrual de nueva aparición.
- Cualquier sangrado posmenopáusico.
- Descarga vaginal persistente, fétida o sanguinolenta, sin causa infecciosa demostrada o que no responde al tratamiento.
- Lesión, ulceración, masa o cérvix friable visible a la especuloscopia.
- Dolor pélvico persistente sin explicación.
- Dos muestras consecutivas inadecuadas en la misma paciente [2].

Este listado no es un criterio diagnóstico ni pretende sustituir el juicio clínico ni la guía de práctica que cada institución aplique; es el recordatorio de que el algoritmo de tamizaje descrito en las secciones 2 a 4 **está escrito para la mujer asintomática** y deja de ser la herramienta correcta en cuanto aparece un hallazgo.

7. Qué hacer con un resultado reactivo de VPH E7 (DMVPE01)

Nada. Y la razón por la que la respuesta es «nada» merece desarrollarse con números, porque es la pregunta que más se repite.

En un protocolo de validación, la atención de la paciente se conduce íntegramente por el algoritmo de las secciones 2 a 6, **de forma independiente del resultado de la prueba en investigación**. El médico que participa hace exactamente lo que haría de todos modos; lo que aporta es un dato paralelo que se registra y no se usa. Ésa no es una formalidad regulatoria: es la única forma de que el dato sirva para algo, porque un resultado que ya modificó la conducta deja de poder compararse contra el desenlace.

Qué demuestra exactamente un reactivo

Un resultado reactivo demuestra **que hay oncoproteína E7 inmunorreactiva por encima del umbral del ensayo** —1 ng/mL de límite de detección analítico según el manual del producto— en esa muestra, en ese momento. Eso es todo lo que demuestra. En particular:

- **No demuestra cáncer.** Los propios CDC lo dicen de la prueba de ADN, y aplica con más razón aquí: un resultado positivo «does not mean that a person has cancer» [4].
- **No demuestra CIN2+ ni lesión de ningún grado.** La lesión se demuestra con histopatología. El estudio disponible de DMVPE01 comparó contra un ELISA, no contra histología, de modo que no existe una estimación de su desempeño para detectar lesión.
- **No demuestra integración del ADN viral al genoma del huésped.** La integración es *una* causa de la sobreexpresión de E6/E7 —al perderse el represor E2— pero el virus también expresa estos oncogenes desde su forma episomal, en infección productiva sin lesión histológica.
- **No distingue sobreexpresión desregulada de expresión fisiológica del ciclo viral.** El ensayo mide masa de proteína frente a un umbral; no mide si esa expresión está bajo control.

Por qué un reactivo aislado dice poco: el efecto de la prevalencia

Las características operativas reportadas por el fabricante son acuerdo positivo de 85.7 % y acuerdo negativo de 93.2 % **frente a un ELISA**. Con esos números puede ilustrarse cómo se comporta un resultado reactivo en poblaciones con distinta prevalencia. 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 %
Lectura	4 de cada 5 reactivos no corresponden a la condición	5 de cada 6 reactivos sí corresponden

Advertencia sobre esta tabla, que es lo más importante de ella. Los valores de 85.7 % y 93.2 % se midieron contra un ELISA, no contra histología. 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 todavía, y generarlo es exactamente el objeto de la convocatoria de validación.

Lo que sí se sostiene con generalidad es la lección estructural: **el mismo resultado, con la misma prueba, significa cosas muy distintas según a quién se le aplique.** Aplicar a población abierta una prueba desarrollada en series enriquecidas produce mayoría de reactivos que no corresponden a la condición buscada. Es la razón por la que el orden del algoritmo —primero la prueba sensible, después el triaje— no es arbitrario.

Y un resultado no reactivo

Tampoco autoriza nada. Un no reactivo 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 —moco endocervical, hemoglobina, entre otros. **Un no reactivo de E7 no permite alargar un intervalo, no permite omitir una citología y no permite tranquilizar a una paciente.**

8. Resumen operativo

1. **25 a 34 años, asintomática:** citología cada 3 años [1].
2. **35 a 64 años, asintomática:** prueba de VPH-AR cada 5 años [1].
3. **VPH-AR negativa:** siguiente prueba a los 5 años [1]. Un negativo no descarta lesión subyacente ni releva de evaluar un síntoma [6].
4. **VPH-AR positiva:** citología refleja sobre el remanente de la muestra [2].
5. **VPH-AR positiva con citología anormal:** colposcopia [2].
6. **VPH-AR positiva con citología negativa:** repetir ambas al año [1].
7. **Con genotipificación parcial disponible, 16 y/o 18 positivo:** colposcopia directa [6].
8. **Ante señal de alerta:** evaluación diagnóstica, con independencia del resultado de tamizaje y de la fecha del siguiente.
9. **Resultado de una prueba RUO, sea reactivo o no reactivo:** se registra en el cuaderno del protocolo, no en la decisión ni en el expediente clínico como resultado accionable.

Convocatoria de validación en población mexicana

Buscamos ginecólogos, clínicas de colposcopia y laboratorios moleculares dispuestos a estudiar VPH E7 en paralelo a su método de referencia, con el estándar asistencial íntegro. El protocolo y el cuaderno de registro se entregan completos antes de iniciar.

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

Referencias

- [1] Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR), Secretaría de Salud. *Programa de Acción Específico — Cáncer de la Mujer*. Metas de cobertura de detección: citología cada 3 años en mujeres de 25 a 34 años; detección primaria de VPH cada 5 años en mujeres de 35 a 64 años; repetición al año cuando la prueba de VPH es positiva con citología negativa. Disponible en cnegrs.salud.gob.mx
- [2] Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos «Dr. Manuel Martínez Báez» (InDRE), Secretaría de Salud. *Lineamientos para la Vigilancia de Cáncer del Cuello del Útero por Laboratorio de Citología*. 2023. gob.mx/cms/uploads/attachment/file/875650/LVL-CaCu_12-2023.pdf
- [3] CNEGSR, Secretaría de Salud. *Lineamiento técnico para tamizaje primario de cáncer de cuello uterino con prueba de VPH de alto riesgo (VPH-AR)*. Documento operativo vigente; consúltase la versión íntegra en gob.mx/salud/cnegsr/documentos
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines — Human Papillomavirus (HPV) Infection*. cdc.gov/std/treatment-guidelines/hpv-cancer.htm
- [5] International Agency for Research on Cancer / World Health Organization. *Uso de pruebas de VPH para el tamizaje del cáncer cervicouterino y el manejo de mujeres VPH positivas: una guía práctica en línea*. 2023. screening.iarc.fr
- [6] U.S. Food and Drug Administration. *cobas® HPV Test — Summary of Safety and Effectiveness / Labeling*, PMA P100020/S017. accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100020s017c.pdf (indicación de tamizaje primario en mujeres de 25 años y mayores; algoritmo 16/18 frente a los otros 12 genotipos; sección de limitaciones).
- [7] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–131. Umbrales de acción: 4 % de riesgo inmediato de CIN 3+ para colposcopia, 60 % para tratamiento expedito. **Existe una fe de erratas y una actualización posterior —«2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Updates Through 2023», PMID 38117563— que conviene consultar antes de citar un umbral concreto.**
- [8] U.S. Food and Drug Administration. *Executive Summary — New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices*. Microbiology Devices Panel, 8 de marzo de 2019. fda.gov/media/122799/download
- [9] **Cifras de desempeño de DMVPE01:** manual de uso VPH E7 (REF DMVPE01), estudio del fabricante. Informe interno, no publicado en revista con revisión por pares. Comparador: ELISA, no histopatología.