

Protocolo de evaluación de VPH E7 (DMVPE01) en población mexicana

Qué hace exactamente el médico que participa: a quién incluye, cómo toma la muestra, qué registra, qué hace ante una discordancia, cuándo repite y cuándo se detiene. Reglas de protocolo, no conducta clínica.

La regla que ordena todo el documento: la atención de la paciente no cambia. El resultado de la prueba en investigación se registra y no se usa. Si en algún punto un resultado RUO modifica una decisión, el dato de ese caso queda inservible y el caso se excluye del análisis.

Este documento no es el protocolo aprobado. Es la descripción operativa que permite a un médico o a un laboratorio decidir si quiere participar y estimar qué carga de trabajo implica. El protocolo formal, el consentimiento informado y el cuaderno de recolección se entregan completos, y deben someterse al comité de ética e investigación de la institución participante antes de incluir a la primera paciente. Sin ese dictamen no se inicia.

1. La pregunta que el estudio intenta responder

Hoy existe, para DMVPE01, un solo estudio del fabricante: acuerdo positivo de 85.7 % (12/14) y acuerdo negativo de 93.2 % (110/118) **frente a un ELISA**, sobre 132 muestras, sin desglose del origen de las muestras ni del cegamiento. Un ELISA no es un estándar de referencia de lesión cervical. En consecuencia **no existe ninguna estimación del desempeño de esta prueba frente a histopatología**, que es la pregunta que le importa al médico.

La pregunta primaria del estudio es, entonces, la más elemental posible:

Pregunta primaria En mujeres mexicanas estudiadas por la vía asistencial habitual, ¿qué acuerdo tiene un resultado reactivo de DMVPE01 con la prueba de VPH-AR y con el diagnóstico histopatológico, cuando éste existe?

Preguntas secundarias: reproducibilidad entre observadores en la lectura visual, tasa de resultados inválidos en condiciones reales, e influencia de las variables preanalíticas documentadas (moco endocervical, sangre, tratamientos tópicos) sobre la proporción de reactivos.

Lo que este estudio **no** intenta responder, y conviene decirlo desde el principio: no estima sensibilidad ni especificidad para CIN2+ salvo que el subgrupo con histopatología alcance un tamaño suficiente, no compara contra otras pruebas de oncoproteína, y no evalúa desenlaces clínicos.

2. Quién puede participar

- **Consultorios y clínicas de ginecología y colposcopía** que ya realizan tamizaje o valoración de pacientes referidas, y que documentan sus resultados.
- **Laboratorios clínicos y moleculares** con prueba de VPH-AR propia o con acceso a ella, capaces de vincular la muestra al resultado de referencia.
- **Servicios de patología** con acceso al resultado histopatológico de las pacientes referidas a colposcopía.

Requisito mínimo común: **poder vincular cada casete a un resultado de referencia**. Un centro que solo pueda aportar resultados de casete sin comparador no genera dato utilizable, y es preferible decirlo antes de empezar.

3. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterio	
Inclusión	Mujer de 25 a 64 años que acude por tamizaje o valoración cervical dentro del flujo asistencial habitual del centro.
Inclusión	Que se le vaya a realizar, por indicación clínica independiente del estudio, una prueba de VPH-AR, una citología o una colposcopía.
Inclusión	Consentimiento informado firmado, específico para el uso de una muestra adicional con fines de investigación.
Exclusión	Menstruación en curso o en las 48 horas previas; ovulación en el mismo periodo.
Exclusión	Uso de medicamentos, óvulos, lubricantes o anticonceptivos vaginales en los 3 días previos.
Exclusión	Histerectomía total previa.
Exclusión	Tratamiento cervical (cono, LEEP, crioterapia, ablación) en los 6 meses previos.
Exclusión	Embarazo, por la conveniencia de no añadir una toma no indicada.
Exclusión	Imposibilidad de obtener el resultado de referencia.

Ninguna paciente se incluye por el estudio. Si la paciente no tenía indicación de acudir, no acude. Si no tenía indicación de prueba de VPH, no se le indica para el estudio. El estudio se monta encima del flujo que ya existe; no lo genera.

4. La toma de muestra

La muestra para DMVPE01 es **adicional y separada** de la muestra asistencial. El orden importa y no es negociable:

1. **Primero la muestra asistencial** —citología, prueba de VPH-AR, o la que corresponda al flujo del centro. La atención de la paciente tiene prioridad sobre el dato del estudio; si la toma resulta difícil o la paciente no

tolera una segunda, se toma sólo la asistencial y el caso no se incluye.

2. **Después la muestra del estudio**, con hisopo independiente, del canal endocervical atravesando la unión escamocolumnar.
3. **Retirar el exceso de moco endocervical antes de la toma del estudio**. Es la causa evitable más frecuente de resultado no interpretable: la mucina al 5 % está documentada como interferente que produce falsos negativos.
4. **Evitar contaminación con células exocervicales o vaginales**.
5. **Registrar la hora de la toma** en el cuaderno. El tiempo hasta el procesamiento es una de las variables del análisis.

