

# La orina y la sangre menstrual como alternativas no invasivas para la detección del virus de papiloma humano: revisión de la literatura

Renatta Pitol-Martínez,<sup>1</sup> Karla A. Arellano-Jaras,<sup>2</sup> Alfonso Ruiz-Romero,<sup>3</sup>  Karen Gutiérrez-Calderón,<sup>4</sup> Ximena S. Nava-Torres,<sup>2</sup> Juan P. de Ita-Bonilla,<sup>5</sup> Osman J. Gudiño-Flores,<sup>6</sup> Alejandra Hernández-Padilla,<sup>7</sup> Priscila B. López-Cebreros,<sup>7</sup> Diego Coutiño-Borraz,<sup>8</sup> Marco A. Fuentes-García,<sup>3</sup>  Ricardo López-Romero<sup>3</sup>  y Mauricio Salcedo<sup>3\*</sup> 

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Ciudad Guzmán, Veracruz; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Biomedicina y Oncología Genómica, Hospital Gineco Pediatría 3A, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>4</sup>Escuela de Medicina, Universidad Vasco de Quiroga, Morelia, Michoacán; <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla; <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima, Colima; <sup>7</sup>Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa; <sup>8</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México

## Resumen

En la actualidad, los países con bajos y medianos ingresos económicos, incluyendo a México, siguen utilizando la citología exfoliativa o Papanicolaou (Pap) como prueba de escrutinio para la detección oportuna del cáncer cervicouterino y sus lesiones precursoras. Asimismo, se cuenta con programas de prevención primaria con la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) enfocándose en niñas y niños, y en ciertos grupos vulnerables. A pesar de estos esfuerzos, estas patologías siguen siendo un problema serio de salud pública, con más del 50% de muertes por esta neoplasia maligna. Como una de las medidas para enfrentar y erradicar este problema de salud, las redes de investigación en diversos países desarrollados dirigen su mirada a nuevos procedimientos que coadyuven a resolver esta situación, y en complemento al Pap, ya realizan la detección molecular del VPH de manera sistemática. Sin embargo, la disponibilidad de insumos y de personal capacitado en biología molecular o pruebas bioquímicas podría ser un reto o una limitante, así como las barreras psicosociales de las pacientes. Por tanto, la implementación de nuevos métodos de colección de fluidos y la detección del VPH en países de bajos recursos económicos y culturales es fundamental. De esta manera, la autocolecta no invasiva de la muestra podría ser una solución viable, asequible y certera para detectar el principal factor etiológico en las lesiones cervicales, y así la detección oportuna de estas patologías tendría potencialmente un impacto global. En esta revisión se presentan datos que justifican dichas alternativas. Esto no es moda, es una necesidad.

**PALABRAS CLAVE:** Detección. Lesiones premalignas. Orina. Pruebas no invasivas. Sangre menstrual. Virus del papiloma humano.

## Urine and menstrual blood as noninvasive alternatives for human papillomavirus detection: a literature review

### Abstract

At present, middle- and low-income countries including Mexico, are still using cervical smear or Pap as the first screening test for early cervical cancer and its precursor lesions detection. In addition, there are primary prevention programs that

#### \*Correspondencia:

Mauricio Salcedo  
E-mail: masava89@gmail.com

Fecha de recepción: 31-01-2025

Fecha de aceptación: 22-09-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000054

Gac Med Mex. 2026;162:163-173

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*include vaccination against human papillomavirus (HPV), targeting girls and boys, as well as certain vulnerable groups. As part of the efforts to address and eliminate this health problem, research networks in various developed countries are focusing on new procedures that can help resolve this issue, and, in addition to the Pap test, they are already routinely performing molecular HPV testing. However, the availability of supplies and trained personnel for molecular or biochemical tests, as well as the psychosocial obstacles could be some challenges. Therefore, it is essential to implement novel methods for the collection of human fluids sample and for conducting molecular HPV tests in low-income countries with diverse cultural contexts. In this context, non-invasive self-collection of the sample could be a viable, affordable, and accurate solution for detecting the primary etiological factor of cervical lesions; thus, the early detection of those pathologies would potentially have a global impact. This review presents data supporting and justifying the present alternatives; it is not a fashion; it is a necessity.*

**KEYWORDS:** Detection. Premalignant lesions. Urine. Non-invasive tools. Menstrual blood. Human papillomavirus.

## Introducción

Está ampliamente documentado que la persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el epitelio cervical desempeña un papel crucial en el desarrollo del cáncer de cuello uterino,<sup>1</sup> neoplasia que en todo el mundo representa la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres adultas.<sup>2</sup> Llama en especial la atención que América Latina sea considerada una región de alto riesgo para esta patología, con tasas de mortalidad significativamente elevadas en países como Chile y México, donde el cáncer de cuello uterino constituye la principal causa de muerte en mujeres mayores de 25 años.<sup>3,4</sup>

De los más de 100 genotipos de VPH secuenciados, los tipos 16 y 18 –clasificados como de alto riesgo oncogénico– son los causantes de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino.<sup>5</sup> No obstante, la frecuencia de los distintos genotipos de VPH asociados al cáncer varía según la región geográfica.<sup>6</sup> Estas diferencias podrían atribuirse a distintos factores, como el tipo de prueba molecular empleada, el método de recolección de la muestra (autotoma o toma clínica), el estado de vacunación de la población y el tipo de vacuna profiláctica utilizada: di- (tipos 16 y 18), tetra- (tipos 6, 11, 16 y 18) o nonavalente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).<sup>7</sup>

El papel del VPH en la carcinogénesis fue evidenciado por la vinculación de las investigaciones básica y clínica. Este virus presenta una cápside que contiene un genoma circular de ADN de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, compuesto por ocho genes, seis tempranos (E, *early*), dos tardíos (L, *late*) y una región larga de control (LCR) no codificante. Es conocido que el blanco primario de la infección por VPH son las células epiteliales en la zona de transformación escamocolumnar del exocérvix.

En las fases iniciales de la infección se expresan proteínas virales tardías (L) junto con la replicación viral, lo que permite la formación de nuevas partículas virales, manifestándose en hallazgos citológicos patognomónicos de la infección lítica, como son los coilocitos.

Sin embargo, por «error genético» y eliminación del gen viral E2 –principal regulador negativo de las oncoproteínas virales E6 y E7–, el genoma viral se integra al genoma celular permitiendo la expresión de E6 y E7, las cuales pueden formar complejos con las proteínas supresoras de tumores p53 y pRB, respectivamente, inactivando estos «vigilantes» y reguladores del ciclo celular y permitiendo el continuo ciclado celular;<sup>8</sup> esta es llamada una infección lisogénica. En cualquiera de estos dos escenarios de infección, la región del genoma viral L1-LCR-E6-E7 se mantiene en todo momento, siendo el blanco perfecto para la detección de las secuencias virales. Es así como la industria biotecnológica se sigue enfocando en el desarrollo y la investigación de pruebas moleculares para la detección de los ácidos nucleicos ADN o ARN.

