

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

TEST DE VPH EN ESTRATEGIA DE SCREENING PRIMARIO PARA DETECCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°11

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 11:

Test de VPH en estrategia de screening primario para detección de cáncer cervicouterino.
Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL)

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente a la **Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)**:

Leandro Duarte - Santiago Hasdeu - Julia Ismael - Laura Lamfre - Gabriela Luchetti

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer cérvico uterino (CCU) se origina en la unión de la zona de transición entre las células escamosas y las células cilíndricas del cérvix. La lesión precursora se llama displasia y se presentan dos tipos: neoplasia intraepitelial cervical (CIN) que puede ser de diferentes grados según la profundidad de la invasión (CIN I, CIN II y CIN III), o adenocarcinoma in situ, que posteriormente se puede convertir en un cáncer invasivo. Cuanto antes se detectan y tratan las lesiones, mejora sensiblemente la tasa de curación y el pronóstico.

Es una enfermedad en gran medida prevenible, y pocas patologías reflejan las desigualdades de acceso a la atención sanitaria como esta. Estas asimetrías demuestran que las diferencias de incidencia y mortalidad por CCU entre los países de bajos y medianos ingresos comparados con los de altos ingresos. El CCU afecta a mujeres jóvenes con hijos pequeños, y estas circunstancias vitales sumadas a las de género intensifican su vulnerabilidad y reflejan con gran crudeza la desigualdad social en salud. En Argentina se diagnostican alrededor de 4.500 casos nuevos por año y se estima que fallecen a causa del CCU unas 2.000 mujeres por año, con un promedio de edad de 46 años (Instituto Nacional del Cáncer/INC, 2018).

El descubrimiento de la correlación causal del CCU con varias cepas oncopatogénicas del virus del Papiloma Humano (VPH), junto al largo período pre-neoplásico y pre-invasivo de la enfermedad, da la oportunidad del rastreo a través de citología por test de Papanicolaou (PAP) y la detección de las cepas virales con la prueba de VPH. Los programas de rastreo se basaron durante muchos años sólo en la estrategia de PAP, y recientemente diversos países y la recomendación de la OMS en 2012 han optado por basar el rastreo primario con los tests de VPH, dado que estas pruebas han demostrado ser más sensibles y efectivas en la detección precoz del CCU que el PAP.

La prueba de detección del VPH ofrece máxima especificidad y tiene un sólido valor de predicción negativa, lo que significa que la mujer que obtiene un resultado negativo no necesita ser examinada de nuevo en un mínimo de cinco años. A su vez, dar a las mujeres la posibilidad de realizar por sí mismas la prueba (auto-toma) mejora la aceptabilidad y facilita el acceso a los servicios, aunque se requiere una compleja y dinámica articulación entre las capacidades de detección y atención del sistema de salud para captar la gran cantidad de casos positivos en la primera prueba, y continuar los estudios confirmatorios con PAP y las instancias terapéuticas derivadas.

A diferencia de otros países, Argentina no logra reducir la mortalidad por CCU en forma significativa, pero existe desde 2011 una decisión de política sanitaria para implementar el test de VPH como prueba primaria. Como otros países, existe en Argentina una elevada inequidad en el acceso a rastreo y mortalidad por CCU, relacionándose las mismas con los determinantes sociales de la salud

Se implementó una estrategia de búsqueda comparativa sobre la evidencia que promueve estas estrategias, marcas y dispositivos disponibles en el país, performance diagnóstica, modalidades de cobertura en otros países del mundo y la región y análisis económicos de las estrategias de testeo. La búsqueda de evidencias se complementó con un análisis de impacto presupuestario tomando datos de referencia y alcance del sistema de salud argentino. Tras esta tarea conjunta se concluye que existe evidencia moderada sobre la efectividad de la estrategia de screening primario con la incorporación de tests VPH, que no existen diferencias entre la eficacia diagnóstica de los tests disponibles en Argentina, que algunas marcas comerciales aún no tienen validada la auto-toma y otras requieren adquirir por separado (con otro proveedor) este dispositivo, que la cobertura es explícita en varios países articulados en estrategias sanitarias de detección y seguimiento, y que la misma puede ser costo ahorrativa para el sistema de salud argentino, con impacto positivo en la equidad y en la salud pública. Sin embargo, la implementación de esta estrategia en un sistema fragmentado como el de nuestro país requiere de una interacción virtuosa de acciones diagnóstica consolidada la salud pública, con la mayor envergadura posible en la disponibilidad de los testeos, pero sumada a una concreta articulación con los diferentes subsectores de cobertura para la continuidad adecuada de los procesos de atención, de diagnósticos y terapéuticos adicionales.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 7
Información Epidemiológica	Pág. 10
Descripción de la tecnología	Pág. 14
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 18
Preguntas de investigación	Pág. 18
Preguntas de cobertura	Pág. 20
Métodos	Pág. 21
Búsqueda bibliográfica	Pág. 21
Calidad de la evidencia	Pág. 21
Análisis de impacto presupuestario	Pág. 22
Resultados	Pág. 23
Evidencia Clínica	Pág. 25
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 27
Análisis de impacto en la organización del sistema de salud	Pág. 28
Análisis de impacto en la equidad	Pág. 29
Impacto presupuestario/estimación de costos	Pág. 31
Aportes de la sociedad civil y científica	Pág. 38
Participación de los pacientes	Pág. 38
Participación de las sociedades científicas	Pág. 39
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud	Pág. 39
Participación de la industria	Pág. 40
Conclusiones	Pág. 40
Proceso final de la evaluación	Pág. 41
Mesa Técnica	Pág. 41
Mesa de recomendaciones	Pág. 41
Contribuciones recibidas en el proceso de consulta pública	Pág. 42
Referencias	Pág. 43
Anexo I	Pág. 47
Anexo II	Pág. 48

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer cérvico uterino (CCU) es una enfermedad en gran medida prevenible: pocas patologías reflejan las desigualdades de acceso a la atención sanitaria como esta. Estas asimetrías demuestran que las diferencias de incidencia y mortalidad por CCU entre los países de bajos y medianos ingresos comparado con los de medianos y altos ingresos alcanzan el doble y el triple respectivamente (Arrossi y cols, 2008).

El CCU afecta a mujeres jóvenes con hijos pequeños, y estas circunstancias vitales sumadas a las de género intensifican su vulnerabilidad y reflejan con gran crudeza la desigualdad social en salud. En Argentina se estima que fallecen a causa del CCU unas dos mil mujeres por año, con un promedio de edad de 46 años (INC, 2018).

El descubrimiento de la correlación causal del CCU con varias cepas oncopatogénicas del virus del Papiloma Humano (VPH) ha llevado a incorporar la vacuna anti-VPH al Calendario Nacional de Vacunación de Argentina en el año 2011. Por otro lado, el largo período pre-neoplásico y pre-invasivo de la enfermedad, da la oportunidad del rastreo a través de citología por test de Papanicolaou (PAP) y la detección de las cepas virales con la prueba de VPH. Los programas de rastreo se basaron durante muchos años sólo en la estrategia de PAP, y recientemente diversos países han optado por basar el rastreo en la prueba de VPH.

Las pruebas de detección de VPH han demostrado ser más sensibles y efectivas en la detección precoz del CCU que el PAP³¹ y desde el año 2012 la OMS las recomienda para el rastreo primario del CCU. La prueba de detección del VPH ofrece máxima especificidad y tiene un sólido valor de predicción negativa, lo que significa que la mujer que obtiene un resultado negativo no necesita ser examinada de nuevo en un mínimo de cinco años. A su vez, dar a las mujeres la posibilidad de realizar por sí mismas la prueba (auto-toma) mejora la aceptabilidad y facilita el acceso a los servicios², sin requerir una planificación y capacidad masiva del sistema de salud para captar la gran cantidad de casos positivos en la primera prueba, que deberán ser sometidas al PAP como segunda prueba del rastreo.

La prueba de VPH fue incorporada inicialmente al rastreo por el Ministerio de Salud de Argentina a través de un piloto del Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico Uterino (creado por Resolución Ministerial N° 1261/2011) en el año 2012 en la provincia de Jujuy. En esta provincia, la auto-toma demostró cuadruplicar la realización del rastreo de CCU, en comparación con la toma dirigida realizada en una institución de salud¹⁸. La Resolución Ministerial 2381/2015 “incorpora la prueba de VPH como **tamizaje primario** del CCU e invita a **todas las jurisdicciones** a adherir”. Más tarde se fueron incorporando al uso del test de VPH las provincias de Catamarca, Tucumán, Misiones, Neuquén, partidos de la provincia de Buenos Aires (La Matanza, Florencio Varela, Tres de Febrero, Morón, Ituzaingó y San Martín), Chaco y Corrientes, y se encuentra prevista la incorporación de Salta, Santiago del Estero y Entre Ríos durante 2020. La estrategia es mixta entre toma dirigida y auto-toma, según la organización de cada programa jurisdiccional y los acuerdos con el Instituto Nacional del Cáncer (INC).

El INC realiza licitaciones públicas para la compra de los tests de VPH. El test seleccionado en las últimas licitaciones fue el llamado Captura Híbrida 2 (HC2) Una proporción significativa de las mujeres de nuestro país aún no se han visto beneficiadas por el acceso al test de VPH, ya sea porque en sus jurisdicciones la salud pública aún no lo recibe como parte del Programa Nacional, o porque su cobertura de salud exige un gasto de bolsillo que opera como una barrera efectiva. Actualmente se han autorizado para su comercialización en el país diversas marcas y modelos de test de detección de VPH por lo que se considera en este informe evaluar no sólo las evidencias y la validación clínica de las pruebas disponibles, sino los aspectos relacionados con el acceso equitativo, la logística, aspectos operacionales, de impacto organizacional y costos.

