



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la universalización de la salud"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 007-2020

PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 26 de octubre del 2020



Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Fradis Gil-Olivares

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS; Lima, Setiembre de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteesvirtualufets@inen.sld.pe



**Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS**

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	3
II. ANTECEDENTES.....	3
III. DATOS DE LA SOLICITUD.....	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	4
a. PREGUNTA CLÍNICA	4
b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR.....	4
Fuentes de información:	4
Términos de Búsqueda	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	5
5.1 ANTECEDENTES	5
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	7
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/METAANÁLISIS	10
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	13
VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	13
a. AGENCIAS REGULADORAS	14
MARCO DE VALOR PARA LA EVALUACIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	
IX. DISCUSIÓN.....	14
X. CONCLUSIONES	14
XI. INFORME DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	15

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

1. La jefatura del servicio de infectología, en relación a la implementación de la prueba de PCR múltiple para detección de virus respiratorios para los pacientes críticos con síntomas respiratorios hospitalizados en UCI/UTI y emergencia, además pacientes trasplantados sintomáticos respiratorios.
2. Las infecciones respiratorias agudas son una causa importante de mortalidad en los pacientes oncológicos y la mayoría de estas infecciones son causadas por virus respiratorios, que pueden ser detectados por cultivos, inmunofluorescencia o métodos moleculares (PCR). Todas estas técnicas de diagnóstico cuentan con una alta especificidad pero con una sensibilidad relativamente baja que no permite el adecuado diagnóstico de virus respiratorios en esta población de pacientes.
3. La aplicación de pruebas moleculares como la PCR múltiple cuenta con una alta sensibilidad y especificidad (95% y 98% respectivamente), superior a la de las pruebas convencionales.
4. Múltiples estudios y reportes determinan que la PCR múltiple es un método efectivo de diagnóstico en pacientes con diagnóstico oncológico crítico y trasplantado. A través de este método diagnóstico se puede definir de una forma más exacta la epidemiología de virus respiratorios en pacientes trasplantados. El tiempo diagnóstico disminuye y permite diagnosticar múltiples agentes infecciosos virales al mismo tiempo. Varios reportes también indican que la PCR múltiple permite además encontrar agentes virales que por métodos convencionales no se pueden detectar, lo cual influye directamente en un diagnóstico y tratamiento precoz.
5. Las ventajas que ofrece la aplicación de la PCR múltiple para la detección de agentes virales en pacientes con diagnóstico de cáncer y trasplantados impacta positivamente disminuyendo la mortalidad en esta población de pacientes.

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a la utilización del PCR múltiple en la detección de virus respiratorios en el paciente oncológico crítico y trasplantado.

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado	PCR múltiple para detección de virus respiratorios
Indicación clínica solicitada	Pacientes críticos con síntomas respiratorios hospitalizados en UCI/UTI y emergencia; además pacientes trasplantados sintomáticos respiratorios
Número de casos anuales	60 casos al año.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes oncológicos en estado crítico y trasplantado ¿Cuál es la utilidad de realizar PCR múltiple para detección de virus respiratorios?

P	Pacientes críticos con síntomas respiratorios hospitalizados en UCI/UTI y emergencia; además pacientes trasplantados sintomáticos respiratorios.
I	PCR múltiple para detección de virus respiratorios
C	Inmunofluorescencia directa y GeneXpert para virus respiratorios en pacientes oncológicos
O	Diagnostico precoz de infección viral respiratoria. Impacto en sobrevida a través de tratamiento precoz.

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 02 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2019 y 2020. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta julio 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PUBMED	Árbol de búsqueda (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Tumor*[Tiab] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab]) AND (("Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh] OR (respirator*[tiab] AND viru*[tiab])) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Tiab] OR "Multiplex PCR"[Tiab] OR "Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification"[Tiab] OR "Triplex PCR"[Tiab]) AND (Sensitivity[TIAB] OR Specificity[TIAB] OR "Sensitivity AND Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "predictive value"[TIAB] OR "Area Under Curve"[Mesh] OR "area under curve"[TIAB] OR AUC[TIAB] OR "ROC Curve"[Mesh] OR ROC[TIAB] OR "receiver operating characteristic"[TIAB] OR "receiver operating characteristics"[TIAB] OR accuracy[TIAB] OR predict*[TIAB])) Fecha de búsqueda 24 de setiembre del 2020	MET/ RS: 3

**Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS**

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

**V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD
PÚBLICA****4.1 ANTECEDENTES**

Las infecciones respiratorias agudas son una de las principales causas de consultas médicas y de hospitalización en niños, ancianos y en pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de estas infecciones son causadas por virus respiratorios, que pueden ser detectados por métodos clásicos, como el cultivo o la identificación de antígenos virales por inmunofluorescencia; por pruebas rápidas de inmunocromatografía o por métodos moleculares que amplifican el genoma viral, como la reacción de cadena de polimerasa (PCR). En la actualidad, existe una variedad de ensayos de PCR múltiples que permiten la detección de los virus respiratorios, con una alta sensibilidad y especificidad.¹ La PCR múltiple es una técnica de biología

molecular utilizada para la amplificación de múltiples dianas en una sola muestra estudiada. En un ensayo se puede amplificar más de una secuencia diana utilizando múltiples pares de cebadores en una mezcla de reacción. Esta técnica tiene el potencial de producir ahorros considerables en tiempo sin comprometer la utilidad del experimento².

El desarrollo de ensayos moleculares sensibles ha aumentado la tasa de detección de patógenos virales respiratorios comunes y ha expandido el panel de virus detectables. Estos ensayos moleculares ofrecen una herramienta para estudiar la epidemiología e historia natural de estas infecciones, particularmente en poblaciones de pacientes con mayor riesgo por complicaciones infecciosas.³

Tradicionalmente el cultivo viral se consideró durante mucho tiempo la referencia estándar para diagnosticar la infección por virus respiratorios, pero generalmente toma varios días para obtener resultados. La detección de antígenos es más rápida pero menos sensible. El genXpert es un método convencional con sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%; al mismo tiempo la inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad del 44% y una especificidad del 98%.⁴ El cribado molecular basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es rápido, más sensible que métodos de

¹ Débora N. Marcone Guadalupe Carballal Carmen. Ricarte Marcela Echavarria. Diagnóstico de virus respiratorios utilizando un sistema automatizado de PCR múltiples (FilmArray) y su comparación con métodos convencionales. Rev Argent Microbiol. 2015;47(1):29-35.

² Premier Biosoft. Accelerating Research in Life Sciences. Multiplex PCR. Disponible en http://www.premierbiosoft.com/tech_notes/multiplex-pcr.html

³ Pehler-Harrington K, Khanna M, Waters CR, Henrickson KJ. Rapid detection and identification of human adenovirus species by adenoplex, a multiplex PCR-enzyme hybridization assay. J Clin Microbiol 2004;42: 4072–4076.

⁴ Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. J Clin Virol 2007 Jun;39(2):132e5.

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

prueba anteriores, altamente específicos y capaces de detección de rinovirus y coronavirus, que se pasan por alto por otras pruebas.⁵

Y la detección de los patógenos virales respiratorios es relevante ya que son una causa común de morbilidad en pacientes con neoplasias hematológicas. El trastorno de los mecanismos inmunitarios normales, la administración de quimioterapia mielosupresora y el uso de agentes inmunosupresores en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas contribuye a aumentar la susceptibilidad a infecciones y disminuir la resistencia a éstas. La progresión a neumonía es una complicación temida con una tasa de mortalidad que alcanza el 45%.⁶

Los virus respiratorios se detectan en el 10-20% de episodios de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con tumores sólidos, alcanzado también una alta mortalidad en este tipo de pacientes. Junto con la bacteriana e infecciones fúngicas que se observan a menudo en este contexto, las infecciones por virus respiratorios son potencialmente mortales en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico rápido y preciso de enfermedades respiratorias patógenos virales junto con el inicio inmediato de terapia antiviral adecuada disminuye las tasas de progresión a neumonía.⁷

Debido a lo expuesto, el propósito de los estudios moleculares como el PCR múltiple, los que cuentan con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%, representan una mejora en la detección precoz de virus respiratorios en pacientes con tumores sólidos, neoplasias hematológicas, trasplantados e inmunosuprimidos por tratamiento citotóxico o enfermedad de fondo. La PCR múltiple permite la detección de los siguientes patógenos virales: Influenza A virus (H1N1, H1N1 2009, y H3N2), influenza B virus, RSV, parainfluenza virus 1-4, adenovirus, rinovirus/enterovirus, HMPV, coronavirus (229E, HKU1, OC43, and NL63), bocavirus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, y Bordetella pertussis. El diagnóstico e inicio de tratamiento precoz es importante para el impacto favorable en la supervivencia de estos pacientes.⁸

⁵ Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. Crit Care Med 2008 Jan;36(1):100e7.

⁶ Champlin RE, Whimbey E. Community respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7(Suppl.):8S-10S.

⁷ Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. Am J Med 1997 Mar 17;102(3A):2e9. discussion 25e6.