Conservación y procesamiento

Condición	Límite
Tubo seco, sin conservadores, 15–30 °C	Hasta 6 horas
Refrigeración 2–8 °C	Hasta 24 horas
Congelación	No se admite. Un caso congelado se excluye.
Lectura del casete	Visual, a los 15 minutos, conforme al manual de uso

Interferentes documentados en el manual, que deben anotarse si están presentes: doxiciclina al 5 %, hemoglobina, clotrimazol a 0.4 mg/mL.

5. La lectura, y por qué se lee dos veces

La lectura de una línea de flujo lateral es subjetiva, y una prueba cuya lectura no es reproducible no sirve por buena que sea su química. Por eso el protocolo pide **dos lectores independientes** para al menos los primeros 30 casetes de cada centro, y para todos los que cualquiera de los dos clasifique como línea débil.

- Cada lector registra su resultado **sin ver el del otro** y sin conocer el resultado de la prueba de referencia.
- La escala de registro es de tres categorías: **no reactivo** · **línea débil** · **reactivo**. No se promedian ni se consensúan: se registran ambas lecturas y la discordancia entre lectores es un resultado del estudio, no un problema a resolver.
- Un casete sin línea de control es **inválido**, no negativo. Se registra como inválido y se repite con una alícuota de la misma muestra si el tiempo de conservación lo permite; si no, el caso se cierra como inválido. La tasa de inválidos es uno de los desenlaces secundarios y ocultarla arruinaría el dato.

Sobre la línea débil. No se reclasifica como positiva ni como negativa por criterio del lector. Se registra como categoría propia. Es probable que sea la categoría más informativa del estudio, porque es donde se juega la utilidad real de una prueba visual, y es también donde un análisis mal hecho podría inflar artificialmente el acuerdo.

6. Qué se registra por cada paciente

El cuaderno de recolección se entrega impreso y en formato electrónico. Los campos son:

Bloque	Variables
Identificación	Folio del estudio (no el nombre ni el expediente). Centro. Fecha.
Paciente	Edad. Antecedente de tamizaje previo y su resultado. Antecedente de tratamiento cervical. Estado de vacunación contra VPH, si se conoce.
Toma	Hora de toma. Calidad de la toma referida por quien la realizó. Presencia de moco abundante, sangre o hallazgo visible al espéculo.
Prueba en estudio	Lote y caducidad del casete. Hora de procesamiento. Lectura del observador 1. Lectura del observador 2. Validez del casete.
Referencia	Resultado de la prueba de VPH-AR y, si aplica, genotipo. Resultado citológico según Bethesda. Resultado de colposcopia. Diagnóstico histopatológico, cuando exista.
Seguimiento	Conducta que se siguió con la paciente y en qué fecha. Se registra para verificar que la conducta correspondió al algoritmo asistencial y no al resultado RUO.

El folio es la única llave. **Amunet no recibe datos identificables de pacientes:** la correspondencia entre folio y paciente permanece en el centro participante, bajo su resguardo, y no se transfiere.

7. Cegamiento: qué no se hace con el resultado

1. **No se informa a la paciente.** El resultado de DMVPE01 no se entrega, no se comenta y no se usa para tranquilizar ni para alarmar. La paciente consintió que se estudiara una muestra, no que se le devolviera un resultado no validado.
2. **No se anota en el expediente clínico** como resultado accionable. Vive en el cuaderno del estudio.
3. **No se difiere ni se adelanta ninguna conducta por él.** Ni una colposcopia, ni una cita, ni un intervalo.
4. **Quien lee el casete no debe conocer el resultado de referencia,** y en lo posible quien informa la referencia no debe conocer el del casete. Cuando el mismo profesional hace ambas cosas —lo habitual en un consultorio— se registra esa circunstancia como limitación del centro. Es preferible un dato con la limitación anotada que un dato con la limitación oculta.

Si por cualquier motivo un resultado RUO llegara a influir en una decisión —lo que puede ocurrir de buena fe—, **se anota el hecho y el caso se excluye del análisis primario.** La exclusión no es un castigo; es lo que mantiene interpretable al resto de la serie.

8. Discordancias: qué se hace y qué no

Una discordancia entre el casete y la referencia **no es un error que haya que corregir.** Es el dato. La tentación de resolverla con una tercera prueba hasta que coincida es la forma más común de destruir un estudio de acuerdo.