INTRODUCCIÓN

Importancia sanitaria del cáncer de cuello uterino:

El cáncer del cuello uterino es una enfermedad prevenible, e incluso puede curarse si se detecta en una fase temprana y se trata debidamente. A pesar de ello, sigue siendo uno de los tipos de cáncer más comunes y una de las causas de muerte por cáncer entre mujeres de todo el mundo. Más del 85% de las mujeres afectadas son mujeres jóvenes y con escasa instrucción que viven en los países más pobres. Muchas de ellas también tienen hijos de corta edad cuya supervivencia se ve truncada por la muerte prematura de sus madres¹. Pocas enfermedades reflejan las desigualdades a nivel mundial como el cáncer del cuello uterino. En los países de ingresos bajos y medianos, su incidencia es de casi el doble y su tasa de mortalidad el triple que las de los países de ingresos altos. En palabras del Director General de la OMS: «Mediante intervenciones costo-eficaces y basadas en pruebas científicas, en particular la vacunación de las niñas contra el virus del papiloma humano, la detección y el tratamiento de lesiones precancerosas y la mejora del acceso al diagnóstico y el tratamiento de cánceres invasivos, podemos eliminar el cáncer del cuello uterino como problema de salud pública y lograr que se convierta en una enfermedad del pasado»². Un reciente comunicado a todos los países en mayo de 2018 aboga por el fin al sufrimiento provocado por el CCU y una renovada voluntad política para hacer realidad su eliminación, instando a todas las partes interesadas a que se unieran en pos de ese objetivo común³. Este esfuerzo mundial está en consonancia con los instrumentos que consagran la salud como derecho humano,⁴ así como con la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible y su principio general de no dejar a nadie atrás. Respalda el logro de varios Objetivos de Desarrollo Sostenible y metas conexas⁵ y es uno de los componentes de la Estrategia Mundial del Secretario General de las Naciones Unidas para la Salud de la Mujer, el Niño y el Adolescente (2016-2030).

Descripción de la patología:

El CCU se origina en la unión de la zona de transición entre las células escamosas y las células cilíndricas del cérvix. La lesión precursora se llama displasia y se presentan dos tipos: neoplasia intraepitelial cervical (CIN) que puede ser de diferentes grados según la profundidad de la invasión (CIN I, CIN II y CIN III), o adenocarcinoma in situ, que posteriormente se puede convertir en un cáncer invasivo. Este proceso de transformación entre una lesión precursora y un cáncer invasivo es lento, pudiendo llegar en algunos casos a 10 años. Este escenario lo convierte en un cáncer con posibilidades de detección temprana a través de maniobras de screening.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es un paso necesario para la formación de casi todas las lesiones precancerosas y cancerosas⁶ con una asociación de más del 99% entre el VPH de alto riesgo oncogénico y el cáncer de cuello de útero⁷. Los VPH son un grupo de virus sumamente comunes en todo el mundo, siendo la infección del cuello uterino por VPH la infección de transmisión sexual más común². Existen más de 100 genotipos diferentes, algunos de ellos asociados al desarrollo de cáncer. Estos diferentes genotipos pueden clasificarse como **“alto riesgo”** (tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53,

1 Mailhot Vega RB, Balogun OD, Ishaq OF, Bray F, Ginsburg O, Formenti SC. Estimating child mortality associated with maternal mortality from breast and cervical cancer. *Cancer*. 2019;125(1):109-117. doi: 10.1002/cncr.31780. Epub noviembre 2018.

2 OMS. Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud. Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública 5 de abril de 2020. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-sp53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22&download=true

3 El Director General de la OMS hace un llamamiento a todos los países para que tomen medidas con el fin de ayudar a poner fin al sufrimiento que provoca el cáncer de cuello uterino (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/cervical-cancer-an-ncd-we-can-overcome>, consultado el 23 de abril de 2020).

4 Resolución adoptada por el Consejo de Derechos Humanos el 26 de septiembre de 2019 – A/HRC/RES/42/16: El derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental (<https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G19/297/61/pdf/G1929761.pdf?OpenElement>, consultado el 23 de abril de 2020).

5 Resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas 70/1 (2015). Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. (https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=S, consultado el 9 de abril de 2020).

6 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-265.

7 Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:303-15.

56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 y 82) y de “bajo riesgo” (tipos 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72 y 84). Los VPH 16 y 18 son los tipos más oncogénicos, y conjuntamente son responsables del 70% de los casos de CCU en todo el mundo. Desde el descubrimiento de la asociación de la infección como una causa necesaria para el cáncer de cérvix se han desarrollado numerosas tecnologías que permiten detectar la presencia del VPH en las células, demostrando comparativamente una mayor efectividad en relación a la citología (PAP)^{8 9 10 11}, así como una alta sensibilidad para la detección de lesiones precancerosas que va de 88.4 a 96% en numerosas poblaciones estudiadas (incluidos países de Latinoamérica).^{12 13 14}

Las pruebas de detección precoz y rastreo del CCU y el VPH:

La primera metodología utilizada en gran escala como rastreo poblacional fue el test de Papanicolaou (PAP). En países desarrollados, la implementación de un screening poblacional con citología de PAP ha reducido la mortalidad por esta enfermedad. Pero la implementación de esta modalidad de tamizaje no ha tenido los mismos resultados en países de Latinoamérica, lo cual fue asociado principalmente con un bajo porcentaje de mujeres con PAP anormal que son efectivamente seguidas y tratadas, y porque la sensibilidad moderada/baja de este test requiere la repetición permanente de controles, lo que conlleva a una menor adherencia.

La OMS ha recomendado que los países adopten las metas conocidas como 90-70-90². Cumplir estas metas hasta el año 2030 situará a todos los países en el camino hacia la eliminación del cáncer de cuello uterino:¹⁵

- el 90% de las niñas vacunadas totalmente con una vacuna contra el VPH antes de cumplir los 15 años
- el 70% de las mujeres examinadas mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y de nuevo antes de los 45 años¹⁶
- el 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer del cuello uterino reciben tratamiento
- el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas son tratadas;
- el 90% de las mujeres con cáncer invasivo son tratadas

En palabras de la OMS, la prueba de detección del VPH tiene un sólido valor de predicción negativa, lo que significa que la mujer que da resultado negativo no necesita ser examinada de nuevo en un mínimo de cinco años. “Dar a las mujeres la posibilidad de realizar por sí mismas la prueba (auto-toma) mejora la aceptabilidad y facilita el acceso a los servicios. En algunos países se están utilizando plataformas tecnológicas ya existentes para la prueba del VIH, la tuberculosis y otras infecciones y que también sirven para hacer la prueba del VPH, lo que permite ampliar la escala rápidamente. Dado su alto nivel de precisión, lo ideal sería que los países hicieran la transición a la prueba del VPH como método primario de detección del CCU”².

8 Zhao et al. Cervical Cancer Screening Group in China. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol.* 2010; 11:1160-1171.

9 Ronco et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:249-257.

10 Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age Specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:1612-1623.

11 Rijkaart et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012; 106:975-981.

12 Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30:F88-99

13 Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M, Salmerón J. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Pública Mex* 2003; 45:S388-98.

14 Lazcano-Ponce E, Lörincz AT, Salmerón J, Fernández I, Cruz A, Hernández P, Mejía I, HernándezAvila M. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1693-1700

15 Canfell, K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle income countries. *The Lancet* 2020 395.10224: 591-603. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4)).

16 Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales. Segunda edición. Capítulo 3. 2016. Organización Panamericana de la Salud (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf).

En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación de este método de tamizaje para la prevención del CCU. En el año 2011, el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC) -dependiente del Instituto Nacional del Cáncer (INC)- comenzó la introducción del test de VPH mediante un proyecto de implementación en la provincia de Jujuy. Luego de tres años quedó demostrado que esta nueva tecnología duplicó la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer¹⁷ y paulatinamente fue extendiéndose a diferentes provincias.

El INC realiza compras por licitación del test de VPH y lo distribuye en 6 provincias y determinadas jurisdicciones de la provincia de Buenos Aires. Actualmente reciben el test por este mecanismo las provincias de Jujuy, Catamarca, Misiones, Neuquén, Tucumán, Corrientes y Chaco y las localidades de Ituzaingó, Florencio Varela, La Matanza, Alte. Brown, Morón, 3 de Febrero y San Martín en la Provincia de Buenos Aires. En 2020 se incorporaron las provincias de Salta, Santiago del Estero y Entre Ríos.

Se estima que aproximadamente 3 millones de mujeres están cubiertas por esta iniciativa pública, pertenecientes a 17 jurisdicciones de mayor mortalidad por esta enfermedad. Quedan 9 jurisdicciones de nuestro país sin cobertura de VPH aún, y se encuentran en un plan de incorporación escalonada ([Plan Nacional Control del Cáncer 2018-2022](#)). En el ámbito privado y de la seguridad social la situación es heterogénea, existiendo financiadores que lo cubren, algunos que no lo cubren y otros que requieren un copago por parte de la beneficiaria.

Así mismo, la estrategia de auto-toma demostró en población de nuestro país excelentes resultados, incrementando la adherencia y accesibilidad de población vulnerable hasta cuatro veces comparado con la toma dirigida en consultorio¹⁸. La estrategia de auto-toma cuenta con un alto grado de acuerdo de los agentes sanitarios para la adopción de la estrategia (78,7%), dado su potencial de detección y prevención del CCU, junto a los aportes que brinda al cuidado de la salud de las mujeres bajo su cobertura. Sin embargo, los agentes sanitarios encuestados en Jujuy señalaron la sobrecarga de trabajo y los problemas de articulación con el sistema formal de salud, como los principales obstáculos para ofrecer esta modalidad en el futuro¹⁹.

Por último, una evaluación económica desarrollada en nuestro país en 2018 demostró que el rastreo poblacional con VPH permitiría detectar casos y salvar vidas, al mismo tiempo que genera ahorros finales al sistema de salud²⁰.