⁸ Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Medicine (Baltimore) 2006;85:278-287.

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 03 referencias que cumplieran con los criterios de inclusión.

Nombre de la RS o MA	Resumen de la Revisión
Detection of respiratory viruses with a multiplex polymerase chain reaction assay (MultiCode-PLx Respiratory Virus Panel) in patients with hematologic malignancies. Leukemia & Lymphoma ⁹	- El manuscrito evaluó la detección de virus respiratorios en muestras de un hisopo nasofaríngeo o lavado broncoalveolar recolectadas desde octubre del 2006 hasta abril del 2007. - Se obtuvieron 82 muestras de 70 pacientes; todos los pacientes tenían síntomas del tracto respiratorio superior. - Se detectaron virus respiratorios en 10 muestras (12%) mediante métodos virológicos convencionales y en 31 muestras (38%) mediante el ensayo MultiCode-PLx. - Este mayor rendimiento de diagnóstico por parte de la plataforma PCR múltiple resultó de una mayor sensibilidad para la detección de los virus respiratorios. - El ensayo MultiCode-PLx identificó con frecuencia infecciones virales respiratorias que no se detectan mediante cultivo viral rápido/DFA. - Los diagnósticos mejorados de los virus respiratorios pueden conducir a una manejo y mejores resultados en esta población de pacientes
Molecular detection of respiratory viruses in immunocompromised ICU patients: Incidence and meaning. Respiratory Medicine. 2012. 106. 1184-1191. ¹⁰	- El manuscrito evalúa la aplicación del PCR múltiple en los pacientes oncológicos críticamente enfermos. 100 pacientes inmunodeprimidos críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria durante 2007-2009, entre ellos, 65 tenían neoplasias hematológicas

⁹ David Schnell, Jerome Legoff, Eric Mariotte, Amelie Seguin, Emmanuel Canet, Virginie Lemiale, Michael Darmon, Benoit Schlemmer, Francois Simon, Elie Azoulay. Molecular detection of respiratory viruses in immunocompromised ICU patients: Incidence and meaning. Respiratory Medicine (2012). 106. 1184-1191.

¹⁰ Sujatha murali, amelia a. langston, frederick s. nolte, grier banks, reid martin, & angela m. Caliendo. Detection of respiratory viruses with a multiplex polymerase chain reaction assay (MultiCode-PLx Respiratory Virus Panel) in patients with hematologic malignancies. Leukemia & Lymphoma, April 2009; 50(4): 619-624.

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

	(incluidos 14 receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas), 22 tenían inmunosupresión iatrogénica y 13 tenían neoplasias sólidas. - El ensayo molecular multiple (MMA) se agregó a la batería habitual de pruebas realizadas para evaluar causas de insuficiencia respiratoria aguda. - Se analizaron aspirados nasofaríngeos y / o líquido de lavado broncoalveolar para detectar virus respiratorios utilizando tanto MMA como inmunofluorescencia. - Se detectó un virus en 47 (47%) pacientes que utilizan MMA y 8 (8%) pacientes que utilizan inmunofluorescencia ($p = 0,006$). Usando MMA, se encontró un virus en 6 de los 12 pacientes sin diagnóstico al final de las investigaciones etiológicas. - En conclusión, en los pacientes inmunodeprimidos críticamente enfermos, el uso de MMA fue mucho más sensible que el uso de la inmunofluorescencia para la detección de virus respiratorios.
Respiratory Virus Detection in Immunocompromised Patients with FilmArray Respiratory Panel Compared to conventional Methods. ¹¹	- El manuscrito recolecta 90 muestras de 87 pacientes inmunodeprimidos del Centro Oncológico Danafarber, 56 muestras broncoalveolares y 34 de aspirados nasofaríngeos. - El objetivo fue comparar el rendimiento de las pruebas de virus respiratorias de rutina disponibles en la institución con PCR múltiple (FilmArray). - El 48% de pacientes fueron receptores de trasplante de MO, 34% receptores de trasplante de órganos sólidos y el resto pacientes con neoplasias hematológicas no trasplantados. - La PCR múltiple identificó 30 virus patógenos mientras que las pruebas de rutina identificaron sólo 16 patógenos virales, demostrando una mayor sensibilidad para el diagnóstico de patógenos virales respiratorios.

¹¹ Sarah P. Hammond, Lisa S. Gagne, Shannon R. Stock, Francisco M. Marty, Rebecca S. Gelman, Wayne A. Marasco, Mark A. Poritz, and Lindsey R. Badena. Respiratory Virus Detection in Immunocompromised Patients with FilmArray Respiratory Panel Compared to conventional Methods.