Si bien los métodos de elección actuales para la detección viral están dirigidos a la detección del ADN, las investigaciones emergentes sugieren que medir la actividad transcripcional –ARN– de estos virus asociados al desarrollo del cáncer puede proporcionar una evaluación más precisa del riesgo de desarrollar lesiones precursoras y del mismo cáncer. Tal impacto está generando un sinnúmero de pruebas de detección con altos valores de sensibilidad y especificidad, y a la fecha se cuenta con más de 200 tipos de pruebas moleculares con más de 400 variantes de estas.<sup>9</sup>

## Actualidad en la detección del VPH

En realidad, como se sabe, la citología es una prueba para visualizar cambios morfológicos celulares<sup>10</sup> y permite identificar diversas afecciones, entre

ellas las compatibles con la infección viral como son los coilocitos. En México, acorde a la norma vigente NOM-014,<sup>11</sup> la técnica de tamizaje en el primer nivel de atención para detectar lesiones cervicales sigue siendo la citología cervical junto a la tinción de Papanicolaou (Pap). Esta prueba es considerada económica y relativamente sencilla; sin embargo, su aplicación requiere el uso de espéculo vaginal para la toma de la muestra, lo cual la convierte en un procedimiento invasivo. Esta característica ha contribuido a generar rechazo por parte de las pacientes, debido a múltiples barreras psicosociales como el dolor, la incomodidad, la vergüenza, el tiempo de espera, la incompatibilidad de género con el personal que realiza la toma y, en muchos casos, la falta de acceso a los servicios de salud.<sup>12</sup>

Estos factores pueden explicar en parte la baja adherencia a las revisiones ginecológicas regulares. Aunado a ello, la citología presenta tasas significativas de falsos negativos, creando un escenario propicio para la innovación mediante pruebas adyuvantes a las que se indican en el procedimiento de la NOM-014, y que se dirijan hacia la detección molecular del VPH evitando ante todo las barreras antes mencionadas.

En este sentido, en la actualidad se están desarrollando novedosas alternativas para la detección del VPH en muestras obtenidas mediante procedimientos no invasivos. A este respecto, la literatura muestra que tales opciones innovadoras están dirigidas a la detección de las secuencias virales en muestras colectadas por métodos estrictamente no invasivos, utilizando los biofluidos de orina y sangre menstrual, además de muestras colectadas a través de dispositivos como una toalla sanitaria.<sup>13,14</sup>

Ante la gran cantidad de reportes encontrados en la literatura sobre este tema, la presente revisión está dirigida a presentar la información más actualizada sobre las pruebas para detectar VPH en diferentes biofluidos mediante procedimientos estrictamente no invasivos.

## Método

Se realizó una búsqueda independiente hasta junio de 2024 en las bases de datos PubMed, New England Journal of Medicine, UpToDate y Google Académico. Las palabras clave en idioma inglés utilizadas fueron las siguientes: “Human Papillomavirus”, “Non Invasive tools”, “menstrual blood”, “HPV molecular test”, “HPV detection” y “urine”. Se utilizaron los filtros de

“Research articles” para tipos de artículos y “Medicine and Dentistry” para áreas temáticas, y estar indexados en JCR. No se utilizó una fecha de publicación en específico. Cada artículo fue revisado por al menos tres coautores (RPM, KAAJ y MS) para uniformar los criterios de selección y evitar cualquier otro sesgo. En la figura 1 se muestra el proceso de selección de trabajos bajo los criterios mencionados.

La búsqueda arrojó un total de 293 artículos. De los artículos revisados se obtuvieron datos para la construcción de cuadros de 2 x 2, y esta información se utilizó para llevar a cabo análisis de sensibilidad y especificidad, razón de momios diagnóstica, razones de verosimilitud y área bajo la curva siguiendo la metodología de revisiones sistemáticas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-Analyses*).<sup>15</sup>