17 Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramírez J, Paolino M, Herrero R, Campanera A. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer* 2015; 137(7):1709-1718.90

18 Silvina Arrossi, Laura Thouyaret, Rolando Herrero, Alicia Campanera, Adriana Magdaleno, Milca Cuberli, Paula Barletta, Rosa Laudi, Liliana Orellana. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *The Lancet* Vol 3 February 2015

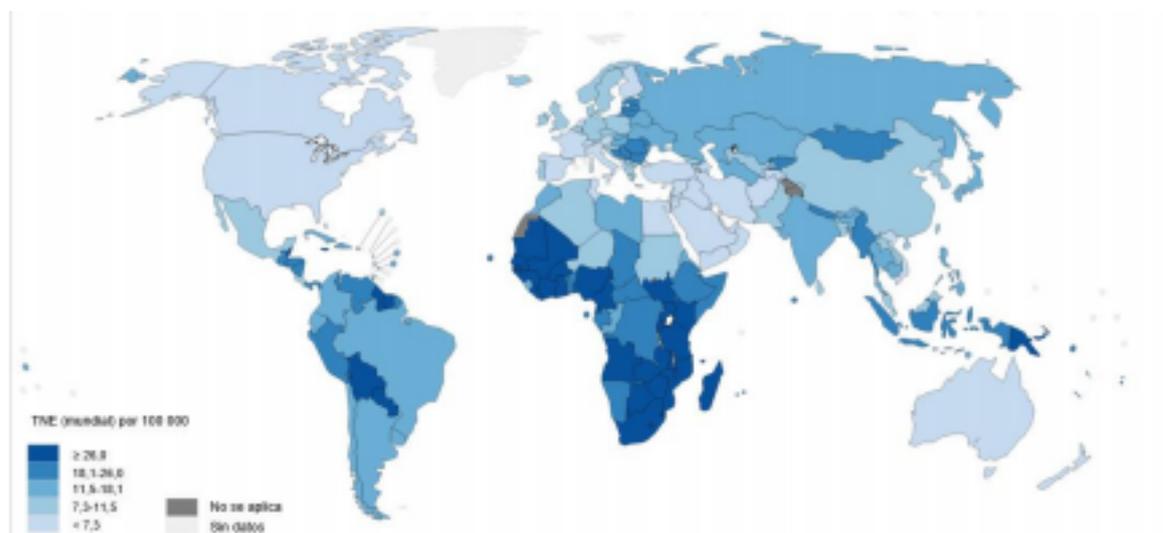
19 Mariana Curotto, Paula Barletta, Melisa Paolino, Silvina Arrossi. La perspectiva de los agentes sanitarios. sobre la incorporación programática de la autotoma del test de VPH. *Cad. Saúde Pública* 33 (4) 01 Jun 2017 <https://doi.org/10.1590/0102-311X00138515>

20 Impacto del tamizaje para cáncer cérvico uterino en mujeres de entre 30 a 64 años con cobertura pública exclusiva en argentina, en el marco de la cobertura universal de salud. Escenario con tamizaje vs. Escenario sin tamizaje. Dirección de Economía de la Salud MSAL ARGENTINA e Instituto Nacional del Cáncer. Diciembre 2018

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Según las previsiones, entre los años 2018 y 2030 el número anual de nuevos casos de CCU pasará de 570.000 a 700.000. Durante el mismo periodo, la cifra anual de muertes aumentará desde 311.000 hasta 400.000²¹. La tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino muestra el siguiente panorama mundial²¹:

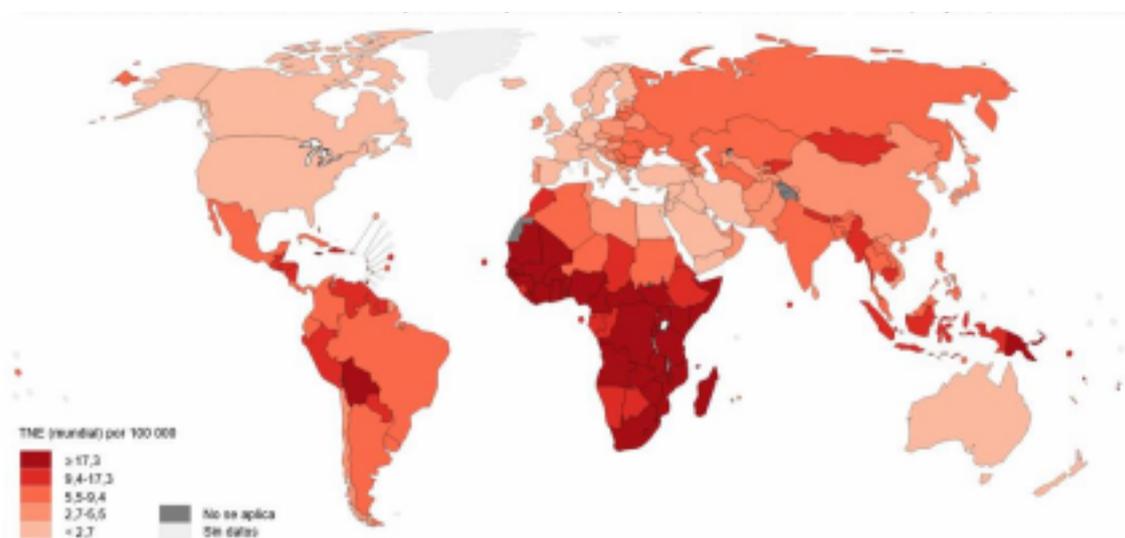
Estimación de la incidencia de cáncer de cuello uterino normalizado por edades (2018)



Fuente: CIIC GLOBOCAN 2018.

La información actualizada por Globocan permite comparar la situación de Argentina en el marco mundial. Acerca de la mortalidad, la situación se describe en el siguiente gráfico:

Estimación de la mortalidad por cáncer de cuello uterino normalizado por edades (2018)



Fuente: CIIC, GLOBOCAN 2018.

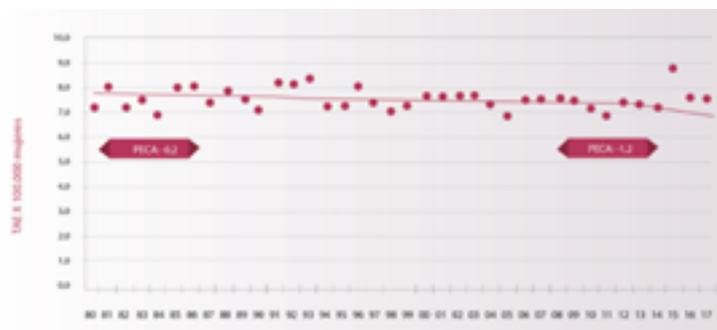
Por su parte, en Argentina se diagnostican alrededor de 4.500 casos nuevos por año y mueren 2.000 mujeres por esta enfermedad, aun cuando es una enfermedad prevenible con los conocimientos y tecnologías disponibles (Globocan, 2018; PNPCC/INC, 2018).

21 Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018 Estimates (<http://gco.iarc.fr/>).

Tendencia de mortalidad por cáncer de cuello uterino en Argentina:

En el siguiente gráfico, tomado del Instituto Nacional del Cáncer 2019²² se observa que la mortalidad por CCU en la Argentina disminuyó a lo largo del periodo 1980-2017 a una velocidad de -0,2% anual hasta el año 2013, a partir del cual la velocidad en la reducción de la mortalidad por este cáncer aumenta anualmente a -1.2%.

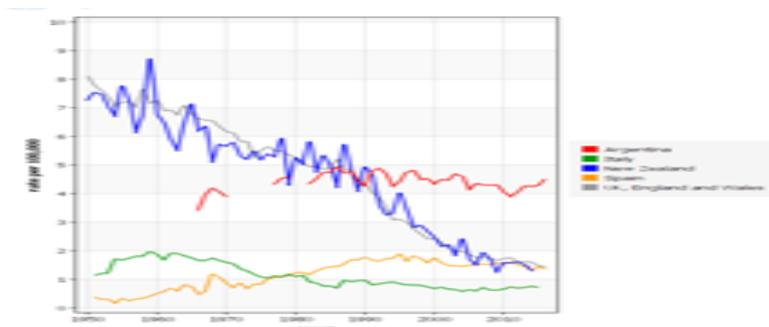
Tendencia de Mortalidad Específica por Cáncer de Cuello Uterino en Argentina. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por cada 100 mil habitantes Período 1980-2017



Fuente: INC / Estadísticas de Mortalidad Elaborado a partir de SIVER-Ca en base a datos de mortalidad de DEIS. Argentina 2019

En el siguiente gráfico puede apreciarse una comparación internacional con países referentes en el control del CCU (como Reino Unido y Nueva Zelandia), incluyendo dos países con los cuales Argentina comparte un importante componente genético y cultural como España e Italia (aunque con importantes diferencias socio-económicas y sanitarias).

Tendencia de Mortalidad Específica por CCU en Argentina, Reino Unido, Nueva Zelandia, España e Italia Tasas estandarizadas por edad según población mundial por cada 100 mil habitantes Período 1950-2016



Fuente: IARC-OMS. Mortality trends²³.

Como se observa en el gráfico comparativo, España e Italia tienen desde hace muchos años tasas de mortalidad ajustadas que son prácticamente 4 veces más bajas que las de Argentina. Por otro lado, Reino Unido y Nueva Zelandia poseían en 1950, tasas de mortalidad que prácticamente duplicaban a las de Argentina, y comenzaron una tendencia en descenso sostenida que los ha llevado actualmente a tasas similares a las de España.

22 Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas de Mortalidad de Argentina. (Internet) <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad> Último acceso 22/11/20

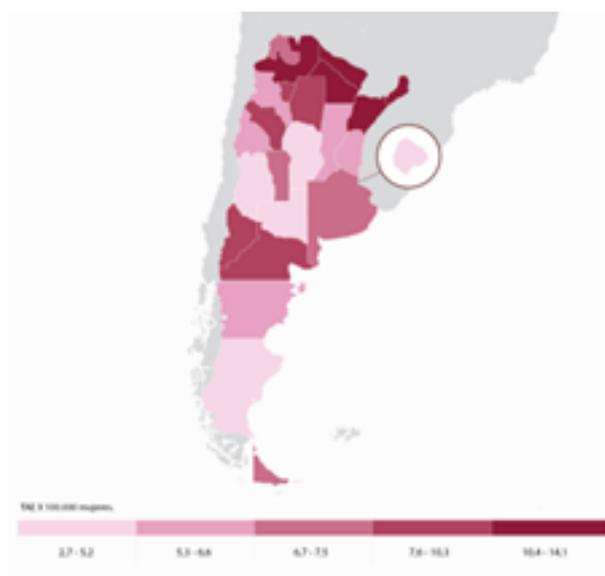
23 IARC-WHO. Mortality trends. Internet. Disponible en <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> (Último acceso 22/11/20)

La tendencia en la mortalidad provincial de CCU:

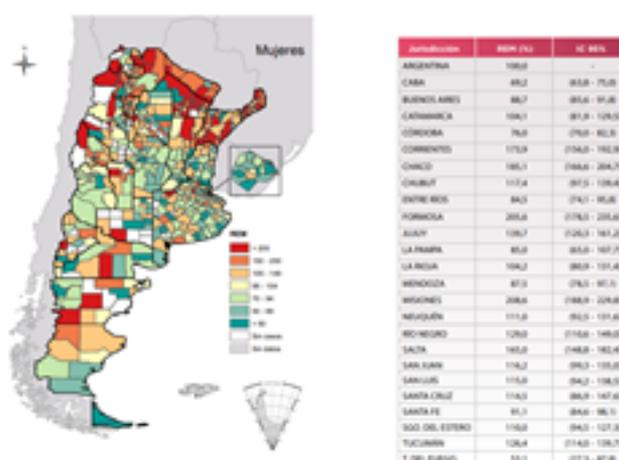
En el trienio 2014-2016, las tasas de mortalidad en las provincias de Misiones (16,9%) y Formosa (15,9%) presentaron valores que duplican la media del país (7,6% por 100.000 mujeres) y que son tres veces mayores que las tasas de las provincias que menor mortalidad poseen (La Pampa 3,4% y CABA, 4,7%).

