



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 023-2021

REACCION CADENA POLIMERASA EN TIEMPO REAL PARA DETECCIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH) EN CÁNCER DE CÉRVIX

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 14 de septiembre del 2021

Revisión Rápida N° 023-2021. Reacción cadena polimerasa en tiempo real para detección del virus papiloma humano (vph) en cáncer de cérvix	Código: UFETS-INEN.RR N° 023-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efraim Failoc Rojas

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° 023-2021. Reacción Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix; Lima, Setiembre de 2021.

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>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe



Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	3
II. ANTECEDENTES	3
III. DATOS DE LA SOLICITUD	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	13
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	13
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	14
X. DISCUSIÓN	14
XI. CONCLUSIONES	15

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de cérvix ha ocupa el primer lugar en las neoplasias con mayor número de casos nuevos registrados en el INEN durante los últimos 10 años.
- El virus del papiloma humano (VPH) es fundamental para el desarrollo de neoplasias de cuello uterino y puede detectarse en el 99,7% de los cánceres de cuello uterino.
- PCR y captura de híbridos (CH2) son dos técnicas aprobadas nacional y mundialmente para el diagnóstico de VPH.
- El diagnóstico por PCR tiene la ventaja de diferenciar oncogenes de alto grado, especialmente 16 y 18 para VPH, en comparación con CH2.
- Se revisó literatura existente respecto a la técnica de diagnóstico por PCR para VPH. Se encontró una revisión sistemática y tres estudios clínicos primario.
- Ambas pruebas tienen una concordancia mayor del 80%, sin embargo, la prueba PCR diferencia los subtipos oncogénicos y no oncogénicos.
- La evidencia es discordante, respecto a la sensibilidad y especificad de las pruebas de PCR y CH2, pues estas varían según la prevalencia de la enfermedad y la población evaluada. Sin embargo, muestra mayor especificidad para PCR.
- En el Perú se realizan detección de VPH con PCR-TR. Las agencias reguladoras como la FDA han aprobado el uso de esta tecnología en diferentes plataformas de diagnóstico, así como el MINSA aprobado el uso de diagnóstico de VPH con técnicas moleculares.
- Para la implementación de esta nueva tecnología se debe contar con los reactivos, profesional médico capacitado para la lectura de los resultados y contar con el personal médico que atienda a quienes den positivo a la prueba de VPH.
- Se sugiere el uso de PCR-TR para el diagnóstico de VPH en el INEN.

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Servicios e Apoyo al Diagnóstico y tratamiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a la utilización de la Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real para detección del virus papiloma humano (VPH) en cáncer de cérvix.

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	PCR en tiempo real para detección del virus papiloma humano (VPH).
Indicación clínica solicitada	Cáncer de cérvix
Número de casos anuales	Aproximadamente 4800 casos al año.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer de cérvix ¿Cuál es la utilidad de realizar PCR en tiempo real para detección de VPH en comparación con la captura de híbridos 2 (CH2)?

P	Pacientes con cáncer de cérvix
I	PCR en tiempo real
C	Captura de híbridos 2
O	Sensibilidad Especificidad Concordancia

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:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2011 al 2021. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta septiembre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>#1</p> <p>P: ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR ("Cervical"[Tiab] OR "Cervix"[Tiab]) AND (Neoplasm*[Tiab] OR Cancer*[Tiab] OR Lesion*[Tiab]))</p> <p>I: "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Tiab] OR "PCR"[Tiab] OR "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]</p> <p>C: "Hybrid Capture 2"[Tiab] OR "HC2"[Tiab]) AND ("Human papilloma virus"[Tiab] OR "HPV"[Tiab] OR "human papillomavirus"[Tiab])</p> <p>O: 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] OR "kappa"[Tiab]</p> <p>Árbol de búsqueda final</p> <p>("Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh]</p>	<p>MET/ RS: 1</p> <p>OBS: 4</p>

<p>Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix</p>	<p>Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021</p>	
<p>Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