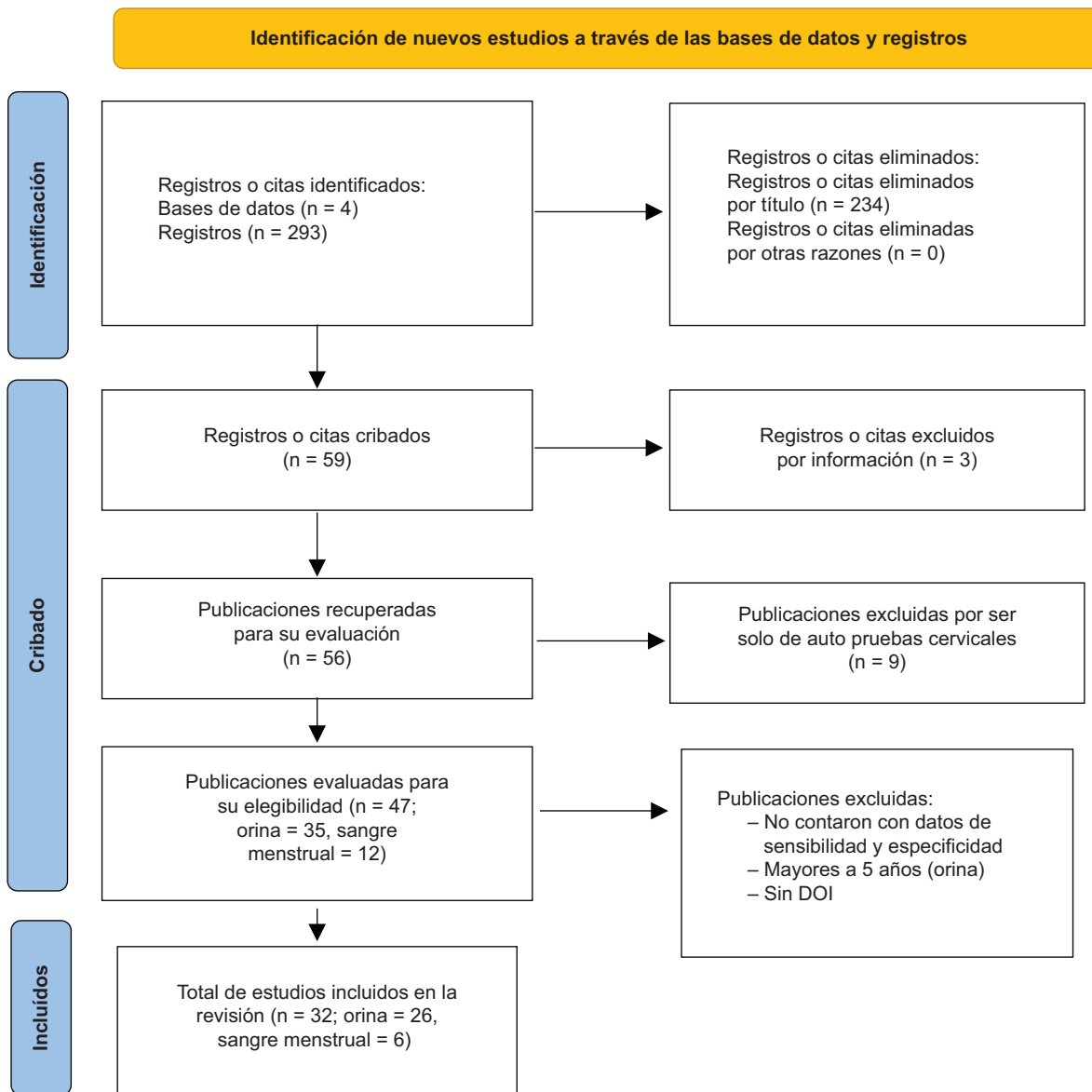
## Resultados

En la búsqueda dirigida se identificaron 293 artículos en las diversas bases de datos con los criterios de selección mencionados. De estos, se eliminaron 234 porque el título no concordaba con la información que se buscaba. Posteriormente, se realizó la lectura de los resúmenes de los artículos restantes y se excluyeron tres debido a falta de información suficiente para el análisis.

El siguiente filtro se basó en el tipo de pruebas discutidas en los artículos (orina y sangre menstrual) y se eliminaron nueve que trataban únicamente de automuestreo. De los 47 artículos restantes, 35 fueron sobre pruebas de orina y 12 sobre sangre menstrual. Se excluyeron otros ocho artículos sobre orina y cuatro sobre sangre menstrual por falta de valores de sensibilidad y especificidad. Finalmente quedaron 34 artículos, 26 de orina y seis de sangre menstrual.

### **Rendimiento diagnóstico de las pruebas para detectar VPH en orina**

En los 26 artículos seleccionados que trataban la detección del VPH en la orina fueron analizadas más de 9202 muestras, de las cuales 4180 resultaron positivas (45.51%).<sup>16-41</sup> Tal como se observa en la tabla 1, la detección y la genotipificación del VPH se ha realizado en diversas plataformas moleculares basadas en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con excepción de los trabajos



**Figura 1.** Diagrama de la selección de los estudios analizados.

realizados por captura de híbridos. Como era de esperar, se presentan grandes variaciones en la sensibilidad, desde el 31.5% hasta el 100%, y en la especificidad, desde el 19.2% hasta el 100%, que podrían estar relacionadas con el tipo de prueba utilizada, el diseño del estudio realizado (transversal, prueba de concepto, cohorte, etc.) o la detección de transcritos o de genomas virales. Se aprecia también en la tabla 2 que la PCR para detectar el VPH en orina provee mejor equilibrio y consistencia en los resultados de detección, así como para la prueba de Cobas, resaltando que la prueba Xpert HPV tendría un excelente desempeño si se cuenta con las

condiciones óptimas para su uso. Finalmente, es claro que el desempeño de la captura de híbridos es moderado a bajo.

En la figura 2A se muestran los países donde se han llevado a cabo los estudios de detección del VPH en orina. Es notable el interés en Norteamérica y en países europeos y asiáticos por aplicar esta alternativa con respecto a los países donde es un problema frecuente. Desafortunadamente, en Latinoamérica y otros países donde el cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras son un problema grave de salud pública son escasos la investigación y el aporte en este tema.<sup>25</sup>

**Tabla 1. Comparación de las pruebas moleculares para la detección del virus del papiloma humano en orina: desempeño diagnóstico, utilidad clínica y parámetros estadísticos**

| Prueba            | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Índice Youden (J) | VPP y VPN (%)                    | Refs.                      |
|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Cobas             | 63.1-95.0        | 19.2-98.8         | 0.05-0.94         | VPP: 20.0-97.0<br>VPN: 73.2-97.8 | 16,17,21,29,34,36,37       |
| Xpert HPV         | 60.0-97.3        | 24.7-100          | -0.15-0.97        | VPP: 20.6-100<br>VPN: 72.4-97.7  | 18,23                      |
| Aptima            | 31.5-95.0        | 38.4-95.0         | -0.30-0.90        | VPP: 17.1-91.0<br>VPN: 69.0-95.2 | 27,28,31                   |
| Anyplex™II HPV28  | 90.9             | 39.8              | 0.31              | VPP: 42.2<br>VPN: 90.4           | 19                         |
| Hybrid Capture II | 44.8-86.2        | 53.5-71.1         | -0.02-0.57        | VPP: 29.0-55.6<br>VPN: 76.3-90.2 | 22,41                      |
| PCR (variantes)*  | 80.0-100         | 28.1-92.8         | 0.08-0.93         | VPP: 33.3-85.7<br>VPN: 80.0-100  | 20,24-26,30,32,33,35,38-40 |

\*Pruebas miRNA qRT-PCR, INNOLipa, TRUPCR, Onclarity, SPF10-DEIA-LiPA25 assay, GP5+/6+-EIA-LMNx, Trovagene, E7 MPG, Linear array y MY09/MY11. Estas pruebas incluyen detección de hibridación reversa, como INNOLipa y Linear array; TRUPCR dirigida a la región de los genes E6/E7; E7 MPG multiplex para detectar el gen E7; y SPF10-DEIA-LiPA25 assay y GP5+/6+-EIA-LMNx, que combinan PCR en prueba lineal mediante un inmunoensayo.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Todas las pruebas están dirigidas a la detección de ADN. Debido a que todas tienen VPN > 85%, indica que presentan buena sensibilidad y, por lo tanto, un resultado negativo es fiable para descartar enfermedad, especialmente con PCR (VPN hasta 100%). Basándose en el índice de Youden, el alto rendimiento (J > 0.7) muestra que las pruebas Cobas, Xpert y PCR serían las indicadas en los mejores escenarios.