Inequidad y mortalidad por CCU:

A nivel mundial ha sido estudiada la inequidad existente en cuanto al riesgo de fallecer por CCU. En países desarrollados es poco frecuente esta causa de muerte, reservándose en la mayoría de los pocos casos identificados a población migrante y minorías étnicas. En Argentina, se observan tasas ajustadas de mortalidad por CCU diferentes según la ubicación geográfica²⁴ con mayor mortalidad en las provincias del NEA, como se observa desde hace varios años en los Atlas de Mortalidad por Cáncer en Argentina 2011-2015, y más recientemente en los informes actualizados al 2017 del Instituto Nacional del Cáncer:



A su vez, hacia el interior de las provincias se puede apreciar una gran heterogeneidad en la tasa de mortalidad ajustada por edad (Razón Estandarizada de Mortalidad, REM), con diferentes mosaicos de mayor riesgo, coincidentes con departamentos que cuentan con peores indicadores socio-económicos. Esto puede observarse en el siguiente gráfico tomado de la misma fuente:



En la tabla se ilustran los intervalos de confianza del 95% de la REM, donde se observa por ejemplo que CABA, Buenos Aires, Entre Ríos, Córdoba, Santa Fe y Tierra del Fuego se encuentra por debajo del promedio nacional, mientras que Misiones, Corrientes, Formosa, Chaco, Salta, Tucumán, Jujuy, Rio Negro, se encuentran por encima del promedio nacional de riesgo de muerte por CCU.

24 Macías, Guillermo & Abriata, María & Limardo, Laura. (2018). Atlas de mortalidad por cáncer: Argentina, 2011-2015.

El mapa permite observar las diferencias hacia adentro de cada provincia, siempre mostrando peores resultados en los departamentos con peores indicadores socioeconómicos.

Indicadores epidemiológicos de cobertura de rastreo de CCU:

La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo es la fuente más confiable y representativa con la que se cuenta a nivel nacional y provincial para estimar la cobertura del rastreo. Dado que la misma comenzó a realizarse en 2005, las preguntas sobre rastreo de CCU son sobre la técnica de PAP. En la última ola de la encuesta (año 2018) se preguntó por la realización de PAP o VPH. El promedio nacional de 70,3% ha realizado un estudio de rastreo de CCU en los últimos años (2 años para PAP y 5 años para VPH). Como se describe en el apartado sobre Equidad, las diferencias entre provincias es muy elevada (ver más abajo).

Como se observa en la siguiente tabla, hubo un incremento en la cobertura de rastreo entre 2005 y 2009, y luego entre 2009 y 2013. Entre 2013 y 2018 la tasa se ha mantenido relativamente igual.

Cobertura de rastreo de cáncer de cuello uterino en Argentina

2005		2009		2013		2018	
Total	% (IC 95%)						
46,1	(43,3 - 49,0)	59	(56,8 - 61,1)	65,6	(63,0 - 68,0)	66	(63,7 - 68,2)

Fuente: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018

No se cuenta con datos precisos sobre cobertura efectiva con VPH a nivel nacional. El INC provee tests a diversas provincias y jurisdicciones, estimándose una cobertura al 33% de las mujeres. Este dato probablemente sea mucho menor, dado que asume que todas las mujeres que habitan en jurisdicciones que reciben tests de VPH por el Programa del INC, efectivamente acceden a hacerlo.

Acerca del porcentaje de positividad de los tests de VPH:

Conocer la prevalencia de tests positivos para VPH en la población es una información fundamental para la planificación de los recursos necesarios para los programas sanitarios (tanto sea para la estrategia de toma dirigida como la auto-toma). En estudios de Argentina y otros países de Latinoamérica, la positividad para la prueba de HPV que correspondió a los tipos virales de alto riesgo fue de 12% a 12,5% de los casos, siendo similar a los resultados encontrados con el mismo método y los mismos grupos etarios dentro del trabajo multicéntrico de investigación de otras regiones de Latinoamérica, según datos preliminares del proyecto ESTAMPA IARC-OMS²⁵. Utilizando el mismo test de VPH, Arrossi y colaboradores encontraron en Jujuy (Argentina) un porcentaje de positividad de 12% en mujeres mayores de 30 años, tanto cuando se realizó mediante auto-toma o como con la muestra extraída por un clínico²⁶.

Información epidemiológica sobre potenciales beneficiarias de la tecnología:

Las proyecciones intercensales del INDEC arrojan para el año 2020 un total de 9.457.976 mujeres entre 30 y 64 años. Este número debería contar con el estudio de VPH realizado cada 5 años. Además, las mujeres con resultados positivos para VPH serían entonces un 12% de estas, lo que representa 1.134.957,12 mujeres, que según los resultados del PAP, tendrán indicación de repetir el VPH a los 18 meses (en caso de tener VPH positivo y PAP normal). El INC realizó en su última licitación pública internacional la compra de 151.564 determinaciones de VPH y 189.455 colectores de DNA para cubrir las necesidades del 2° semestre 2019 y el primer semestre de 2020.

25 Guillermo Rodríguez y col. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. Rev Méd Urug 2019; 35(4):267-280. doi: 10.29193/RMU.35.4.3 (internet). Disponible en <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v35n4/1688-0390-rmu-35-04-52.pdf>

26 Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. Lancet Glob Health 2015; 3(2):e85-94.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Desde el descubrimiento de la relación entre la infección persistente del VPH y el desarrollo de CCU se han desarrollado y aprobado numerosas pruebas diagnósticas que permiten la detección del virus en células del cérvix e incluso identificando en muchos casos qué genotipo está involucrado.

La detección de VPH para programas de screening puede realizarse mediante 3 tipos de pruebas:

1. **Pruebas directas**, mediante captura de híbridos que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR) sin realizar amplificación previa del ADN
2. **Amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación**, amplifican un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias del mismo tanto de manera convencional como en tiempo real. Las pruebas de genotipificación permiten identificar los tipos virales de manera específica (usualmente el VPH 16 y 18)
3. **Detección de ARNm**, identifican la expresión de los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH.

Pruebas Directas / Captura de Híbridos 2

La prueba de Captura de Híbridos 2 (CH2) es la prueba más antigua utilizada en tamizaje, en la cual se identifican híbridos ADN con sondas de ARN. Permite la detección de genoma viral por medio de la utilización de un cóctel de sondas para los 13 VPH-AR.

La toma de la muestra se realiza mediante un cepillo que se introduce en el canal endocervical, que luego se coloca en el tubo que acompaña la prueba de CH2, la cual contiene el medio para su transporte al laboratorio donde las células cervicales se someten a una solución alcalina desnaturalizante que expone el material genético. Posteriormente, mediante el uso de un cóctel de sondas de ARN (correspondientes a los 13 tipos de VPH-AR 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), se produce, en presencia de cualquiera de estos virus, la formación de un híbrido ADN viral-ARN. La hibridación se identifica mediante anticuerpos específicos y una solución quimio-luminiscente que produce una emisión de luz cuando hay presencia de híbridos. Para el revelado de los híbridos, se requiere de un luminómetro. La lectura final de la señal de quimioluminiscencia permite reportar la prueba como **positiva** cuando hay emisión de luz o **negativa** cuando no la hay. Esta prueba no está diseñada para dar resultados cuantitativos ni identificar qué genotipo es el implicado en la infección.

Entre las ventajas de esta prueba se encuentran la alta sensibilidad (90-97.5%) y el alto valor predictivo negativo, mientras que las desventajas son su especificidad limitada (84%) y que puede presentar reacciones cruzadas con sondas de bajo riesgo.

Dentro de este grupo existen dos tecnologías comercializadas en Argentina: **Qiagen y CareHPV**, con diferencias en cuanto a la velocidad del procesamiento y la cantidad de muestras.

Amplificación +/- genotipificación

La amplificación de genes mediante PCR permite obtener millones de copias a partir de un fragmento de ADN particular. Se han diseñado diferentes conjuntos de primers o cebos, que en su mayoría han sido dirigidos hacia la región L1 y que permiten diferenciar, mediante sondas específicas, los tipos más frecuentes de VPH de alto, intermedio y bajo riesgo efectuando una hibridación en placa de los productos biotinilados previamente amplificados por PCR. Esta técnica es muy sensible, con un nivel de detección hasta de una copia viral. Sin embargo, debido a su alta sensibilidad, este método es muy susceptible a contaminación. En la actualidad existen, además de las PCR genéricas, aquellas tipo-específicas que reportan algunos tipos virales y las PCR múltiples que identifican varios fragmentos del genoma. Entre las pruebas se encuentran, entre otras, **GP5+/ GP6+, Cervista, Cobas, Abbott y GeneXpert**.

Detección de ARNm E6/E7

El proceso carcinogénico es regulado por las oncoproteínas E6 y E7 del VPH y, por lo tanto, la expresión excesiva de estos genes es un marcador de riesgo para cáncer de cuello uterino. Se ha postulado que la detección de la expresión de oncogenes E6/E7 podría ser más específica y predecir mejor el riesgo de cáncer que la prueba ADN-VPH. Existen al menos dos métodos que usan la detección del ARN, la prueba APTIMA de ARNm E6/ E7 (**Gen-Probe**), que detecta 13 tipos de VPH-AR y el VPH 66, y la prueba PreTect HPV-Proofer (**NorChip**), que detecta el ARN de los tipos de VPH 16, 18, 31, 33 y 45.