	<p>OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Tiab] OR "PCR"[Tiab] OR "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] OR "Hybrid Capture 2"[Tiab] OR "HC2"[Tiab]) AND ("Human papilloma virus"[Tiab] OR "HPV"[Tiab] OR "human papillomavirus"[Tiab]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR ("Cervical"[Tiab] OR "Cervix"[Tiab]) AND (Neoplasm*[Tiab] OR Cancer*[Tiab] OR Lesion*[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] OR "kappa"[Tiab])</p> <p>Fecha de búsqueda</p> <p>08 de setiembre del 2021</p> <p>Filtros: últimos 10 años</p>	
--	--	--

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte a nivel mundial (7mo a nivel mundial); en el 2012 causó 8,2 millones de defunciones¹. En relación al Cáncer de Cuello uterino esta es la neoplasia más frecuente en las mujeres del Perú y es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres². La incidencia de esta enfermedad es superior en países en desarrollo como el Perú, donde el 83% de los casos ocurre en países vía de desarrollo y en ellos es la principal causa de muerte en mujeres³.

El cáncer de cérvix ha ocupa el primer lugar en las neoplasias con mayor número de casos nuevos registrados en el INEN durante los últimos 10 años, sin embargo, desde

¹ Global Cancer Observatory .Globocan 2012.

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

² Global Cancer Observatory. Globocan 2012.

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

³ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

el 2017 y 2018 han sido los años con menor incidencia (n= 1416 y n=1499, respectivamente)⁴

La gran parte de casos de cáncer cervical son de tipo carcinoma escamosos invasivos (CEI) (83%) y una mínima proporción se debe a un adenocarcinoma (17%).

El virus del papiloma humano (VPH) es uno de los virus más comúnmente transmitidos vía sexual, existen algunos serotipos involucrados en el desarrollo del cáncer cervical y sus lesiones precursoras. Entre ellos, los genotipos VPH 16 y 18 son considerados como carcinogénicos humanos. Posteriormente se han incorporado a otros tipos de VPH entre ellos 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82. Los tipos 26,53 y 66 son considerados probablemente carcinógenos.

La frecuencia de VPH en el cáncer cervical es casi de 100%, y el VPH 16 y 18 representan el 70%⁵.

Los genotipos más frecuentes son el 16,18,58,51 y 52⁶. En mujeres sanas, la frecuencia de VPH positivo es de 10.4% y la prevalencia del VPH 16 fue del 2.6%⁷.

En células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS, por sus siglas en inglés) el VPH fue frecuente en 50%, oscilando entre 20-50% en lesiones de bajo grado y 70-90% en lesiones de alto grado⁸.

Los métodos de detección del VPH se realizan por distintas formas, principalmente tenemos 1) diagnóstico morfológico que consiste en la identificación de las alteraciones citopáticas producidas por el virus VPH en células escamosas. 2) Detección de proteínas del VPH (método inmunohistoquímico). 3) Detección de secuencias genómicas del VPH (técnicas de biología molecular).

Las técnicas más empleadas en el estudio de VPH son⁹:

- a) Hibridación in situ: Sustancias radioactivas o colorantes que permitan su visualización sobre un corte de tejido.
- b) PCR: Aplica un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de ADN si está en la muestra, detectando pocas copias de ADN del virus (entre 10 y 100).

⁴ Registro de Cancer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

<https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

⁵ Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, Insinga RR, Bentley J, Escott N, Ghatage P, Koushik A, Ferenczy A, Franco EL. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. J Med Virol. 2011 Jun;83(6):1034-41.

⁶ Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. Virology. 2013 Oct;445(1-2):224-31.

⁷ ALTS Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS) group. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 397-402.

⁸ Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S et al. Viral load of HPV and risk of Cin3 or cervical cancer, Lancet 2002; 360: 228-9

⁹ Castaño, M; Hurtado, G; (2012). Test de VPH (captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. Archivos de Investigación de Materno Infantil 4(1):13-21

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- c) Captura de híbridos: Sondas de ARN capaces de detectar varios tipos de VPH. Si la muestra estuviera infectada, se produce un híbrido ARN-ADN que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA que utiliza quimioluminiscencia para ver la reacción. El test Hybrid Capture II permite detectar cinco virus de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44) y 13 tipos de riesgo alto o intermedio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) involucrados en el 90% de casos de carcinoma de cérvix.