**Tabla 2. Capacidad diagnóstica, su interpretación y desempeño de las diversas pruebas moleculares de detección del VPH en orina**

| Prueba            | Mejor punto (S/E) | Rango AUC | Interpretación                            |
|-------------------|-------------------|-----------|-------------------------------------------|
| Cobas             | 95.0/98.8%        | 0.58-0.97 | Alto potencial, pero inconsistente        |
| Xpert HPV         | 97.3/100%         | 0.60-1.00 | Excelente en mejores condiciones          |
| Aptima            | 95.0/95.0%        | 0.35-0.93 | Amplia variabilidad operativa             |
| Anyplex™II        | 90.9/39.8%        | 0.65      | Sensibilidad alta, especificidad limitada |
| Hybrid Capture II | 86.2/71.1%        | 0.49-0.79 | Desempeño moderado-bajo                   |
| PCR               | 100/92.8%         | 0.76-0.99 | Mejor equilibrio y consistencia           |

La tabla muestra que, en el mejor desempeño global, la PCR presenta mayor AUC (0.76-0.99), en tanto que Xpert HPV indica el mejor caso con AUC = 1.0 (cuando la especificidad es del 100%). Para la situación de incertidumbre, las pruebas Cobas y Aptima reflejan variabilidad entre los estudios, siendo la Hybrid Capture II (AUC ~0.5) el peor escenario.

AUC: área bajo la curva; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; S/E: sensibilidad/especificidad.

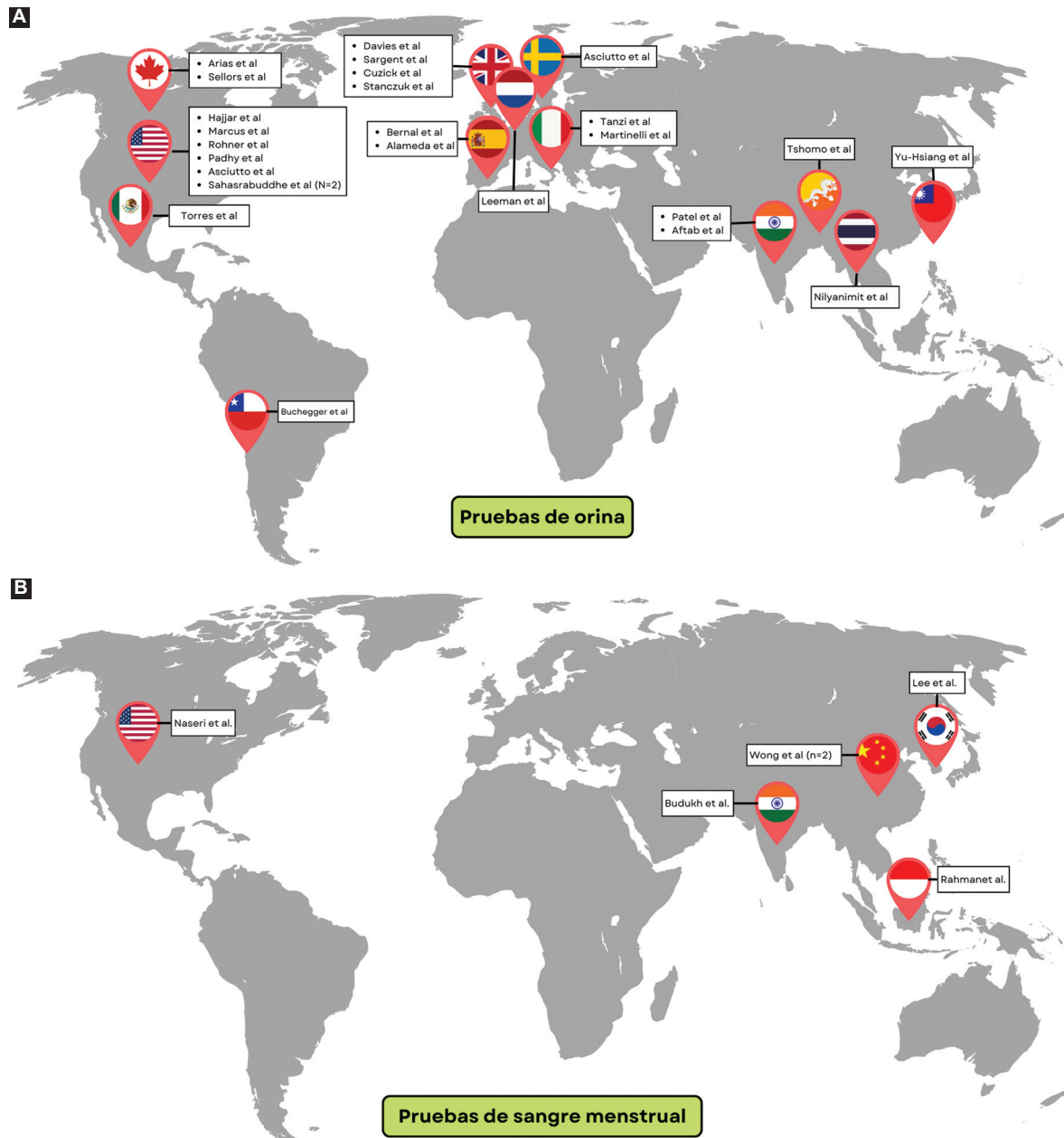
## Rendimiento diagnóstico de las pruebas para detectar el VPH en sangre menstrual

Son pocos los estudios sobre la detección del VPH en sangre menstrual, tal como se observa en la figura 2B. En los cuatro reportes seleccionados se

evaluaron 911 muestras, resultando positivas para VPH el 62.12% (566/911); esta frecuencia no es tan distante de la reportada en los trabajos sobre VPH en orina. De manera interesante, los valores de sensibilidad (82.8-94%) y especificidad (45.5-100%) son ligeramente superiores a los de la orina (Tabla 3).<sup>42-47</sup> De nuevo se observa un claro contraste entre los países de la región asiática, que se están enfocando más en esta estrategia, y los de la región de América o de África. En cuanto al análisis del desempeño de las pruebas moleculares en sangre menstrual, la PCR y Cobas serían las recomendables para la práctica clínica, incluyendo Qlamp DNA mini.

## Evaluación de posibles sesgos

Profundizando en el análisis de los estudios seleccionados y comparando directamente lo que muestran, así como su calidad, los datos se resumieron mediante diagramas de bosque (*forest plot*). En la figura 3A se indican los valores diagnósticos de la probabilidad de detección del VPH en la orina (*diagnostic odds ratio* [OR]), con intervalo de confianza del 95% [IC 95%]), con grandes variaciones desde 1.46 hasta 451.40 y un *pool* diagnóstico con OR de 10.25 (IC 95%: 6.25-16.81), donde se respaldan por un valor de inconsistencia (o *I-square*) del 90.7%.