En Argentina existen diferentes tecnologías para test de VPH, detalladas en la siguiente tabla de características básicas para cada test aprobado por ANMAT:

Test para detección de HPV comercializados en Argentina

Nombre Comercial	Laboratorio productor	Tipo de prueba	Tipos de HPV detectado	Formato de resultado
Care HPV System	TECNOLAB S.A.	Captura de híbridos de ácido nucleico con amplificación de señales que utiliza detección quimioluminiscente en microplacas.	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.	Cualitativo. (Positivo o negativo)
GenoFlow HPV Array test	BIOARS S.A.	El ADN del HPV se amplifica mediante PCR y luego hibridación rápida	HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81,82 y 84 y Sonda universal	Positivo o negativo para cada uno de los genotipos de HPV
GenoFlow HPV-HR	BIOARS S.A.	El ADN del HPV se amplifica mediante PCR y luego hibridación rápida.	HPV 16, 18 y tres grupos de alto riesgo: HR1: 31, 33, 45, 52 y 58 HR2: 53, 59, 66 y 68 HR3: 35, 39, 51 y 56	Positivo o negativo del HPV 16, del HPV 18 y positivo o negativo de cada uno de los 3 grupos de alto riesgo
HPV Direct Flow CHIP (Automático o semiautomático)	BIOSYSTEMS S.A.	El ADN del HPV se amplifica mediante PCR seguida de hibridación en fase reversa	HPV alto Riesgo: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66,68, 63 y 82 HPV Bajo Riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 84 y 89	Positivo o negativo para cada genotipo de HPV
ORANGE G3 PCR HPV	ORANGE SOLUTIONS S.R.L.	No hay datos	No hay datos	No hay datos
CLART® HPV2	BIOMEIREUX ARGENTINA S.A.	Amplificación de genoma viral con PCR e hibridación con sondas específicas	HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 8, 82, 83, 84, 85 y 89	Positivo o negativo para cada genotipo de HPV
NucliSens Easy Q HPV 1.1	BIOMEIREUX ARGENTINA S.A.	Amplificación y detección de ácido nucleico en tiempo real para la determinación cualitativa de ARNm de los genes E6/E7	HPV 16, 18, 31, 33 y 45	Positivo o negativo para los 5 genotipos de HPV

Nombre Comercial	Laboratorio productor	Tipo de prueba	Tipos de HPV detectado	Formato de resultado
Abbott RealTime HR HPV	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.	Amplificación por PCR y señalización por medio de sondas fluorescentes para los genotipos específicos HPV 16, HPV 18 y otro HPV no 16/18	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68	Positivo o negativo de HPV 16, HPV 18 y "Otro HPV de alto riesgo"
Xpert® HPV	ROCHEM BIO CARE ARGENTINA S.A.	E6/E7 amplificación múltiplex de ADN diana mediante PCR en tiempo real	HPV 16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68	Positivo o negativo de HPV 16, HPV 18/45 y combinado del resto de los 11 genotipos.
COBAS 4800	PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.	Amplificación de ADN mediante PCR e hibridación de ácidos nucleicos	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Positivo o negativo para HPV 16, HPV 18 y combinado del resto de los 12 genotipos.
BD HPV Onclarity Assay	BECTON DICKINSON ARGENTINA S.R.L.	E6/E7 amplificación por PCR en tiempo real y señalización por medio de sondas fluorescentes	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68,	Positivo o negativo para cada tipo de HPV y para HPV de Alto riesgo combinado
INNO-Lipa HPV Genotyping Extra II	TECNOLAB S.A.	Amplificación por PCR. Hibridación reversa	HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 82	Positivo o negativo para cada tipo de HPV
Digene® 11C2 High-Risk HPV DNA Test	TECNOLAB S.A.	Hibridación de Ácidos nucleicos con amplificación y detección por quimioluminiscencia	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68	Cualitativo. (Positivo o negativo)
PapilloCheck®	NIPRO MEDICAL CORPORATION	PCR e hibridación con micromatrices	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44 y 55	Positivo o negativo para cada tipo de HPV

FUENTE: <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=hpv&sa=Buscar>

Las últimas dos licitaciones públicas realizadas por el INC fueron ganadas por la marca Qiagen. La técnica está validada para auto-toma, se basa en metodología de Captura de híbridos, informa los resultados como +/-, y discrimina 13 serotipos virales de VPH de alto riesgo.

La empresa Roche solicitó en su momento la evaluación para incorporar su tecnología, cuyo nombre comercial es test Cobas®4800 HPV). Así mismo, su sistema Cobas® 4800 incorpora tecnología para la prevención de contaminación, velocidad, facilidad de manejo y robusta confiabilidad. La prueba informa cuatro posibles resultados: (-) / VPH 16 / VPH18 / otros VPH de alto riesgo. Discrimina 13 serotipos virales de VPH de alto riesgo, y además tipifica al 16 y 18 por PCR. Está validado para auto-toma, requiriendo para ello un dispositivo en seco.

Además de las dos citadas existen otras marcas y modelos disponibles en Argentina para realizar test de VPH.

En resumen genérico, las diferentes marcas y modelos se pueden diferenciar del siguiente modo:

- Cobas 4800 HPV, Cobas 6800 HPV y Abbott HPV test: detectan HPV 16 y 18 individualmente y un pool de 12 otros HPV
- BD Onclarity HPV: detecta 6 tipos de HPV individualmente (16, 18, 31, 45, 51, and 52) y 8 tipos en grupos (HPV 33/58, HPV 56/59/66, y HPV 35/39/68).
- Xpert HPV: detecta HPV16 individualmente y los otros 13 tipos de HPV en cuatro grupos (HPV18/45; HPV31/33/35/ 52/58; HPV51/59; and HPV39/56/66/68).
- Anyplex II HPV HR: detecta individualmente entre cada uno de los 14 tipos de HPV oncogénicos.

Aprobación de marcas y modelos en otros países:

Con relación a la adopción de los distintos sistemas de salud de los test podemos decir que el Reino Unido tiene aprobados para su uso los siguientes métodos²⁷: Roche Cobas 4800, Qiagen High Risk HPV HC2, Abbott Real Time HPV High Risk, Cepheid Xpert HPV Test, BD Oncoclarity, Hologic Aptima HPV test.

Desde 2001, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha aprobado 5 modalidades de prueba para la detección del VPH en muestras citológicas: prueba de ADN de HPV de captura híbrida 2 de Qiagen (Hilden, Alemania, 2001), prueba de VPH de alta frecuencia Cervista de Hologic (Marlborough , Massachusetts, 2009), prueba Cobas 4800 HPV de Roche (Basilea, Suiza, 2011), la prueba Aptima HPV de Gen Probe (San Diego, California, 2011, comprada por Hologic en 2012) y la prueba BD Onclarity HPV de Becton Dickinson (Franklin Lakes, Nueva Jersey, 2018). Existen ciertos avances y controversias sobre las estrategias de aplicación de estos métodos²⁸.

27 Gobierno del Reino Unido. (Internet). Disponible en <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-acceptable-hpv-tests/cervical-screening-acceptable-hpv-tests> (ultimo acceso 13/11/20)

28 Zalazar K y cols. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. Journal of the American Society of Cytopathology Volume 8, Issue 5, pag 284-292, Oct 2019).

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe será evaluar entre sí las distintas tecnologías para test de VPH disponibles en nuestro país, utilizadas en estrategias de detección precoz de CCU. Se analizarán diferencias en eficacia, seguridad, conveniencia y costos para el sistema de salud de Argentina.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿El tamizaje poblacional basado en test de VPH es superior en eficacia y seguridad al tamizaje poblacional basado en Papanicolaou?
2. ¿Existen diferencias en efectividad diagnóstica entre las distintas marcas y modelos de test para VPH disponibles en Argentina?
3. ¿Existen diferencias en seguridad entre las distintas marcas y modelos de test para VPH disponibles en Argentina?
4. ¿Existen diferencias en cuanto al impacto organizacional de incorporar distintas marcas y modelos de test para VPH disponibles en Argentina?
5. ¿Cuál es la marca y modelo de test de VPH más conveniente para recomendar su incorporación desde el punto de vista económico?
6. ¿Cuál es el impacto presupuestario de ampliar la cobertura con test de VPH para el total de la población beneficiaria?
7. ¿Cuál es el potencial impacto en la equidad de la incorporación del test de VPH para la totalidad de las potenciales beneficiarias?

Acerca de la elección del comparador:

Las tres posibles elecciones de comparador para este problema de salud y esta tecnología son:

- los tests de VPH
- el test de PAP
- la no realización de rastreo

En este informe sobre test de VPH las preguntas 1, 6 y 7 utilizan como comparador al test de Papanicolaou (PAP), mientras que las preguntas 2, 3, 4 y 5 utilizan como comparador los diferentes modelos y tipos de test de VPH entre sí. Se explican a continuación los motivos.

El equipo redactor no consideró adecuado utilizar como comparador la no intervención, dado que en la última edición de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018, un 70,3% de las mujeres adultas argentinas encuestadas refiere haber tenido un estudio de rastreo para cáncer de cuello uterino (PAP en los últimos dos años o VPH en los últimos 5 años)²⁸.

28 Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Libro digital, PDF Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-950-896-554-7

Por otro parte, inicialmente no consideró adecuado utilizar como comparador el test de Papanicolaou, por los siguientes motivos:

- La evidencia a priori en favor del test de VPH es muy contundente en favor de su superioridad
- La recomendación de OMS y del INC de Argentina es fuerte en favor de este tipo de test²⁹
- La decisión de política sanitaria ya fue tomada hace casi 10 años en Argentina, incorporándose el test de VPH desde 2011 a cargo de salud pública de nuestro país, sumando progresivamente nuevas jurisdicciones cubiertas.
- Una evaluación económica del Ministerio de Salud de la Nación demostró que el test de VPH comparado con el test de PAP salva más vidas y termina siendo costo-ahorrativo.²⁰

Sin embargo, se decidió incluir la pregunta 1 para confirmar que la decisión de política sanitaria ya tomada se encuentre respaldada por evidencia científica sólida. Por tales motivos la pregunta 1 utiliza como comparador del test de VPH al test de PAP, y las preguntas subsiguientes comparan a los distintos tipos de test de VPH entre sí.

Finalmente, para el análisis de impacto presupuestario (Pregunta 6) y para el impacto en la equidad (pregunta 7) se seleccionó como comparador el test de PAP ya que es el que estadísticamente reciben la mayoría de las mujeres de nuestro país en la actualidad.