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

Detection of community-acquired respiratory viruses in allogeneic stem-cell transplant recipients and controls – A prospective cohort study¹²	• El manuscrito tiene como objetivo determinar la epidemiología del virus respiratorio en pacientes receptores de trasplante alogénico. • El presente es un estudio prospectivo, se recolectó muestras de orofaringe proveniente de pacientes receptores de trasplante alogénico y controles. • Se le repitió muestreo reiteradamente a los pacientes cada 3 semanas y se documentó si es que alguno de ellos hizo síntomas. • Se utilizó PCR múltiple para identificar virus respiratorios. 194 pacientes fueron incluidos con 426 muestras y 273 controles con 549 muestras recolectadas. • Los pacientes trasplantados tuvieron mayor cantidad de muestras positivas en comparación del grupo control (25% vs 11%). En total, se detectaron 115 virus. Los pacientes tenían más VSR (26%) y adenovirus (21%) que los controles (ambos 6%). • El 8% de pacientes post trasplantados desarrollaron infección de vías respiratorias bajas (coronavirus (2), RSV (1) e influenza A H1N1 (1). Uno de los pacientes murió (influenza A H1N1).
Viral Respiratory Infections Diagnosed by Multiplex PCR after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Long Term Incidence and Outcome.¹³	• El presente manuscrito tomó los pacientes con síntomas respiratorios que se sometieron a trasplante alogénico desde diciembre del 2006 hasta agosto del 2010 fueron incluidos. • Se tomaron muestras de aspirados nasofaríngeos para el análisis viral con PCR múltiple. • Su objetivo fue detectar los agentes viales más frecuentes en este tipo de población de pacientes. • Luego de un seguimiento de 23 meses, 166 infecciones respiratorias virales fueron diagnosticado en 131 de 378 pacientes: 16 casos fueron adenovirus, 84 coronavirus/rinovirus, 14 virus de la influenza, 23 virus de la parainfluenza, 17 virus sincitial respiratorio y 12 metaneumovirus.

¹² Detection of community-acquired respiratory viruses in allogeneic stem-cell transplant recipients and controls –A prospective cohort study

¹³ Viral Respiratory Infections Diagnosed by Multiplex PCR after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Long Term Incidence and Outcome.

**Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS**

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

- La incidencia acumulada en 3 años de infecciones virales respiratorias se estimó en un 40%.
- De 131 pacientes infectados con virus respiratorios, 16 murieron en 3 meses.

a. METAANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

- David Schnel y colaboradores realizaron un estudio prospectivo unicéntrico para evaluar la sensibilidad y relevancia clínica de las pruebas moleculares para virus respiratorios en pacientes inmunodeprimidos y críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria aguda. Se incluyeron 100 pacientes inmunodeprimidos críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria aguda durante el periodo 2007-2009.

De los pacientes incluidos, 65 tenían neoplasias hematológicas (incluidos 14 receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas), 22 tenían inmunosupresión iatrogénica y 13 tenían neoplasias sólidas. El ensayo molecular múltiple se agregó a los exámenes de rutina realizados para determinar etiologías infecciosas de insuficiencia respiratoria aguda en la población estudiada.

Se analizaron aspirados nasofaríngeos además de líquidos derivados de lavado broncoalveolar para detectar virus respiratorios utilizando tanto estudio molecular múltiple como inmunofluorescencia. Se detectó un virus en el 47% de los pacientes estudiados, utilizando el estudio molecular múltiple y en el 8% de los pacientes que utilizaron inmunofluorescencia ($P = 0,006$).

Los pacientes con estudio molecular múltiple positivo y negativo tenían presentaciones clínicas y radiográficas similares y no fueron significativamente diferentes para el uso de soporte ventilatorio (58% vs 76%, $P = 0,09$), aparición de shock (43% vs 53%, $P = 0,41$), uso de terapia de reemplazo renal (26% vs. 23%, $P = 0,92$), SAPS II (35 [26-44] frente a 38 [27-50], $P = 0,36$), tiempo de permanencia en la UCI (6 frente a 7 días, $P = 0,35$), o mortalidad en UCI (17% frente a 28%, $P = 0,27$). Usando estudio molecular múltiple, se encontró un virus en 6 de los 12 pacientes sin diagnóstico al final de las investigaciones etiológicas.

El manuscrito concluye que en los pacientes inmunodeprimidos críticamente enfermos, una prueba molecular múltiple fue mucho más sensible que la inmunofluorescencia para la detección de virus respiratorios. Los pacientes con virus respiratorios detectados en el tracto respiratorio tuvieron las mismas características clínicas y resultados que otros pacientes.