El sistema COBAS 4800 (Roche Diagnostics, Germany) está compuesto por el automático cobas X, el termociclador cobas Z y el software para la realización de un PCR en tiempo real con primers de la región L1 del VPH. Los resultados aparecen en pantalla diferenciado en cuatro canales: genotipo 16, genotipo 18, otros VPH alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y beta-globina que se usa como control interno en cada muestra¹⁰.

Hybrid Capture 2 (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania) detecta colectivamente 13 genotipos de VPH alto riesgo. El ensayo Hybrid Capture 2 se basa en la hibridación del ADN del VPH con un cóctel de sondas de ARN del VPH 13 de alto riesgo. El híbrido ARN-ADN es capturado por un anticuerpo antiADN-ARN y detectado por quimioluminiscencia. Las lecturas superiores a 1 URL se consideran positivas.

Ensayo de VPH de alto riesgo Abbott RealTime (Abbott Molecular GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Alemania). Esta prueba de multiplexación cualitativa en tiempo real también identifica por separado el VPH 16 y el VPH 18 y, al mismo tiempo, detecta los 12 tipos restantes de alto riesgo como grupo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68).

Prueba BD HPV (BD Diagnostics, Sparks, MD, EE. UU.). Se trata de un PCR en tiempo real, que detecta 14 tipos de VPH de alto riesgo. La detección de tipo específico se logra mediante la amplificación de ADN de E6 / E7 específica de secuencia. Se proporciona tipificación para los tipos 16, 18, 31, 45, 51, 52 y 59. Los tipos de VPH restantes se agrupan en dos grupos: (33, 56, 58, 66) y (35, 39, 68).

Las técnicas de alta sensibilidad para la detección del VPH como la PCR o la captura de híbridos son capaces de detectar la presencia de cantidades mínimas de ADN viral y aumentan la sensibilidad de cribados clásicos, al poner en manifiesto algunas lesiones de alto grado no detectadas con la citología.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA las cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

¹⁰ Cobas 4800 System. Roche.
<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/systems/cobas-4800-system.html>

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021 Versión: V.01

- **Uptodate¹¹: Cervical cáncer test: Prueba de VPH:** la prueba de VPH identifica subtipos de VPH oncogénicos (es decir, de alto riesgo) que están asociados con el cáncer de cuello uterino. Los subtipos evaluados tienen su variación entre los diversos sistemas de pruebas a usar; la ventaja es que los sistemas de evaluación evalúan al menos los 13 tipos más frecuentes. La determinación del genotipo del VPH se refiere a las pruebas de tipos individuales de VPH, generalmente VPH 16 o 18, pero algunas pruebas también pueden incluir VPH 45.
- Mencionan que la prueba Cobas 4800 y BD Onclarity son pruebas aprobadas por la FDA para la prueba primaria del VPH (COBAS 4800 aprobado en el 2014).

b. Guía de Práctica Clínica

Guía *United States Preventive Services Task Force*¹²: Da pautas y recomendaciones por grupo etario que son las siguientes:

- Las mujeres de 21 a 29 años deben someterse a una prueba de Papanicolaou cada 3 años.
- Las mujeres de 30 a 65 años deben someterse a una prueba de detección con cualquiera de estas tres pruebas:
 - Cada 5 años solo con la prueba del VPH de alto riesgo
 - Cada 5 años con Papanicolaou y prueba simultánea de VPH de alto riesgo
 - Cada 3 años con una prueba de Papanicolaou sola
- No emiten una prueba específica para realizar el examen de VPH.