29 Organización Panamericana de la Salud. "Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud." (2016).

Pregunta 1, 6, 7:

Población	Mujeres de 30 a 64 años
Intervención	Test de VPH (toma dirigida y autotoma) c/5 años en tamizaje cáncer cervical
Comparador *	Test de PAP c/1-2 años en tamizaje de cáncer cervical
Desenlaces	Eficacia: desempeño diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valor predictivo, etc), tasa de cáncer cervical, mortalidad por cáncer cervical. Impacto presupuestario: Impacto de ampliar la cobertura para la totalidad de las potenciales beneficiarias Equidad: Impacto en la equidad de la incorporación para el total de las potenciales beneficiarias de la tecnología
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

Preguntas 2, 3, 4, 5:

Población	Mujeres de 30 a 64 años
Intervención	Test de VPH (toma dirigida y autotoma) c/5 años en tamizaje cáncer cervical
Comparador *	Otros métodos de rastreo basados en test de VPH (toma dirigida y autotoma) c/5 años en tamizaje cáncer cervical
Desenlaces	Eficacia: desempeño diagnóstico (sensibilidad, especificidad), tasa de CCU, etc. Seguridad: eventos adversos graves asociados al método. Impacto organizacional: según factibilidad de realizar auto-toma, sencillez del método en sus distintas etapas (pre-analítica-analítica) Conveniencia económica: de tener resultados de eficacia comparables entre alternativas disponibles, estudios de costo-minimización
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

PREGUNTAS DE COBERTURA:

¿Cómo es la cobertura en salud para esta tecnología en otros países y sistemas de salud?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó la búsqueda bibliográfica de manera independiente por distintos investigadores. Se revisaron bases de datos y buscadores: MEDLINE, LILACS, Cochrane, Universidad de York, HTAi, OMS, Tripdatabase, Google académico, agencias de ETS, agencias reguladoras de alimentos y medicamentos, repositorios de guías de práctica clínica y productores de guías como OMS-OPS, Ministerio de Salud de la República Argentina, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, American College of Obstetricians and Gynecologist y Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada. Se realizó una búsqueda de informes en el repositorio BRISA de la OPS-RedETSA y en el repositorio de RedArets, así como otras agencias de ETS de nuestro país y del mundo. Se solicitó a través de las autoridades de CONETEC a todos los productores y vendedores de marcas y modelos de test de VPH disponibles en Argentina que acerquen evidencias sobre eficacia, seguridad y conveniencia de sus marcas y modelos.

Se incluyeron textos en inglés, francés, español, catalán o portugués con acceso a texto completo, se restringió la búsqueda a publicaciones desde el 2015 hasta Noviembre 2020 ya que el manual publicado 2016 por OPS²³ donde se comparan y describen minuciosamente los test de diagnósticos para VPH se considera respaldo necesario y confiable hasta esa fecha.

Se excluyeron textos en otro idioma y sin acceso a texto completo. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios controlados randomizados (ECR), estudios observacionales sobre seguridad, ETS, guías de práctica clínica e informes de seguridad. La calidad de los estudios fue evaluada con las herramientas PRISMA, CASPE, GRADE y AGREE según el tipo de diseño. La búsqueda se realizó hasta septiembre de 2020.

Se utilizaron en forma aislada o combinada los siguientes términos: *"Human Papillomavirus DNA Tests", "HPV", "Diagnostic Tests, Routine", "Sensitivity", "DNA probe HPV", "DNA HPV test", "cervix neoplasm", "Uterine cervical cancer", "Screening", "Papillomavirus Infections", "Early Detection of Cancer"*.

Para la pregunta 1, 6 y 7 se agregaron los términos *"Papanicolaou Test"*.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Con respecto a la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizaron los criterios de la metodología GRADE³⁰.

Metodología sobre políticas de cobertura:

Se buscó la cobertura en el PMO, y se consultó al INC sobre las provincias y jurisdicciones donde reciben tests de VPH para salud pública. Sobre las políticas de cobertura en otros países, se realizó una búsqueda bibliográfica en los sitios de gobierno y ministerios de salud de países de la región, así como países desarrollados de referencia. Se relevaron las coberturas de los sistemas de salud en Reino Unido, Canadá, España, Alemania, Francia y Nueva Zelandia.

Para complementar esta estrategia de búsqueda, se realizó una encuesta voluntaria que se envió a referentes del área de ETS que se desempeñan en los Ministerios de Salud de países de la región. A 30 potenciales encuestados se les realizaron las siguientes preguntas (luego de una presentación e introducción sobre los objetivos y alcances del informe):

1. ¿En su país se cubre el test de VPH para prevención de CCU en mujeres de 30-64 años?
2. Si es así, ¿el acceso es gratuito o la paciente debe realizar algún tipo de gasto de bolsillo o copago?

3. Si el sistema de salud es fragmentado se agradecería brindar información sobre las preguntas 1 y 2 tanto para salud pública, la seguridad social y el sector privado
4. En caso que se esté utilizando, mencionar cuál es la marca y modelo de test de VPH para la Salud Pública
5. Si en el país se han desarrollado Guías de Práctica Clínica o Informes de ETS sobre este tema, se solicita el enlace a la página o el documento.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

En primer término, y considerando las similitudes de eficacia encontradas entre los distintos tests VPH, se realizó un estudio de costo-minimización entre las marcas y modelos cuyos distribuidores enviaron los precios actualizados. Los precios fueron solicitados a través de las autoridades de CONETEC a todos los productores y vendedores de marcas y modelos de test de VPH disponibles en Argentina. A tal fin, se elevó a las autoridades de CONETEC un listado de preguntas para cada proveedor/distribuidor de las marcas y modelos de tests de VPH comercializadas en Argentina. Entre otras preguntas, se solicitaba información actualizada sobre el precio incluyendo el valor IVA y los gastos de aduana por cada mujer tamizada. Los precios obtenidos fueron llevados al precio en dólares al día de la recepción de la respuesta.

Se compararon esos precios entre las marcas con información disponible y se utilizó el precio más bajo para la estimación del análisis de impacto presupuestario (AIP), donde el comparador fue el test de PAP. El mismo se llevó a cabo tomando la perspectiva del sistema de salud argentino en términos globales, con horizonte temporal a 5 años comparando la inclusión directa del test de VPH como estrategia primaria de detección de CCU versus estrategias sólo basadas en screening 1° mediante PAP.

Sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos), en relación al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias> - Enero 2021).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación de 0,015% en el gasto total en salud³⁸⁻⁴⁰. Como valores adicionales derivados para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA agosto 2020).

RESULTADOS

Pregunta 1:

Búsqueda bibliográfica sobre eficacia entre PAP y test de VPH

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos
TRIP DATA BASE/ EXCELENCIA CLINICA	HPV diagnostic test sensitivity Clinical trials .Revisiones sistemáticas	115	10
COCHRANE DATABASE	HPV diagnosis test.DNA probe HPV test	1	1
PUBMED	Papanicolaou Test [MeSH] AND Human Papillomavirus DNA Tests [MeSH] //(DNA Probes, HPV[MeSH] OR Human Papilloma Virus DNA Probes[tiab] OR Papilloma Virus DNA Probes[tiab] OR HPV DNA Probes[tiab] OR Probes, HPV DNA[tiab]) AND (Uterine Cervical Neoplasms[MeSH] OR Cervical Neoplasm*[tiab] OR Neoplasm, Uterine Cervical[tiab] OR Neoplasms, Cervi*[tiab] OR Cervix Neoplasm*[tiab] OR Cancer of the Uterine Cervix[tiab] OR Cancer of Cervix[tiab] OR Cervical Cancer[tiab] OR Uterine Cervical Cancer*[tiab] OR Cancer, Uterine Cervical[tiab] OR Cervical Cancer*[tiab] OR Cervix Cancer[tiab] OR Cancer, Cervix[tiab])	102 40 review 325 clinical trials	2 16 en total 5 rev sist dentro de ellos
LILACS	Humanos , Femenino , Neoplasias del Cuello Uterino/ diagnóstico , Neoplasias del Cuello Uterino/prevención & control , Tamizaje Masivo/métodos , Infecciones por Papillomavirus/diagnóstico , Prueba de PAP	2	1
CRD	HPV test	5	0
INAHTA	HPV diagnosis test	1	0
CADHT	HPV diagnosis test	1	1
IQWIG	HPV diagnosis test	1	1
OMS-OPS	HPV diagnosis test; Cervical cancer screening	8	4

Pregunta 2:

Búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad entre tests de VPH

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos
TRIP DATA BASE / EXCELENCIA CLINICA	HPV diagnostic test sensitivity Clinical trials. Revisiones sistemáticas	115	10
COCHRANE DATA BASE	HPV diagnosis test.DNA probe HPV test	1	1
LILACS	Humanos , Femenino , Neoplasias del Cuello Uterino/diagnóstico , Neoplasias del Cuello Uterino/prevención & control , Tamizaje Masivo/métodos , Infecciones por Papillomavirus/diagnóstico , Prueba de Papanicolaou	2	1
PUBMED	(DNA Probes, HPV[MeSH] OR Human Papilloma Virus DNA Probes[tiab] OR Papilloma Virus DNA Probes[tiab] OR HPV DNA Probes[tiab] OR Probes, HPV DNA[tiab]) AND (Uterine Cervical Neoplasms[MeSH] OR Cervical Neoplasm*[tiab] OR Neoplasm, Uterine Cervical[tiab] OR Neoplasms, Cervi*[tiab] OR Cervix Neoplasm*[tiab] OR Cancer of the Uterine Cervix[tiab] OR Cancer of Cervix[tiab] OR Cervical Cancer[tiab] OR Uterine Cervical Cancer*[tiab] OR Cancer, Uterine Cervical[tiab] OR Cervical Cancer*[tiab] OR Cervix Cancer[tiab] OR Cancer, Cervix[tiab])	40 review 325 clinical trials	16 en total 5 rev sist dentro de ellos
CRD	HPV test	5	0
INAHTA	HPV diagnosis test	1	0
CADHT	HPV diagnosis test	1	1
IQWIG	HPV diagnosis test	1	1
OMS-OPS	HPV diagnosis test; Cervical cancer screening	8	4

EVIDENCIA CLÍNICA

Síntesis de la evidencia sobre eficacia de VPH vs PAP y entre tests de VPH (preguntas 1 – 2 – 3):

Entre el 2015 y el 2018 se identificaron 3 revisiones sistemáticas que estudiaban los rendimientos diagnósticos de los test de HPV (Arbyn en 2015, y Cochrane³¹ y le Thurah en 2018).

Arbyn y cols. en 2015 revisaron los test existentes para ver cuáles de ellos podrían considerarse clínicamente validados para el screening primario para CCU. En tal sentido, utilizaron los criterios de Meijner (2009) como el gold standard, aplicables al HC2 y el GP5+/6+ PCR-EIA.