**Figura 2.** Países que están implementando la detección del virus del papiloma humano (VPH) mediante procedimientos no invasivos. **A:** países en los que se realizan estudios de pruebas de detección de VPH en orina. **B:** países en los que se realizan estudios de pruebas de detección de VPH en sangre menstrual.

Para los estudios con sangre menstrual, el diagrama de bosque se muestra en la figura 3B, donde es evidente la menor variabilidad en los valores diagnósticos de 93-210 (IC 95%) y un *pool* diagnóstico con OR de 69.13 (IC 95%: 40.61-117.66), y como consecuencia su valor de inconsistencia es relativamente bajo (15.8%).

Resulta evidente que los datos de VPH en orina presentan mayor valor de inconsistencia que los datos en sangre menstrual. Además, las gráficas del área

bajo la curva apoyan estos resultados, donde se observa nuevamente una mayor variabilidad de los datos para orina y más homogeneidad para los de sangre menstrual (Fig. 4).

## Discusión

El análisis molecular del VPH en muestras de orina o de sangre menstrual podría ser una opción no

**Tabla 3.** Comparación de las pruebas moleculares para la detección del virus del papiloma humano en sangre menstrual: desempeño diagnóstico, utilidad clínica y parámetros estadísticos

| Prueba          | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Índice Youden (J) | VPP y VPN                | Refs. |
|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|
| PCR             | 90.32            | 92.31             | 0.83              | VPP: 41.3%<br>VPN: 99.4% | 42    |
| Cobas           | 94.00            | 100               | 0.94              | VPP: 100%<br>VPN: 99.7%  | 43    |
| QIAamp DNA Mini | 83.00            | 98.00             | 0.81              | VPP: 68.6%<br>VPN: 99.1% | 44    |
| Hybrid Capture  | 75.00            | 96.30             | 0.71              | VPP: 52.1%<br>VPN: 98.5% | 45    |
| GenePix 4000B   | 87.50            | 45.50             | 0.33              | VPP: 8.0%<br>VPN: 98.5%  | 46    |
| qRT-PCR         | 82.80            | 93.10             | 0.76              | VPP: 42.6%<br>VPN: 98.5% | 47    |

Se resalta que Cobas tiene mejor rendimiento global en este análisis, y que el resultado positivo confirma el diagnóstico, mientras que la PCR, Cobas, QIAamp DNA Mini podrían ser ideales para excluir infección con resultado negativo.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

invasiva para el tamizaje y la identificación temprana del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras. Estos procesos alternativos permitirían una mayor participación de las mujeres en los programas de detección temprana, especialmente de aquellas que evitan los procedimientos ginecológicos invasivos por barreras culturales, económicas o personales. En consecuencia, esto impactaría en aquellos países donde todavía siguen utilizando la citología exfoliativa como prueba de tamizaje.

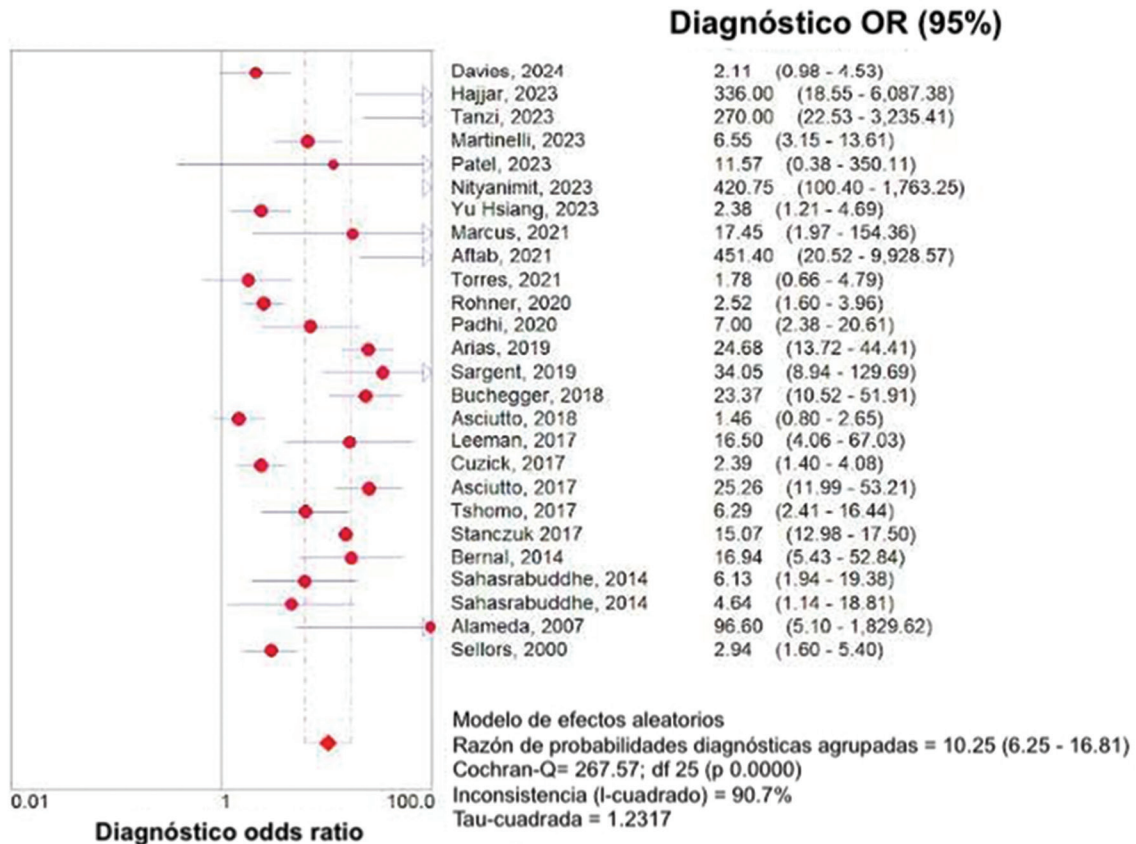
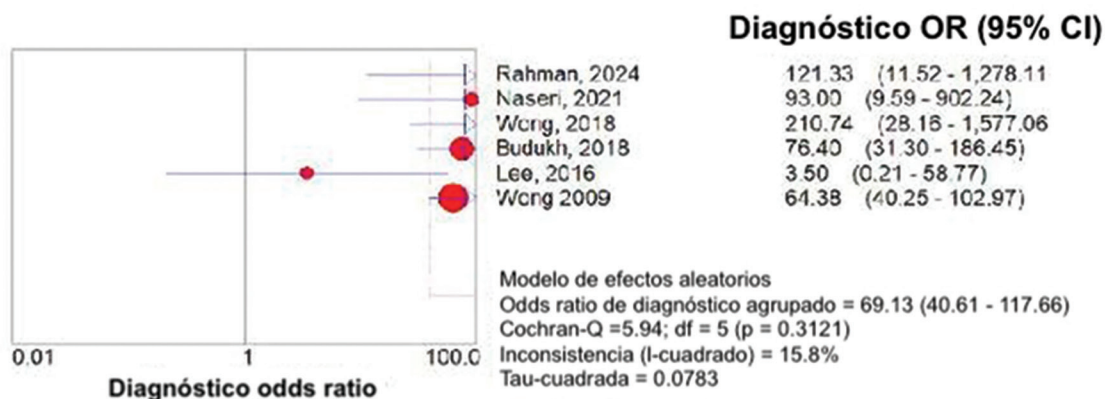
Para incidir en algunos puntos débiles de los actuales programas de detección temprana de lesiones precursoras e invasoras del cuello uterino es crucial que las nuevas iniciativas se centren en innovar y adoptar métodos más accesibles y fáciles, lo que permitiría la monitorización continua del riesgo de desarrollar una lesión clínicamente más agresiva. Además, es fundamental que estas propuestas tengan la aceptación por parte de las mujeres y que puedan implementarse globalmente.<sup>13,14,16-48</sup> Así, un enorme e importante paso para lograr beneficios debe ser que las iniciativas que se propongan tengan como objetivo eliminar la mayoría de las barreras psicosociales, junto con la manera de colección de las muestras biológicas para estudiar. Por ello, la orina y la sangre menstrual se exploran como propuestas alternativas en el tamizaje para la detección del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, potencialmente con mejor rentabilidad y con costos menores que los actuales, ofreciendo una posible solución para