Guía del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)¹³:

Da pautas y recomendaciones por grupo etario y amplía las opciones recomendadas para la detección del cáncer de cuello uterino en personas de 30 años o más de riesgo. La prueba primaria del VPH de alto riesgo utiliza la prueba del VPH de alto riesgo sola (sin citología) con una prueba que esté aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para la detección de VPH. De acuerdo con la orientación previa, la detección debe comenzar a los 21 años y las recomendaciones de detección se mantienen sin cambios para las personas con riesgo promedio de 21 a 29 años y las mayores de 65 años.

- No emiten una prueba específica para realizar el examen de VPH.

c. Metaanálisis/Revisiones sistemáticas

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 referencia que cumplieran con los criterios de inclusión.

¹¹ Feldman S et al. UpToDate® Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. Fecha de actualización: Abril 2021. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹² Screening cervical cancer. United States Preventive Services Task Force. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-cancer-screening>

¹³ Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. American College of Obstetricians and Gynecologists. Disponible en <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Nombre de la RS o MA	Resumen de la Revisión	Calidad de evidencia
Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis (Luu et al, 2013) ¹⁴	Este estudio realizado en mujeres con displasia cervical clínicamente importante, abordó la revisión de la precisión de la prueba de la captura híbrida II (HCII) y los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basados en estudios clínicos. De 29 informes, encontraron que la sensibilidad y la especificidad combinadas para detectar la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) fue mayor para el HCII que para PCR (0,89; IC 95%: 0,89-0,90 y 0,85; IC 95%: 0,84-0,86) frente a (0,73; IC 95%: 0,73-0,74 y 0,62; IC 95%: 0,62-0,64).	Certeza de evidencia: Muy baja (GRADE) Alta heterogeneidad en las pruebas índice y en gold estándar (citología e histología)

Con el fin de ampliar la evidencia, se buscó estudios originales, seleccionando tres que se detallan a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO ORIGINAL	RESUMEN DEL ESTUDIO ORIGINAL	CALIDAD EVIDENCIA
Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. (Cuzick et al, 2013) ¹⁵	Este estudio evaluó a 6000 mujeres y 6 distintas pruebas. Dos pruebas evaluaban ARN (Aptima y NorChip), ADN (HCII, Cobas, Abbott y Becton-Dickinson(BD onclarity). Se encontró que la prueba HCII, Cobas y BD en pacientes con CIN+3 tenían una sensibilidad de 100% y en pacientes con CIN+2 todas tenían una sensibilidad de 97.5%.	Certeza de evidencia: Alta Se subió un nivel por la adecuada metodología y análisis realizado

¹⁴ Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, VonVille HM, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2013 Jun;2(3):367-90.

¹⁵ Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Liddle S, Wright C, Lyons D, Szarewski A. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. Br J Cancer. 2013 Mar 5;108(4):908-13.

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix		Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico		Elaboración: 2021	Versión: V.01

<p>Evaluation of the clinical performance of the cobas 4800 HPV test in patients referred for colposcopy. (White et al, 2013)¹⁶</p>	<p>En este estudio se comparó el rendimiento clínico de la prueba COBAS 4800 para la detección de enfermedad de alto grado en una población derivada de una colposcopia con la de la captura híbrida II (HCII). La concordancia global entre las pruebas fue del 92,3%. La sensibilidad y especificidad clínicas para la detección de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o mayor (CIN2 +) fueron 90,0% y 55,5% para COBAS y 90,5% y 50,2% para HCII, respectivamente. En conclusión, ambas pruebas mostraron un rendimiento comparable para la detección de CIN2 +.</p>	<p>Certeza de evidencia: Baja Estudio observacional</p>
<p>Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 assays to direct sequencing and genotyping of HPV DNA. (Park et al, 2012)¹⁷</p>	<p>En este estudio evaluaron el rendimiento clínico de dos ensayos de PCR en tiempo real para la detección de VPH de alto riesgo en comparación con HCII. Un total de 356 muestras de hisopo cervical, que habían sido examinadas por citología cervical, fueron analizadas por Abbott RealTime HR y Roche Cobas HPV, así como por HCII. La tasa de concordancia global entre los resultados de los tres ensayos fue del 82,6%. HCII demostró una sensibilidad del 96,6% con una especificidad del 89,1% para la detección de los VPH alto riesgo, mientras de Cobas fue de 91,7% y del 97,0%.</p>	<p>Certeza de evidencia: Baja Estudio observacional</p>

¹⁶ White C, Keegan H, Pilkington L, Ruttle C, Kerr P, Sharp L, O'Toole S, Turner M, Prendiville W, D'Arcy T, Fitzpatrick M, Lenehan P, Flannelly G, O'Leary JJ, Martin CM. Evaluation of the clinical performance of the cobas 4800 HPV test in patients referred for colposcopy. J Clin Microbiol. 2013 Oct;51(10):3415-7.