Estos dos ensayos se consideran los más validados, aunque en el mercado desde la última década existen unos 125 test y 80 variantes de estos dos test de referencia. Un comité internacional estableció en 2009 que los test existentes deberían ser equivalentes a los tests referidos. El estudio concluye que los tests equivalentes a HC2 y GP5+GP6+PCR EIA cumpliendo los criterios de validación para su uso como rastreo primario de CCU son AbottRT, Cobas4800, Oncoclarity, PapilloCheck, Aptima. Sugiere además que conviene en unos años hacer una nueva revisión sobre la temática.

En 2018 en Cochrane se publicó una revisión sistemática de estudios de corte transversal (los dos test DNA y Citología contra el gold standard = colposcopia e histología) para evaluar la exactitud del test de VPH en la detección de una lesión histológica de CIN2 + en el cuello uterino utilizable en el screening primario con VPH vs la citología convencional. El objetivo secundario de la revisión fue determinar la exactitud para cada test para un determinado umbral y la de cada test en particular. Los test evaluados fueron los siguientes: HC2 (= 27 estudios), PCR (= 10 estudios), Cobas (= 2 estudios), Care HPV (= 2 estudios), Aptima (= 4 estudios) y Nasba E6 E7 (= 1 estudio) y Sniper DNA (= 1 estudio). El metanálisis fue restringido a 13 estudios que consideraron mujeres de 30 años o más. La sensibilidad de los test evaluados fue alta en un rango de 75 a 100% y una especificidad de 65 a 89%, encontrándose un rendimiento casi idéntico para todos los test evaluados en la revisión.

Acerca de la performance diagnóstica de los tipos de tests, la revisión Cochrane concluye que la sensibilidad relativa de HC2 versus PAP para CIN 2+ fue 1,52 (IC del 95%: 1,24 a 1,86) y la especificidad relativa 0,94 (IC del 95%: 0,92 a 0,96), y frente a citología en base líquida para CIN 2+ fue 1,18 (IC del 95%: 1,10 a 1,26) y la especificidad relativa 0,96 (IC del 95%: 0,95 a 0,97). La sensibilidad relativa de HC2 versus PAP para CIN 3+ fue 1,46 (IC del 95%: 1,12 a 1,91) y la especificidad relativa 0,95 (IC del 95%: 0,93 a 0,97). La sensibilidad relativa de HC2 versus citología en base líquida para CIN 3+ fue 1,17 (IC del 95%: 1,07 a 1,28) y la especificidad relativa 0,96 (IC del 95%: 0,95 a 0,97). La conclusión es que "si bien es menos probable que las pruebas de VPH pierdan casos de CIN 2+ y CIN 3+, estas pruebas conducen a más estudios o pruebas innecesarias. Sin embargo, una prueba de VPH negativa es más tranquilizadora que una prueba citológica negativa, ya que la prueba citológica tiene una mayor probabilidad de ser falsamente negativa, lo que podría provocar retrasos en la recepción del tratamiento adecuado. Se necesita evidencia de estudios longitudinales prospectivos para establecer las implicaciones clínicas relativas de estas pruebas".

En la revisión de le Thurah del 2018 se reitera que los más usados son captura híbrida 2 (HC2) y PCR GP5 y 6. Estos están validados por dos grandes estudios controlados de buena calidad y una cohorte de 8 años de seguimiento que muestran que las mujeres negativas con estos test tienen bajísimo riesgo de desarrollar CIN2 o CIN3. Hoy estos test tienen más de 100 competidores y por esta razón los nuevos test deben ser validados comparándose con los dos de referencia, dado que cumplen con las pruebas de evaluación internacional.

Los test comparados en el estudio vs HC2 fueron Cervista, Aptima, Cobas, Papilocheck, Xpert, Abott Real Time. Se incluyeron 16 estudios. En total hubo 22 comparaciones de los distintos test con HC2 (hubo muchos estudios que comparaban otros tests entre sí): sólo en 4 de las 22 comparaciones hubo un coeficiente K de correlación moderado, mientras que en las restantes el coeficiente sugiere una concordancia "sustancial"; la concordancia varió entre 48 y 68. Es importante señalar que se evaluó la correlación diagnóstica entre los distintos test, no el rendimiento diagnóstico.

Por último, Cuzcik y cols realizaron una revisión sobre los estudios diagnósticos para HPV y encontraron los resultados de la siguiente tabla: puede apreciarse que los intervalos de confianza se solapan entre las distintas marcas y modelos, lo que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

31 Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.

Sensibilidad, Especificidad y Valor Predictivo Positivo (VPP) de diferentes pruebas

Test	Sensibilidad (IC 95%) CIN3	Especificidad (IC 95%) CIN2	VPP (IC 95%) CIN3
BD HPV	100.0 (82.4–100.0)	84.3 (83.3–85.2)	2.0 (1.2–3.0)
Roche Cobas	100.0 (82.4–100.0)	84.5 (83.6–85.4)	2.0 (1.2–3.1)
Qiagen Hybrid Capture 2	100.0 (82.4–100.0)	85.4 (84.5–86.3)	2.1 (1.3–3.3)
Abbott RealTime High Risk HPV	94.7 (74.0–99.9)	87.2 (86.3–88.0)	2.2 (1.3–3.5)
Gen-Probe APTIMA	100.0 (82.4–100.0)	90.2 (89.5–91.0)	3.1 (1.9–4.7)
NorChip PreTect HPV-Proofer	68.8 (41.3–89.0)	95.2 (94.7–95.8)	3.7 (1.9–6.5)

Fuente: Adaptado de Cuzick J et al. 2013³²

Guías y evaluaciones de tecnologías sanitarias de otros países:

Guías de práctica clínica

La OMS cuenta con diferentes guías que recomiendan el uso del test de VPH como base para los programas de prevención de cáncer de cuello uterino, de acuerdo a la disponibilidad de recursos^{33 34}.

Las GPC de Nueva Zelanda del 2017 plantearon el reemplazo de la citología PAP sola por el uso combinado del test de VPH junto al PAP en la población blanco a partir de 2019³⁵.

En nuestro país, el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC), tiene como objetivo principal contribuir a la reducción de la incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Para ello trabaja en articulación con los programas provinciales y los servicios de salud locales fortaleciendo las acciones destinadas a la prevención del cáncer de cuello de útero en las provincias. Contempla la prevención primaria a través de la vacuna contra el VPH, y la prevención secundaria, basada en el tamizaje de mujeres (con PAP o test de VPH). Dentro de sus instrumentos de aplicación ha desarrollado un documento de Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del CCU en el marco de la incorporación de la prueba de VPH, que sin ser una guía de práctica clínica con revisión sistemática de la evidencia, ofrece un marco operativo ágil y completo con base científica para su implementación y consulta.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS completa de Canadá encontró que las pruebas de VPH son mejores para detectar precursores del cáncer que la citología, pero son menos eficaces identificando a aquellos que pueden no tener cáncer a pesar de tener test de VPH positivo. Realizar el rastreo con las pruebas de VPH también se asocia con mayor derivación a colposcopia en comparación con la citología. Aun considerando esta situación, la revisión de CADTH encontró que cambiar la prueba primaria de PAP por las pruebas de VPH disminuye la frecuencia de screening y con esto disminuye los costos, con daños limitados. El cribado implica equilibrar los beneficios de la detección de enfermedades con los daños y las cargas de la detección, incluidos los resultados falsos positivos y el potencial sobrediagnóstico. El informe concluye que la migración hacia la prueba primaria del VPH sería un gran cambio operativo y cultural para los médicos, pacientes y laboratorios. Su implementación exitosa requeriría de adecuada planificación, financiación y coordinación³⁶.

32 J Cuzick et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. British Journal of Cancer (2013) 108, 908–913 | doi: 10.1038/bjc.2013.22 908

33 WHO. Introducing and scaling up testing for human papillomavirus as part of a comprehensive programme for prevention and control of cervical cancer: a step-by-step guide. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

34 WHO. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed. World Health Organization 2014. ISBN 978 92 4 154895 3

35 Guidelines For The Management Of Genital, Anal And Throat Hpv Infection In New Zealand. Guidelines For The Management Of Genital, Anal And Throat Hpv Infection In New Zealand 9th Edition - 2017 9th Edition - 2017 <https://www.nzshs.org/docman/guidelines/management-of-sexual-health-conditions/genital-warts/309-nz-hpv-project-guidelines-for-the-management-of-genital-anal-and-throat-hpv-infection-in-new-zealand/file>

36 HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019. [cited 2019 Jun 16]. (CADTH optimal use report; vol.7; no.1b). Disponible en: <https://www.cadth.ca/hpv-testing-primary-cervical-cancer-screening>

El Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) evaluó los resultados actuales sobre el beneficio de una prueba para VPH y reexaminó su primera evaluación de tecnología sanitaria realizada en Enero 2012, para evaluar su validación. El informe rápido publicado en Junio 2014 plantea que IQWiG encuentra indicios de que la detección de precursores del CCU se pueden funcionar de manera adecuada y permitiendo el acceso a tratamientos precoces. En consecuencia, los tumores ocurrieron con menos frecuencia en las mujeres que se sometieron a la prueba de VPH. De todos modos, en la detección del CCU, los fondos del seguro médico legal alemán (SHI) ofrecían un examen citológico anual (PAP): actualmente sólo reembolsan las pruebas de VPH en casos excepcionales, por ejemplo, en los casos en que el resultado de una prueba de PAP no está claro.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

En base a la información relevada por la búsqueda bibliográfica y la encuesta a líderes de opinión, se resumieron las recomendaciones y marco de cobertura por parte de la Salud Pública para los tests de VPH en detección de CCU en los países desarrollados y en Latinoamérica, de acuerdo al detalle de las siguientes tablas:

País	Cubre test VPH en Salud Pública	
Reino Unido	Si	
Australia	Si	
Nueva Zelanda	Si	
Países Bajos	Si	
Alemania	Si	
Irlanda	Si	
Canadá	Si	
España	Si	
Italia	Si	
Bélgica	Si	
Chile	Si (gratuito para FONASA A/B, copagos para otras categorías)	Cobas 4800 Roche
Brasil	No	Qiagen
Uruguay	No	Qiagen
Paraguay	Incipiente	Cobas 4800 Roche
Cuba	No	
Bolivia	No	
México	Si (copagos según la cobertura)	Cobas 4800 Roche

ANÁLISIS DE IMPACTO EN LA ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA DE SALUD

El rastreo de CCU ha demostrado lograr un impacto en salud pública cuando se realiza en el contexto de un programa organizado. Como se describió en el apartado que analiza la eficacia del test de VPH, este demostró reducir la mortalidad por CCU comparada con el test de VPH en un estudio aleatorizado por clusters y controlado realizado en la India³⁷. Pero en ese proyecto, la prueba de VPH fue implementada en un contexto de alta organización programática, con estrictos controles de calidad, invitando a las mujeres de manera personalizada, brindando capacitación/educación culturalmente adaptada y consejería, y garantizando el acceso al diagnóstico y tratamiento. Señala Arrossi²⁶, que esta organización integral subyacente constituyó la base de implementación para la efectividad de la prueba de VPH. Por otra parte, la ausencia de esta organización ha constituido una de las principales causas de las fallas del tamizaje citológico en contextos programáticos en América Latina.^{1,3,4,13}

Series temporales sobre tasas ajustadas de mortalidad de diversos países, como las que se mostraron en el apartado de epidemiología, dan cuenta de sistemas de salud que lograron importantes reducciones en la mortalidad por CCU desde mucho tiempo antes de la introducción del test de VPH. Del mismo modo, hay datos de países que aún luego de incorporar el test de VPH, no lograron reducir su mortalidad por CCU. Lo que ha demostrado en forma contundente una reducción significativa en la mortalidad es la existencia de un programa organizado, con adecuada planificación, recursos y monitoreo.