incrementar las tasas de detección oportuna y, por ende, reducir los casos incidentes de esta neoplasia maligna.

Sin duda, diversas ventajas apoyan la detección molecular del VPH en orina y sangre menstrual;<sup>13,14</sup> por ejemplo, cualquier día dentro o fuera del ciclo menstrual no sería obstáculo, y se evitaría principalmente la intromisión de cualquier dispositivo vaginal. Otros colectivos socioculturales, como personas con discapacidad, con trauma (sexual) previo y personas trans o con género neutral también tendrían un beneficio.

Si bien a la fecha se cuenta con un número considerable de reportes que apoyan la detección del VPH en orina, desafortunadamente este proceso está presentando heterogeneidad en cuanto a sensibilidad y especificidad debido a la diversidad de plataformas utilizadas. Es posible que la homogeneidad en el uso de la mejor técnica evitara dichos sesgos técnicos y mejorara la precisión clínica, sin olvidar las variaciones propias de incidencia y prevalencia de los VPH en cada país.<sup>49,50</sup>

Los datos son alentadores, ya que los estudios indican que hay una buena precisión clínica para la detección de VPH de alto riesgo utilizando una muestra de la primera micción del día en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN2+). Técnicamente, el muestreo de VPH en orina ofrecería otras ventajas prácticas donde se utilicen pruebas automatizadas y de alto rendimiento.<sup>51</sup> En resumen, por la globalización y la mayor capacidad de su

**A****B**

**Figura 3.** Gráficas tipo bosque (forest plot) que muestran los resultados de los análisis diagnósticos para pruebas de detección del virus del papiloma humano en orina (A) y en sangre menstrual (B).

implementación en el tamizaje del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, el muestreo en orina ofrece un enorme potencial como prueba de detección del VPH.<sup>52</sup>

La detección del VPH en sangre menstrual sería una excelente solución allí donde la cultura o la

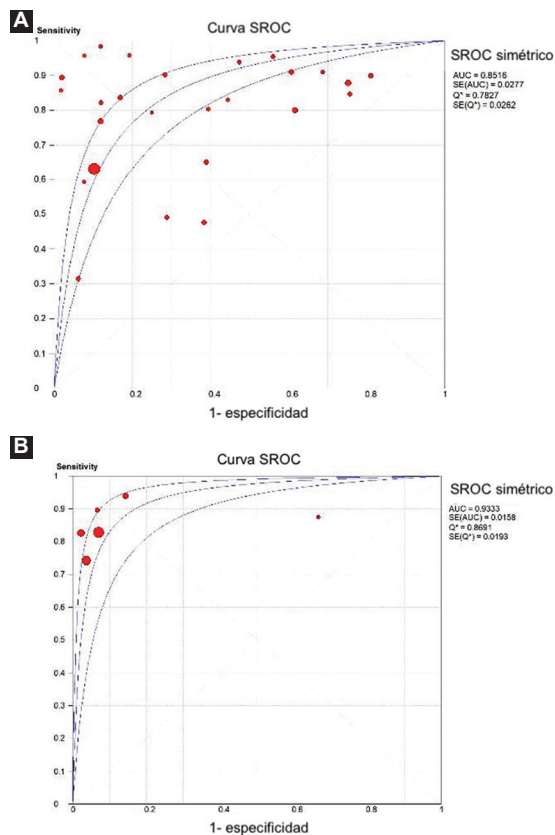
religión hacen más complicado que la población femenina tenga un mejor acceso para la toma de muestra cervicovaginal, siendo una posible desventaja el día del ciclo más apropiado para tener la máxima probabilidad de detección viral, lo que se resolvería con el uso de orina.

**Tabla 4.** Capacidad diagnóstica, su interpretación y desempeño de las diversas pruebas moleculares de detección del VPH en sangre menstrual

| Prueba          | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | AUC   | Interpretación |
|-----------------|------------------|-------------------|-------|----------------|
| PCR             | 90.32            | 92.31             | 0.913 | Excelente      |
| Cobas           | 94.00            | 100.00            | 0.970 | Excelente      |
| QIAamp DNA Mini | 83.00            | 98.00             | 0.905 | Excelente      |
| Hybrid Capture  | 75.00            | 96.30             | 0.856 | Bueno          |
| GenePix 4000B   | 87.50            | 45.50             | 0.665 | Regular        |
| qRT-PCR         | 82.80            | 93.10             | 0.879 | Bueno          |

AUC: área bajo la curva; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

En el presente análisis se muestra que las pruebas Cobas, PCR y QIAamp DNA Mini presentan excelente desempeño (AUC > 0.9); la prueba GenePix 4000B (AUC = 0.67) no resultaría recomendable para la práctica clínica.

**Figura 4.** Gráficas de área bajo la curva para la detección del virus del papiloma humano en orina (A) y en sangre menstrual (B).