¹⁷ Park Y, Lee E, Choi J, Jeong S, Kim HS. Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 assays to direct sequencing and genotyping of HPV DNA. J Clin Microbiol. 2012 Jul;50(7):2359-65.

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

Revisión sistemática.

La revisión sistemática¹⁸ encontrada realizó una metodología de búsqueda adecuada. Así mismo, ese estudio encontró que la sensibilidad (0,89; IC 95%: 0,89-0,90 y 0,85; IC 95%: 0,84-0,86) y especificidad (0,73; IC 95%: 0,73-0,74 y 0,62; IC 95%: 0,62-0,64) fue mayor con HCII que con PCR en lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). Sin embargo, en ASCUS/LSIL se vio mayor sensibilidad en PCR que HCII (0.70; IC 95%: 0.68 a 0.71 y 0,56; IC95%: 0.56 a 0.58). Se vio una marcada heterogeneidad de los estudios, por lo que debieron usar un análisis por efectos aleatorios antes que por efectos fijos. Además, los estudios seleccionados fueron muy heterogéneos tanto en gold estándar (citología o histología), la región donde realizaron la prueba, así como los equipos de PCR que utilizaron. Estos resultados distan mucho de lo que se reporta en estudios individuales, es por ello que se hizo una búsqueda de estudios individuales clínicos.

Estudios clínicos.

El estudio de Cuzick et al¹⁹ es uno de los estudios más usados como referencia para comparar las pruebas existentes de PCR de ADN y ARN. Este estudio evaluó a 6000 mujeres y 6 distintas pruebas. Dos pruebas evaluaban ARN (Aptima y NorChip), ADN (CH2, Cobas, Abbott y Becton-Dickinson(BD onclarity)). La positividad varió de 13,4% al 16,3% para las pruebas basadas en ADN. Todas las pruebas de VPH, excepto NorChip, mostraron una alta sensibilidad para las lesiones de alto grado positivas por citología. Se encontró que en pacientes con CIN+3, la prueba CH2, Cobas y BD, tenían una sensibilidad individual de 100% y en pacientes con CIN+2 todas tenían una sensibilidad individual de 97.5%. La sensibilidad y la especificidad son generalmente más altas para las mujeres mayores de 30 años en comparación con las mujeres <30 años De este estudio se concluye que las pruebas BD, Cobas y CH2 tienen buena sensibilidad y especificidad. Este estudio es confiable pues el gold estándar fue la histopatología evaluada en un solo centro, así como el gran tamaño de muestra usado, y la consistencia de sus resultados.

El estudio de White et al²⁰ compararon COBAS 4800 con CH2. Este estudio fue realizado en un centro de atención hospitalario de referencia, es por ello que encontraron una prevalencia de 62,7% y 65,8% de VPH con COBAS y CH2. El gold estándar usado fue la citología. Excluyeron a todas las mujeres sin lesiones en la colposcopia, evaluando solo 474 mujeres. La concordancia fue de 92,3%. En población con CIN2 + para COBAS 4800 la sensibilidad fue de 90,0% (IC 95%: 88,8–

¹⁸ Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, VonVille HM, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2013 Jun;2(3):367-90.

¹⁹ Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Liddle S, Wright C, Lyons D, Szarewski A. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer.* 2013 Mar 5;108(4):908-13.