- Ante la alta morbilidad en pacientes con neoplasias hematológicas causadas por patógenos virales, Sujatha Murali y colaboradores realizaron un estudio donde el objetivo fue determinar la eficacia del uso de PCR múltiple para la detección de virus respiratorios.

Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

Se obtuvieron 82 muestras de 70 pacientes con neoplasias hematológicas con síntomas de tracto respiratorio superior que se sometieron a la recolección de un hisopo nasofaríngeo o lavado broncoalveolar desde octubre de 2006 hasta abril del 2007. Las muestras fueron estudiadas con tinción de anticuerpos de fluorescencia directa (DFA) y un ensayo basado en PCR múltiple (MultiCode-PLx Respiratory Virus Panel).

Se detectaron virus respiratorios en 10 muestras (12%) mediante métodos virológicos convencionales y en 31 muestras (38%) mediante el ensayo MultiCode-PLx. Este mayor rendimiento de diagnóstico resultó de una mayor sensibilidad para los virus detectables por ambos métodos debido a la detección de virus no cubiertos por la detección de antígenos/detección rápida del método de cultivo como el metaneumovirus humano, el coronavirus y el rinovirus.

El manuscrito concluye que el uso del PCR múltiple identificó infecciones virales respiratorias que no se detectan mediante cultivo viral rápido / DFA. El 40% de estos pacientes tenían neumonía además de los síntomas del tracto respiratorio superior. De esta forma también se concluye que la mejora en el diagnóstico de los virus respiratorios puede conducir a un mejor manejo y mejores resultados en esta población de pacientes.

- Sarah P. Hammond y colaboradores presentaron un manuscrito donde se recolectó 90 muestras respiratorias de 87 pacientes inmunodeprimidos del Centro Oncológico Danafarber (56 muestras broncoalveolares lavado y 34 de aspirado nasofaríngeo) con el objetivo de comparar el rendimiento de las pruebas de virus respiratorios de rutina disponibles en la institución con la PCR múltiple (FilmArray).

Las muestras con resultados discordantes se sometieron a más pruebas de verificación mediante PCR en tiempo real. De la población estudiada el 48% de pacientes fueron receptores de trasplante de MO, 34% receptores de trasplante de órganos sólidos y el resto pacientes con neoplasias hematológicas no trasplantados.

La PCR múltiple identificó 30 virus patógenos mientras que las pruebas de rutina identificaron 16 patógenos virales. 18 muestras tuvieron resultados discordantes: 16 fueron positivos con PCR múltiples y negativos para métodos convencionales (McNemar $P=0,001$). La PCR múltiple demostró mayor sensibilidad para la detección de virus respiratorios.

- Tobias Rachaw y colaboradores publicaron un manuscrito el cual tuvo como objetivo determinar la epidemiología de virus respiratorios en pacientes receptores de trasplante. El presente fue un estudio prospectivo donde se recolectaron muestras de orofaringe de un grupo de pacientes receptores de alo-SCT y un segundo grupo de controles. Se le repitió el muestreo a los pacientes cada 3 semanas y se documentaron los síntomas que cada uno hizo. Se utilizó PCR múltiple en ambos grupos para identificar virus respiratorios.

**Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS**

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

194 pacientes fueron incluidos con 426 muestras y 273 controles con 549 muestras recolectadas. Los pacientes trasplantados tuvieron mayor cantidad de muestras positivas en comparación del grupo control (25% vs 11%). En total, se detectaron 115 virus. Los pacientes tenían más virus respiratorio sincitial (26%) y adenovirus (21%) que los controles (ambos virus 6%).

Los factores de riesgo independientes para la detección de virus respiratorios incluyó una edad > 40 años (OR 3,38; IC del 95%: 1,8-6,4; $p < 0,001$) y la presencia de síntomas respiratorios altos (OR 3,22; IC del 95%: 1,9-5,5; $p < 0,001$). El 8% de pacientes post trasplantados desarrollaron infecciones de vías respiratorias bajas (coronavirus (2), virus respiratorio sincitial (1) e influenza A H1N1 (1). Uno de los pacientes murió debido a la influenza A H1N1.

- Los pacientes con síntomas respiratorios que se sometieron a trasplante alogénico desde diciembre del 2006 hasta agosto del 2010 fueron incluidos. Se tomaron muestras de aspirados nasofaríngeos para análisis viral con PCR múltiple.