Considerando los análisis realizados, es notable que por el desempeño de las pruebas de PCR y Cobas para la detección del VPH estas serían las más adecuadas para su implementación en la práctica clínica. Cabe mencionar que ambas están dirigidas a la detección de ADN viral, pero los costos difieren en gran medida, y esto debe considerarse

en cuanto el coste de la prueba y el objetivo, es decir, la justificación de realizar la genotipificación frente a la sola detección de las secuencias virales.

Para nuestro equipo de investigación y para mujeres encuestadas en un estudio piloto (trabajo en preparación), la obtención de muestras de sangre menstrual o de orina sería más cómoda, barata y de fácil acceso. Esto no solo estaría indicado para los programas de tamizaje, sino que también se incluiría en el seguimiento de las pacientes tratadas y con antecedentes de lesiones asociadas al VPH. Estos procedimientos de autocolecta de la muestra en casa, evitando la «introducción de dispositivos y la intromisión en la intimidad femenina»,<sup>48</sup> mejoraría el apego a las pruebas periódicas.

En este sentido, el uso de un dispositivo que no penetra en el cuerpo podría ser una opción para coleccionar los biofluidos. Es así como, en una aportación de nuestro equipo de investigación, el uso de un dispositivo tipo toalla femenina, el cual se puede usar cualquier día para recolectar fluido vaginal, sangre y orina a la vez, podría ser otra opción metodológica para la detección viral mediante la prueba de PCR.<sup>14</sup>

Es evidente que estos desarrollos deben ser validados por ensayos clínicos que permitan su uso generalizado, principalmente en población vulnerable, así como en los diversos sectores económicos y sociales. Las aplicaciones de estos métodos no invasivos ampliarían las posibilidades de detección del VPH en mujeres en cualquier entorno clínico, dando oportunidad para que más mujeres puedan obtener muestras biológicas fuera de un nosocomio con la misma efectividad que si acudieran a una institución médica. En caso de resultar con una prueba positiva,

el epitelio cervical permanece «intacto», lo que permitiría un análisis y una visualización más real, disminuyendo los falsos.

## Conclusiones

El uso de orina y de sangre menstrual para la detección del VPH es una realidad que permitiría un aumento significativo y una mayor disposición para incluir en el cribado a mujeres de distintos estratos sociales y edades, culturas e idiosincrasia, siendo más accesible y cómodo. Estos y nuevos desarrollos, como el sistema colector de biofluidos en una toalla, podrían ser prometedores para la detección temprana y oportuna de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, realizando su validación y uso global en entornos clínicos y controlados.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Programa de Investigación Delfín 2024 por proporcionarles las facilidades para la estancia de investigación, así como a la Dra. A.C. Melchor por la revisión crítica y de género del presente estudio.

## Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento para el desarrollo del presente trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** No aplica (investigación sin experimentación).

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

- McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782:127-50.
- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
- Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGC Cáncer Cérvico Uterino. Minsal; Santiago: 2015.
- Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, et al. Genotyping for human papillomavirus types 16 and 18 in women with minor cervical lesions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166:118-27.
- Salcedo M, Pina-Sánchez P, Vallejo-Ruiz V, Monroy-García A, Aguilar-Lemarroy A, Cortes-Gutiérrez EI, et al. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican institute for social security. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:10061-6.
- Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunnisa SM, Postma MJ. The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *PLoS One*. 2024;19:e0290808.
- Pal A, Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front Microbiol*. 2020;10:3116.
- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1083-95.
- Smith ER, George SH, Kobetz E, Xu XX. New biological research and understanding of Papanicolaou's test. *Diagn Cytopathol*. 2018;46:507-15.
- Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control del cáncer del cuello del útero y mamario en la atención primaria, para quedar como NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=4868716&fecha=06/03/1998#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4868716&fecha=06/03/1998#gsc.tab=0).
- Kohler RE, Roncarati JS, Aguiar A, Chatterjee P, Gaeta J, Viswanath K, et al. Trauma and cervical cancer screening among women experiencing homelessness: a call for trauma-informed care. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:17455065211029238.
- Poljak M, Cuschieri K, Alemany L, Vorsters A. Testing for human papillomaviruses in urine, blood, and oral specimens: an update for the laboratory. *J Clin Microbiol*. 2023;61:e0140322.
- Aldariz-Amaya R, Rodríguez-Esquivel M, Ruiz-Romero A, Anthor F, Mares E, Flores-Martínez A, et al. Innovative non-invasive HPV screening using a feminine pad: a pilot study for enhanced cervical cancer detection. *Obstet Gynecol Int*. 2025;2025:9344596.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
- Davies JC, Sargent A, Pinggera E, Carter S, Gilham C, Sasieni P, et al. Urine high-risk human papillomavirus testing as an alternative to routine cervical screening: a comparative diagnostic accuracy study of two urine collection devices using a randomised study design trial. *BJOG*. 2024;131:1456-64. doi: 10.1111/1471-0528.17831.
- Hajjar B, Raheel U, Manina R, Simpson J, Irfan M, Waheed Y. Clinical performance of Cobas 6800 for the detection of high-risk human Papillomavirus in urine samples. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:1071.
- Tanzi E, Bianchi S, Fappani C, Gori M, Colzani D, Passera I, et al. Detection of human papillomavirus in fresh and dried urine through an automated system for cervical cancer screening in low- and middle-income countries. *J Med Virol*. 2023;95:e28802. doi: 10.1002/jmv.28802.
- Martinelli M, Giubbi C, Di Meo ML, Perdoni F, Musumeci R, Leone BE, et al. Accuracy of human papillomavirus (HPV) testing on urine and vaginal self-samples compared to clinician-collected cervical sample in women referred to colposcopy. *Viruses*. 2023;15:1889.
- Patel S, Singh N, Jamwal A, Sahu C, Garg A, Rao N, et al. Comparison of human papillomavirus genotype detection in paired urine and self-collected cervical swabs: a pilot study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24:2427-30. doi: 10.31557/apjcp.2023.24.7.2427.
- Nilyanimit P, Chaithongwongwatthana S, Oranratanaphan S, Poudyal N, Exler JL, Lynch J, et al. Comparable detection of HPV using real-time PCR in paired cervical samples and concentrated first-stream urine collected with Colli-Pee device. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024;108:116160.
- Shih Y-H, Sun L, Hsu S-T, Chen M-J, Lu C-H. Can HPV test on random urine replace self-HPV test on vaginal self-samples or clinician-collected cervical samples? *Int J Womens Health*. 2023;15:1421-9.