²⁰ White C, Keegan H, Pilkington L, Ruttle C, Kerr P, Sharp L, O'Toole S, Turner M, Prendiville W, D'Arcy T, Fitzpatrick M, Lenehan P, Flannely G, O'Leary JJ, Martin CM. Evaluation of the clinical performance of the cobas 4800 HPV test in patients referred for colposcopy. *J Clin Microbiol.* 2013 Oct;51(10):3415-7.

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

91,3) y especificidad de 55,5 (52,5–58,5); mientras que para CH2 fue 89.7 (IC 95%: 87.5–91.9) y 35.1 (IC 95%: 31.5–41.6) respectivamente. Este estudio es representativo para población con alto riesgo o centros de atención hospitalaria de gran complejidad que ve casos de enfermedades neoplásicas. Así mismo, este estudio demuestra que ambas pruebas tienen similar validez diagnóstica.

El estudio de Park et al²¹ compararon COBAS 4800 con CH2. Este estudio fue realizado en un hospital, no queda claro cuál es el nivel de complejidad de este hospital. La prevalencia de VPH fue de 32,9% y 39,7% de VPH con COBAS y CH2. El gold estándar usado fue la citología. No excluyeron a las mujeres sin lesiones en la colposcopia, evaluando 356 mujeres. La concordancia fue de 89,9%. HC2 demostró una sensibilidad del 96,6% con una especificidad del 89,1% para la detección de los VPH alto riesgo, mientras de Cobas fue de 91,7% y del 97,0%. Este estudio es representativo para población con alto riesgo o centros de atención hospitalaria de gran complejidad que ve casos de enfermedades neoplásicas. Así mismo, este estudio demuestra que ambas pruebas tienen similar validez diagnóstica. Además, evaluaron que Cobas 4800 logra detectar genotipo 16 y 18.

Lo que podemos concluir de estos estudios es que a mayor prevalencia de enfermedad (institutos, centros de detección o población de riesgo) el rendimiento de la prueba PCR-TR aumenta, sin embargo, cuando la prevalencia disminuye el rendimiento es ligeramente menor que CH2.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Según lo coordinado con el departamento de citología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) existe la disponibilidad de equipos biomédicos basados en PCR-RT comercializados en el Perú.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En el tarifario INEN encontramos las siguientes pruebas de detección molecular mediante PCR en tiempo real:

PRUEBA ²²	IAFAS Y OTROS PRIVADOS	IAFAS: ESSALUD Y SANIDADES	HOSPITALARIO
Captura Híbrida	S/. 319.5.00	S/. 213.00	S/. 168.00
Detección molecular de VPH por PCR	S/. 295.00	S/. 197.00	S/. 155.00

Sin embargo, en el mercado la prueba de captura Híbrida 2 está entre 80 a 90 soles, y

²¹ Park Y, Lee E, Choi J, Jeong S, Kim HS. Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 assays to direct sequencing and genotyping of HPV DNA. J Clin Microbiol. 2012 Jul;50(7):2359-65.

²² Tarifario institucional 2019. INEN. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/05/Tarifario-Institucional.pdf>

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix		Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico		Elaboración: 2021	Versión: V.01

PCR para VPH está entre 120 a 150 soles.

Un estudio de costo-efectividad en España²³, al comparar las pruebas de Aptima HPV Assay (AHA), CH2 y Cobas 4800(PCR), para una población de 7 millones de mujeres, de 35 a 65 años, encontrando que el ahorro de AHA ahorra en 39 millones de euros frente a CH2; así mismo, CH2 suponía un ahorro de 1 millón de euros frente a Cobas. Estos resultados no podrían extrapolarse a nuestra realidad principalmente por la gran cantidad de personas evaluadas en España y segundo por el costo de las pruebas que puede ser diferente en nuestro sistema de salud.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	DIGEMID-MINSA
PCR-RT para VPH	Se ha encontrado regulación aprobada al respecto. La marca COBAS 4800 ²⁴ fue aprobada por FDA en el 2011. BD Onclarity ²⁵ es otra marca que usa PCR aprobado por la FDA.	El uso de técnicas de PCR para VPH se encuentra aprobado a través de la GPC para prevención y manejo de cáncer de cuello uterino del 2017 ²⁶ . No especifica que pruebas PCR usar.