El PCR múltiple está diseñado para detectar VRS tipo A y B, virus de la influenza tipo A y B, adenovirus, metaneumovirus, rinovirus, coronavirus 229E, OC43 y NL63; y 4 bacterias diferentes (*C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Bordetella*).

Luego de un seguimiento de 23 meses, 166 infecciones respiratorias virales fueron diagnosticado en 131 de 378 pacientes durante los 4 meses de seguimiento posterior de trasplante alogénico.

16 casos fueron adenovirus, 84 coronavirus/rinovirus, 14 virus de la influenza, 23 virus de la parainfluenza, 17 virus sincitial respiratorio y 12 metaneumovirus. La incidencia acumulada en 3 años de infecciones virales respiratorias se estimó en un 40%.

De 131 pacientes infectados con virus respiratorios, 16 murieron en 3 meses. Entre estas muertes, 8 pacientes murieron de neumonía viral asociada a otra causa de muerte: Neumonía bacteriana y/o micótica (Virus respiratorio sincitial, $n = 1$; Adenovirus, $n = 1$), EICH no controlada (Adenovirus + rinovirus, $n = 1$; Virus respiratorio sincitial, $n = 1$; coronavirus, $n = 1$), Rechazo del injerto y neumonía bacteriana / fúngica (Virus respiratorio sincitial, $n = 1$; adenovirus, $n = 1$) y enfermedad linfoproliferativa (coronavirus, $n = 1$).

En el análisis multivariado la dosis de corticoides superior a 1 mg / kg de peso corporal (OR, 8,29; $P = 0,0004$) y un recuento de linfocitos inferior a 0,5 g / L (OR, 4,73; $P = .022$) estuvieron asociados a mayor mortalidad.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Según lo coordinado con el equipo de infectología y microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) existe la disponibilidad de equipo



Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS		Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020 Versión: V.01

biomédico en nuestro país, sin embargo, al momento está solamente limitado en clínicas privadas.

VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	DIGEMID-MINSA
PCR múltiple para detección de virus respiratorios en pacientes oncológicos críticos y trasplantados	Se ha encontrado regulación aprobada al respecto.	Se ha encontrado regulación aprobada al respecto en las normativas aprobadas.

IX. DISCUSIÓN

Los pacientes oncológicos con tumores sólidos, neoplasias hematológicas y trasplantadas tienen un mayor riesgo de presentar infecciones de las vías aéreas debido a agentes virales respiratorios. Esta población de pacientes alcanza una alta mortalidad por insuficiencia respiratoria secundaria a la neumonía viral. De los diversos métodos diagnósticos, la aplicación del PCR múltiple en una forma rápida y eficaz de detectar virus respiratorios en pacientes oncológicos.

Múltiples reportes describen el beneficio de la PCR múltiple con respecto a los métodos convencionales de diagnóstico de virus respiratorios. Además de ser utilizado en estudios epidemiológicos para determinar frecuencia de infecciones virales en pacientes con diagnóstico oncológico.

Su mejora es clara y su aplicación potencialmente lograría disminuir el tiempo de demora diagnóstica, lo cual permitiría la aplicación pronta de tratamiento. Lo expuesto podría impactar positivamente disminuyendo la mortalidad de nuestros pacientes.

X. CONCLUSIONES

1. Los patógenos virales son una causa común de morbilidad en pacientes con neoplasias. Su sistema inmunitario deprimido condiciona que esta población de pacientes pueda tener una mortalidad que alcance el 45%.



**Revisión Rápida N° 07-2020. PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS**

Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2020

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

2. La PCR múltiple es una técnica de biología molecular, con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de virus respiratorios en comparación con los métodos diagnósticos convencionales.
3. La población elegida a la cual se aplicaría esta tecnología son pacientes críticos con síntomas respiratorios hospitalizados en UCI/UTI y emergencia; además pacientes trasplantados sintomáticos respiratorios.
4. El diagnóstico rápido y preciso de enfermedades respiratorias patógenos virales junto con el inicio inmediato de terapia antiviral adecuada disminuye las tasas de progresión a neumonía, lo cual tiene un impacto favorable en la sobrevida de estos pacientes





INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

AIP N° 002-2020

PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS

**OFICINA GENERAL DE PLANEAMIENTO Y
PRESUPUESTO**

OFICINA DE PLANEAMIENTO ESTRATÉGICO

Lima, 26 de octubre del 2020





IMPACTO PRESUPUESTARIO

AIP N° 002-2020

Elaborado por:

Mg. Lic. Adm. Piyo Celestino Lázaro

Director Ejecutivo de la Oficina de Planeamiento Estratégico

Revisado por:

Mg. MC. Duniska Tarco Virto

Directora General de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto

Con la colaboración de:

Dr. Alexis Holguín

Equipo Funcional de Infectología – Departamento de Especialidades Médicas



**ANÁLISIS DE IMPACTO MPRESUPUESTARIO DEL PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN
DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y
TRASPLANTADOS**

Código: AIP-OPE-OGPP N° 002-2020

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2020

Versión: V.01

XI. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO**Resumen de la evidencia de costos**

En el marco de sus funciones, la Oficina de Planeamiento Estratégico de la Oficina General de planificación y Presupuesto, ha elaborado una estimación del Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) con la información proporcionada por el Equipo Funcional de Infectología.