Situación	Qué se hace
Casete reactivo, VPH-AR negativa	Se registra. No se repite ninguna prueba por este motivo. La paciente sigue el algoritmo que le corresponde por su resultado de VPH-AR.
Casete no reactivo, VPH-AR positiva	Se registra. La paciente sigue el algoritmo de VPH-AR positiva —citología refleja— con total independencia del casete.
Casete reactivo, histopatología sin lesión	Se registra. Es información valiosa sobre especificidad y es exactamente lo que hay que documentar.
Casete no reactivo, histopatología con CIN2+	Se registra y se marca para revisión de la toma. Es el caso que más importa entender y el que justifica el bloque de variables preanalíticas.
Discordancia entre los dos lectores	Se registran ambas lecturas. No se consensúa. Alimenta el análisis de reproducibilidad.
Casete inválido	Se repite una sola vez, con alícuota de la misma muestra y dentro del tiempo de conservación. Si vuelve a salir inválido, se cierra como inválido.

La única repetición permitida es la de un casete inválido —sin línea de control— sobre la misma muestra. No se repite por un resultado que no gustó, no se cita a la paciente para una segunda toma, y no se descarta un casete por «mala corrida» sin registrarlo.

9. Tamaño de la serie y criterios de paro

Meta por centro: **50 casos con resultado de referencia completo**, con un mínimo de 25 para que el centro entre en el análisis. Meta global de la primera fase: **500 casos**, con al menos 100 provenientes de población de colposcopia —donde la prevalencia de lesión es alta— para poder decir algo sobre acuerdo con histopatología y no sólo con la prueba de ADN.

El estudio se detiene, en el centro o en su totalidad, si ocurre cualquiera de lo siguiente:

- **Tasa de casetes inválidos superior al 10 %** sostenida en 30 casetes consecutivos. Se suspende, se revisa lote y técnica, y se reanuda sólo si se identifica y corrige la causa.
- **Cambio de lote no previsto o alerta del fabricante.** Se detiene hasta verificar equivalencia entre lotes.
- **Cualquier indicio de que un resultado RUO influyó en la atención de una paciente.** Se detiene el centro, se revisan todos sus casos y se reinstruye antes de reanudar.
- **Dictamen del comité de ética** que lo indique, en cualquier momento y por cualquier motivo.
- **Solicitud del centro participante**, sin necesidad de justificarla y sin penalización de ningún tipo.

10. Qué aporta cada parte

Amunet aporta	El centro participante aporta
Casetes sin costo, con lote y caducidad documentados	El flujo asistencial y las pacientes que ya atiende

Amunet aporta	El centro participante aporta
Protocolo, consentimiento y cuaderno de recolección	El dictamen de su comité de ética e investigación
Capacitación en toma, procesamiento y lectura	La toma de la muestra adicional y su procesamiento
Manual de uso completo del producto	El registro fiel, incluidos los inválidos y las discordancias
Análisis estadístico y redacción del informe	La vinculación con el resultado de referencia
Soporte técnico durante todo el estudio	Un contacto responsable del estudio en el centro

De quién son los datos

Los datos generados por el centro **son del centro**. Amunet solicita el derecho a incluirlos, anonimizados y agregados, en el informe conjunto y en la eventual publicación, con el centro y sus investigadores acreditados como coautores según su contribución. El centro conserva el derecho de publicar su propia serie. **No hay cláusula que permita a Amunet retener o suprimir un resultado desfavorable**, y ése es un compromiso que conviene exigir por escrito a cualquiera que proponga una validación, no sólo a nosotros.

11. Consideraciones éticas

- Ninguna paciente asume costo alguno por su participación, ni por la muestra adicional ni por el procesamiento.
- Ninguna paciente recibe pago ni incentivo, para no distorsionar la decisión de participar.
- La negativa a participar no modifica en nada su atención, y así debe decirse explícitamente.
- El riesgo añadido es el de una toma cervical adicional en el mismo acto: molestia leve y posibilidad de sangrado escaso. Debe describirse en esos términos en el consentimiento, sin minimizarlo.
- El estudio se registra ante el comité de ética e investigación de cada institución participante antes de incluir a la primera paciente, y se somete a registro público de estudios de investigación.
- El producto es de uso exclusivo en investigación y así se declara en el consentimiento, con letra del mismo tamaño que el resto del documento.

Para participar o para revisar el protocolo completo

Enviamos el protocolo formal, el modelo de consentimiento informado y el cuaderno de recolección para que su comité los evalúe, sin compromiso de participación.

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

Referencias

[1] 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.

- [2] U.S. Food and Drug Administration. *Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests*. 2007. Fundamento del uso de acuerdo positivo, negativo y global (PPA/NPA/OPA) cuando el comparador no es un estándar de referencia.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Point-of-Care Testing (POCT)*. 3.^a ed. POCT04. 2016 (reafirmada 2023).
- [4] Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), Secretaría de Salud. *Lineamientos para la Vigilancia de Cáncer del Cuello del Útero por Laboratorio de Citología*. 2023.
- [5] Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Títulos segundo y tercero (comités de ética en investigación y consentimiento informado).
- [6] NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.