23. Marcus JZ, Abedin Y, Pierz AJ, Taveras Y, Sollecito CC, Parmar H, et al. A pilot study of human papillomavirus detection in urine using a novel nucleic acid amplification test. *J Applied Lab Med*. 2021;6:474-9. doi: 10.1093/jalm/jfaa238.
24. Aftab M, Poojary SS, Seshan V, Kumar S, Agarwal P, Tandon S, et al. Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer. *Sci Rep*. 2021;11:10323.
25. Torres-Rojas FI, Mendoza-Catalán MA, Alarcón-Romero LDC, Parra-Rojas I, Paredes-Solis S, Leyva-Vázquez MA, et al. HPV molecular detection from urine versus cervical samples: an alternative for HPV screening in indigenous populations. *Peer J*. 2021;9:e11564. doi: 10.7717/peerj.11564.
26. Rohner E, Rahangdale L, Sanusi B, Knittel AK, Vaughan L, Chesko K, et al. Test accuracy of human papillomavirus in urine for detection of cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01443-19.
27. Padhy RR, Davidov A, Madrigal L, Alcide G, Spahiu A. Detection of high-risk human papillomavirus RNA in urine for cervical cancer screening with HPV 16 & 18/45 genotyping. *Heliyon*. 2020;6:e03745. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03745.
28. Arias M, Jang D, Dockter J, Ratnam S, Shah A, Elit L, et al. Treatment of first-void urine with Aptima Transfer Solution increases detection of high-risk HPV E6/E7 mRNA. *J Virol Methods*. 2019;267:48-52. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.02.007.
29. Sargent A, Fletcher S, Bray K, Kitchen HC, Crosbie EJ. Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening. *BMJ Open*. 2019;9:e025388.
30. Buchegger K, Viscarra T, Andana A, Ili C, López J, Zanella L, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus virus (HPV): a comparative analysis of clinical performance in cervical and urine samples in Chilean women. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11:5413-21.
31. Asciutto KC, Henningson AJ, Borgfeldt H, Darlin L, Borgfeldt C. Vaginal and urine self-sampling compared to cervical sampling for HPV-testing with the Cobas 4800 HPV Test. *Anticancer Res*. 2017;37:4183-7. doi: 10.21873/anticancer.11807.
32. Leeman A, Del Pino M, Molijn A, Rodríguez A, Torné A, de Koning M, et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *BJOG*. 2017;124:1356-63. doi: 10.1111/1471-0528.14682.
33. Cuzick J, Cadman L, Ahmad AS, Ho L, Terry G, Kleeman M, et al. Performance and diagnostic accuracy of a urine-based human papillomavirus assay in a referral population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:1053-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0960.
34. Asciutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. *J Clin Virol*. 2018;101:69-73. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.002.
35. Tshomo U, Franceschi S, Tshokei T, Tobgay T, Baussano I, Tenet V, et al. Evaluation of the performance of human papillomavirus testing in paired urine and clinician-collected cervical samples among women aged over 30 years in Bhutan. *Virol J*. 2017;14:74. doi: 10.1186/s12985-017-0744-2.
36. Stanczuk GA, Currie H, Baxter G, Foster A, Gibson L, Graham C, et al. Cobas 4800 HPV detection in the cervical, vaginal and urine samples of women with high-grade CIN before and after treatment. *J Clin Pathol*. 2015;68:567-70. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202851.
37. Bernal S, Palomares JC, Artura A, Parra M, Cabezas JL, Robles A, et al. Comparison of urine and cervical samples for detecting human papillomavirus (HPV) with the Cobas 4800 HPV test. *J Clin Virol*. 2014;61:548-52. doi: 10.1016/j.jcv.2014.10.001.
38. Sahasrabudde VV, Gravitt PE, Dunn ST, Brown D, Allen RA, Eby YJ, et al. Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *J Clin Microbiol*. 2014;52:187-92. doi: 10.1128/JCM.01623-13.
39. Sahasrabudde VV, Gravitt PE, Dunn ST, Robbins D, Brown D, Allen RA, et al. Evaluation of clinical performance of a novel urine-based HPV detection assay among women attending a colposcopy clinic. *J Clin Virol*. 2014;60:414-7. doi: 10.1016/j.jcv.2014.04.016.
40. Alameda F, Bellosillo B, Fusté P, Musset M, Mariño ML, Mancebo G, et al. Human papillomavirus detection in urine samples: an alternative screening method. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11:5-7. doi: 10.1097/01.lgt.0000230204.65742.e4.
41. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ*. 2000;163:513-8.
42. Rahman NA, Mulawardhana P, Wardhani P. Comparison of HPV DNA screening using menstrual blood collected in sanitary pads versus cervical swabs in women with both single and multiple sexual partners. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2024;4:1091.
43. Naseri S, Young S, Cruz G, Blumenthal PD. Screening for high-risk human papillomavirus using passive, self-collected menstrual blood. *Obstet Gynecol*. 2022;140:470-6.
44. Wong SCC, Au TCC, Chan SCS, Ng LPW, Tsang HF. Menstrual blood human papillomavirus DNA and TAP1 gene polymorphisms as potential biomarkers for screening and monitoring of cervical squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2018;218:1739-45.
45. Budukh A, Palayekar V, Maheshwari A, Deodhar K, Purwar P, Bagal S, et al. Menstrual pad, a cervical cancer screening tool, a population-based study in rural India. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27:546-52.
46. Lee B, Cho HY, Jeon KJ, Kim K, Lee JR, Moon JJ, et al. Detection of high-risk human papillomavirus using menstrual blood in women with high-grade squamous intraepithelial lesions or high-risk human papillomavirus infections: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42:319-24.
47. Wong SC, Au TC, Chan SC, Chan CM, Lam MY, Zee BC, et al. Human papillomavirus DNA detection in menstrual blood from patients with cervical intraepithelial neoplasia and condyloma acuminatum. *J Clin Microbiol*. 2010;48:709-13.
48. Serrano B, Ibáñez R, Robles C, Peremiquel-Trillas P, de Sanjosé S, Bruni L. Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening. *Prev Med*. 2022;154:106900.
49. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:940-5.
50. Cho HW, Ouh YT, Hong JH, Min KJ, So KA, Kim TJ, et al. Comparison of urine, self-collected vaginal swab, and cervical swab samples for detecting human papillomavirus (HPV) with Roche Cobas HPV, Anyplex II HPV, and RealTime HR-S HPV assay. *J Virol Methods*. 2019;269:77-82.
51. van den Borst EEF. Urine as sample for primary cervical cancer screening. *HPVWorld*; 2024. Disponible en: <https://www.hpvworld.com/articles/urine-as-sample-for-primary-cervical-cancer-screening/>.
52. Cho HW, Shim SR, Lee JK, Hong JH. Accuracy of human papillomavirus tests on self-collected urine versus clinician-collected samples for the detection of cervical precancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2022;33:e4.