Inicialmente se ha determinado la población elegible, teniendo en cuenta la prevalencia del cáncer en el Perú de 150,132 personas y el INEN atiende al 20% de los pacientes la población, con el que resulta que la población elegible es de 30,026 personas ($150,132 \times 20\% = 30,026$ personas).

Posteriormente, con la información alcanzada por el Equipo Funcional de Infectología se ha determinado el porcentaje de la población elegible con intervención que es del 0.4% ($30,026 \times 0.4\% = 120$ personas al año).

Por otro lado, con se pasó a realizar el comparativo de costos de la tecnología nueva "PCR Múltiple" cuyo costo estimado es de S/ 1,209.65 y la tecnología que se venía utilizando "87280 – Detección de antígenos de agentes mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio" que tiene un costo de S/ 151,41.

Como información adicional proporcionada por la UFETS es que la sensibilidad del "PCR Múltiple" es de 95%, mientras que de "87280 – Detección de antígenos de agentes mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio" es solo de 44%. Asimismo, se tiene que con la información proporcionada por el servicio de infectología el 36% de las pruebas realizadas con la tecnología anterior (87280) resultaron positivos.

Se estima que la tecnología nueva "PCR Múltiple" se aplicaría en un 90% de la población en el año m1, y posteriormente será al 100% en los siguientes años.

Costos incrementales:

De la revisión de la información proporcionada por el Equipo Funcional de Infectología se ha podido determinar que al 50% de los pacientes a quienes se les aplicó el procedimiento "87280 – Detección de antígenos de agentes mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio" se les vuelve a aplicar otra prueba "87631 - Detección de agente infeccioso por ácido nucleico (DNA o RNA); virus respiratorio", que tiene un costo unitario de S/ 594.04.

Asimismo, de acuerdo al Equipo Funcional de Infectología el 50% de los pacientes con síntomas a quienes no se les detecte a tiempo el virus presentarían un cuadro "Leve - Moderado", el 25% requeriría "hospitalización" y el 25% restante llegaría a "UCI"

Con dicha información, se ha pasado a calcular los costos incrementales que genera utilizar el procedimiento de código 87280, de acuerdo a lo siguiente:

**ANÁLISIS DE IMPACTO MPRESUPUESTARIO DEL PCR MULTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS**

Código: AIP-OPE-OGPP N° 002-2020

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2020

Versión: V.01

<u>Diferencia en la sensibilidad</u>	
Detección de antígenos de agentes infecciosos mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio [A]	100% - 44% = 56%
QUIMIO PCR MULTIPLE [B]	100% - 95% = 5%
% Diferencial [C] = [A]-[B]	51%
% Pacientes que resultan con resultado positivo [D]	36%

<u>Proporción de Casos Según Gravedad</u>	% Casos	Costo Unitario	N° Días promedio	N° Personas	Costo Año
87631: Detección de agente infeccioso por ácido nucleico (DNA o RNA); virus respiratorio (*)	50%	549.04		60	32,942.40
Leve – Moderado (**)	50%	36	5	11	1,980.00
Hospitalización (**)	25%	187.11	7	6	7,858.62
UCI (**)	25%	623.94	15	6	56,154.60
TOTALES [E]					65,993.22
Población con intervención [F]					120
Costo Incremental Unitario Promedio [G]=[E]/[F]					549.94

Nota:

(*) El número de personas resulta de multiplicar a la población elegible con intervención (120) y el % de personas a quienes se les vuelve aplicar una segunda prueba (50%).

(**) El número de personas resulta de multiplicar a la población elegible con intervención (120) x el resultado del porcentaje diferencia [C] x el porcentaje de casos positivos [D]. Asimismo, los costos unitarios corresponden a la información que se cuenta en el tarifario vigente, ejemplo: costo día por hospitalización, costo día por UCI.

Del cuadro anterior, podemos mencionar que el costo incremental promedio por caso es de S/ 549.94 al utilizar el procedimiento "87280 – Detección de antígenos de agentes mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio", dado que cuenta con una baja sensibilidad.