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)²⁷ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia encontrada es variada, de alta a muy baja. La evidencia analizada ha consistido en revisiones sistemáticas con meta análisis, los cuales encabezan la pirámide de calidad de evidencia, así como estudios observacionales,

²³ Ibáñez R, Mareque M, Granados R, Andía D, García-Rojo M, Quílez JC, Oyagüez I. Comparative cost analysis of cervical cancer screening programme based on molecular detection of HPV in Spain. BMC Womens Health. 2021 Apr 26;21(1):178.

²⁴ Cobas HPV test. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100020s017c.pdf

²⁵ BD Onclarity HPV assay. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160037C.pdf

²⁶ Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Cáncer Cuello Uterino. Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4146.pdf>

²⁷ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. International Journal of Technology Assessment in HealthCare, 35(1), 69-74.

Reaccion Cadena Polimerasa En Tiempo Real Para Detección Del Virus Papiloma Humano (VPH) Cáncer De Cérvix	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

GPC y ETS de agencias reconocidas. La revisión sistemática encontró que la sensibilidad y especificidad de HCII fue mayor que la de PCR en lesiones de bajo grado, sin embargo, en lesiones de alto grado PCR fue mejor que HCII. Esta revisión tuvo muchos sesgos, alta heterogeneidad y muy bajo nivel de evidencia.

Los estudios observacionales encontrados tuvieron buen nivel de evidencia, pues se realizaron en distintas poblaciones y se observó que a mayor prevalencia de enfermedad (institutos, centros de detección o población de riesgo) el rendimiento de la prueba PCR-TR aumenta, sin embargo, cuando la prevalencia disminuye el rendimiento es ligeramente menor que CHII. Las GPC favorecen la recomendación de uso de PCR para el diagnóstico de VPH.

Una evaluación económica en la región no se tiene, sin embargo, en España se realizó una, en la cual, las estimaciones de costo son más altas para PCR que CHII para una población de 7 millones de mujeres y como cribado general, pero estas estimaciones de rentabilidad no capturan los beneficios de un adecuado diagnóstico, manejo temprano, resolución de la enfermedad, etc.

La magnitud del beneficio al momento es incierta, no se tiene experiencia registrada del uso de PCR para VPH en el INEN. Sin embargo, se tiene en la literatura que las técnicas de PCR en escenarios donde la prevalencia aumenta, el rendimiento de la prueba es mucho mejor, llegando cerca a 100%. Incluso en la literatura cuando son lesiones de alto grado, la prueba de PCR resulta mejorar su sensibilidad y especificidad.

Para la implementación de esta tecnología, se debe contar no solo con los equipos e insumos, sino también con un personal capacitado que pueda realizar tanto la parte técnica y, sobre todo, personal capacitado en la interpretación de los resultados. Además, la ventaja de las técnicas de PCR es que es automatizado y se pueden realizar gran volumen de muestras a la vez, ahorrando tiempo.

XI. CONCLUSIONES

1. El virus del papiloma humano (VPH) es fundamental para el desarrollo de neoplasias de cuello uterino y puede detectarse en el 99,7% de los cánceres de cuello uterino.
2. PCR y captura de híbridos (CHII) son dos técnicas aprobadas nacional y mundialmente para el diagnóstico de VPH.
3. El diagnóstico por PCR tiene la ventaja de diferenciar oncogenes de alto grado, especialmente 16 y 18 para VPH, en comparación con CHII.
4. Se revisó literatura existente respecto a la técnica de diagnóstico por PCR para VPH. Se encontró una revisión sistemática y algunos estudios clínicos primario.
5. Ambas pruebas tienen una concordancia mayor del 80%, sin embargo, la prueba PCR diferencia los subtipos oncogénicos y no oncogénicos.
6. La evidencia es discordante, respecto a la sensibilidad y especificidad de las pruebas de PCR y CHII. Sin embargo, muestra mayor especificidad para PCR.