Análisis de Impacto presupuestario (AIP)

Año	Población Elegible [a]	Escenario Actual	Detección de antígenos de agentes infecciosos mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio		QUIMIO PCR MULTIPLE		Impacto Presupuestario [g] = $((([a] \times [b]) \times [d]) + (([b] \times [f]) \times [e])) - (([a] \times [b]) \times [c]))$
		% Con intervención [b]	Costo Por Caso [c]	% Con intervención [d]	Costo Por Caso [e]	% Con intervención [f]	
2020	30,026	0.400%	701.35	10%	1,209.65	90%	54,896
2021	30,026	0.400%	701.35	0%	1,209.65	100%	60,996
2022	30,026	0.400%	701.35	0%	1,209.65	100%	60,996
2023	30,026	0.400%	701.35	0%	1,209.65	100%	60,996
2024	30,026	0.400%	701.35	0%	1,209.65	100%	60,996

Nota: [c] el costo por caso resulta de la suma del costo del procedimiento "87280 – Detección de antígenos de agentes mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio" S/ 151.41 más el costo incremental de S/ 549.94 = S/ 701.35

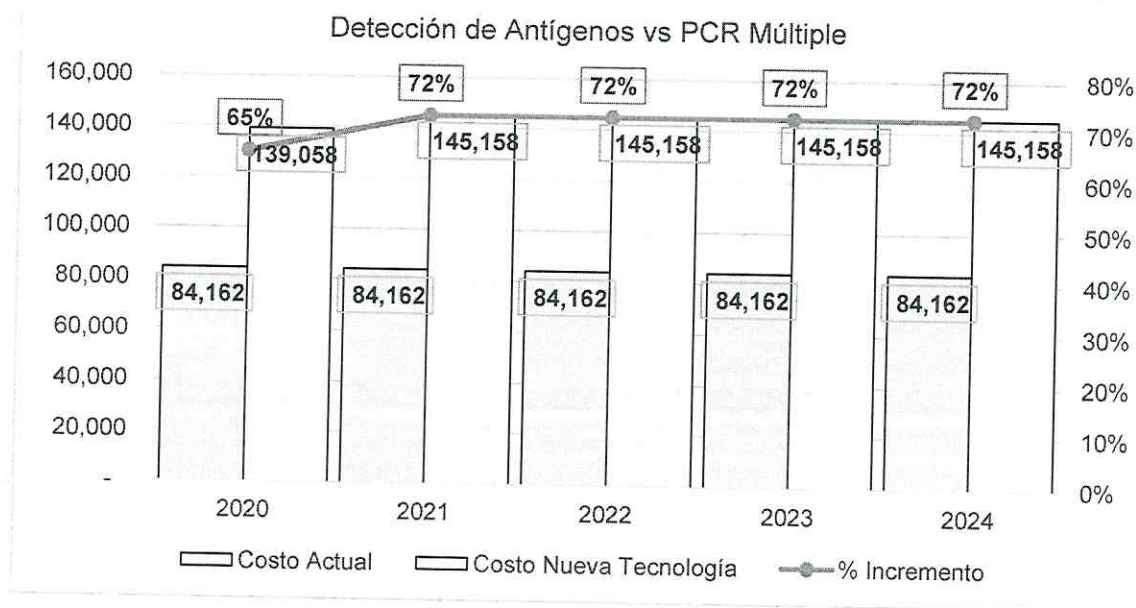
ANÁLISIS DE IMPACTO MPRESUPUESTARIO DEL PCR MÚLTIPLE PARA DETECCIÓN DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS Y TRASPLANTADOS

Código: AIP-OPE-OGPP N° 002-2020

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2020

Versión: V.01



Del cuadro y gráfico anterior, se puede concluir el implementar "PCR Múltiple" generaría un costo adicional de 72% respecto de la utilización de la "Detección de antígenos de agentes mediante técnica de inmunofluorescencia; virus sincitial respiratorio"; sin embargo, teniendo en cuenta la población con intervención que es en promedio 120 personas al año, el costo anual del "PCR Múltiple" resulta S/ 145,158.0 y el PIM del INEN para suministros médicos es actualmente de 151.4 millones de soles, resulta viable la implementación de la nueva tecnología. Sin embargo, en caso la cantidad de población con intervención se modifique o se incorporen nuevas poblaciones con intervención, se debe realizar un nuevo análisis de impacto presupuestario para verificar su viabilidad financiera.

CONCLUSIONES

El estudio de impacto presupuestario es favorable para la aplicación de esta tecnología.