Incorporar la prueba de VPH en contextos donde los principales problemas organizativos que han afectado a la citología no han sido resueltos, difícilmente pueda tener los resultados esperados. Así, la efectiva introducción de la prueba de VPH debiera realizarse como un cambio mayor de sistema; es decir, una intervención compleja que involucra en el cambio múltiples procesos, organizaciones y actores, y opera a múltiples niveles¹⁴.

Estrategias que permiten el test de VPH, como la posibilidad de auto-toma, permite incrementar la adherencia de las mujeres al rastreo (caso Jujuy¹⁷), pero al mismo tiempo abre nuevos desafíos. Estimando que un 12% de los resultados serán positivos, existen a partir de ese momento un gran número de mujeres que deben ser recaptadas, y convencidas de realizar la toma para PAP en un centro asistencial. Para esto, es necesario contar con una organización del sistema de salud que posea una fuerte capacidad de recaptación, ya sea mediante agentes sanitarios, comunitarios, navegadores, sistemas telefónicos o informáticos de contacto, turnos disponibles para la toma de PAP, entre otros.

Realizando un análisis sobre el impacto de la incorporación de la prueba de VPH en América Latina, Arrossi²⁶ encuentra un impacto directo-positivo de la incorporación del test sobre los problemas de adherencia relacionados a la edad y frecuencia de tamizaje, a los laboratorios de citología, a la baja/moderada sensibilidad de la citología, a la baja cobertura, y con la reorganización programática realizada para introducir la prueba de VPH. Encontró sin embargo un impacto directo-negativo vinculado con el tamizaje de auto-toma y el envío/etiquetado de muestras.

Por lo arriba mencionado, deberían seleccionarse tests de VPH que permitan la auto-toma, incorporándose la estrategia a jurisdicciones donde los aspectos organizativos del programa estén desarrollados y con un plan de implementación claro y detallado, con metas y monitoreo estricto y colaboración entre los referentes programáticos del nivel nacional, provincial y jurisdiccional.

Otros aspectos relacionados al impacto en la organización del sistema de salud de la tecnología incorporada tienen que ver con equipos que permiten el uso de plataformas útiles para realizar otro tipo de determinaciones. Por ejemplo en países con alta prevalencia de tuberculosis o HIV, los equipos basados en la tecnología GeneXpert, permiten una rápida respuesta, con mínimas necesidades de infraestructura y capacitación del personal. Estos equipos permiten el análisis de VPH, lo que podría representar una ventaja potencial por producción en escala. Sin embargo, puede considerarse que todas las provincias en nuestro país cuentan con al menos un laboratorio provincial con recursos humanos calificados para realizar la etapa analítica con distintos tipos de tecnologías para VPH, aunque las estrategias de estudio de TBC o HIV no se basan en este tipo de tecnología, reservándose para algunos Centros de Referencia. Otro ejemplo son las tecnologías que permiten en un mismo co-test, realizar la determinación de VPH y en los casos positivos permiten realizar la determinación del PAP por citología en base líquida (ej: BD Life Sciences).

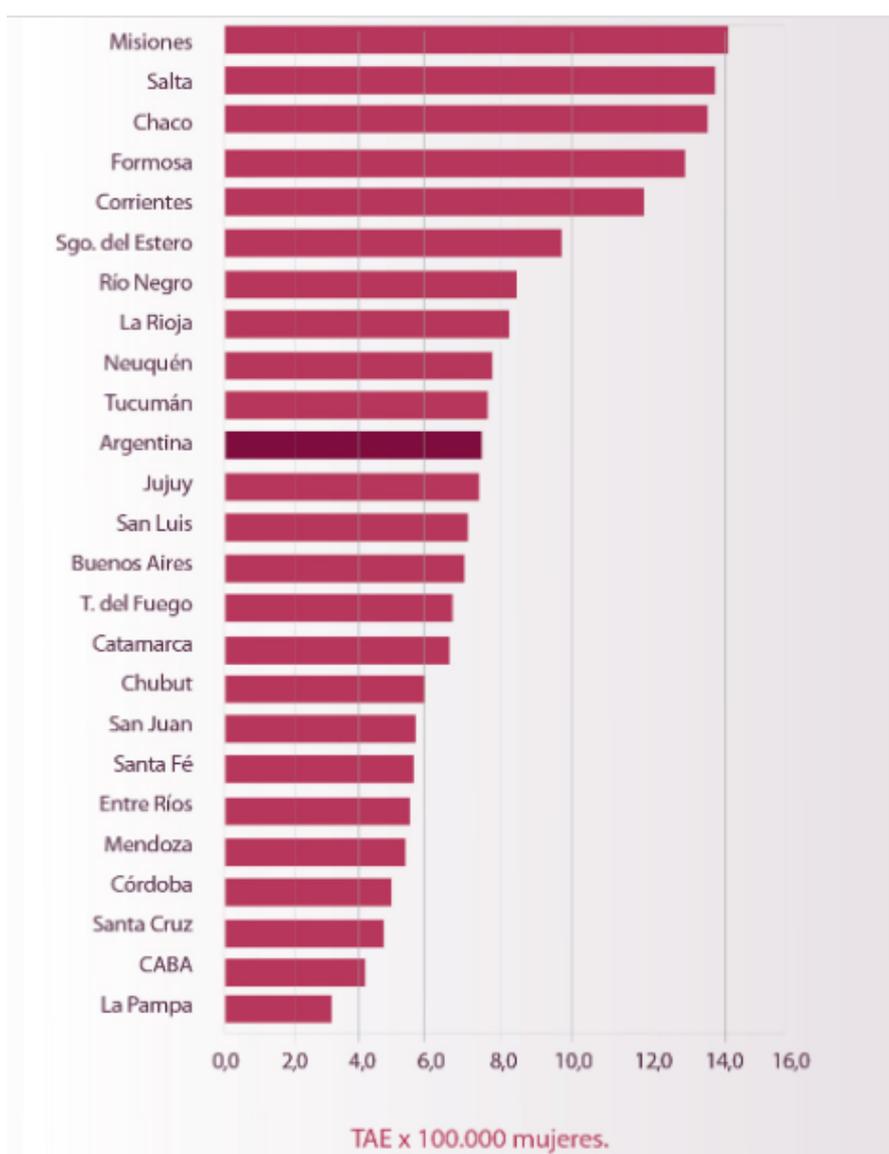
³⁷Rengaswamy Sankaranarayanan et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. N Engl J Med 2009;360:1385-94.

ANÁLISIS DE IMPACTO EN LA EQUIDAD

Tratándose el CCU de una enfermedad fuertemente relacionada con los determinantes sociales de la salud, se consideró importante evaluar el potencial impacto en la equidad. En el apartado sobre epidemiología se describió la inequidad relacionada al riesgo de muerte por CCU según país y en Argentina según provincia de residencia, e incluso según departamento de residencia, asociándose siempre un mayor riesgo para las mujeres que habitan en zonas con mayor vulnerabilidad socioeconómica. Las inequidades están estudiadas tanto en la mortalidad, como en la realización de estudios de rastreo.

Inequidades objetivadas en la mortalidad por CCU:

Nuestro país posee una gran heterogeneidad en las tasas de mortalidad específica por CCU, que puede apreciarse al comparar entre provincias, y a su vez hacia adentro de los departamentos que componen cada provincia. En el siguiente gráfico actualizado por el Instituto Nacional del Cáncer 2019, pueden observarse las diferentes tasas de mortalidad ajustadas por edad entre las provincias de nuestro país:



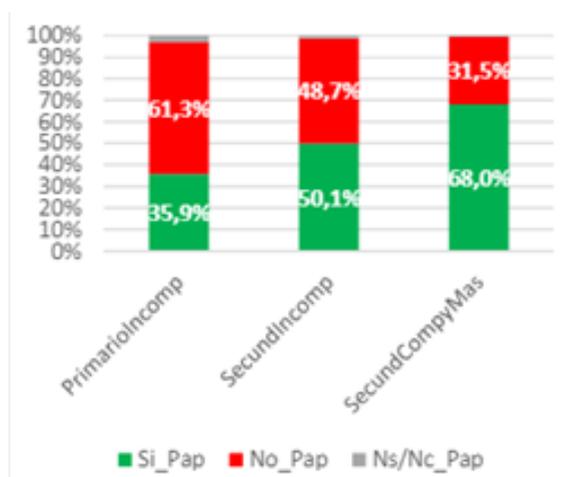
Entre las provincias que poseen una mayor tasa de mortalidad por CCU que el promedio del país, puede mencionarse que cinco de ellas aún no reciben tests de VPH por el programa nacional del INC (Formosa, Salta, La Rioja, Santiago del Estero, Rio Negro). Reafirmando los considerandos previos, algunas de estas provincias poseen además los indicadores socioeconómicos más desfavorables en la comparativa del país.

Rastreo de CCU:

La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) en sus distintos cortes (2005-2009-2013-2018) incluyó preguntas en relación al número y frecuencia de pruebas de rastreo para CCU, para establecer proporciones poblacionales. En todos los cortes anuales se indaga sobre el PAP, ya que el test de VPH se comenzó a incorporar progresivamente a partir de 2012. La pregunta realizada era por la realización de PAP en los últimos 2 años para mujeres de 25 a 54 años de edad. Si bien el valor promedio nacional en 2018 era de 70,3% (IC95% 68,9 - 71,8), existían provincias con coberturas más elevadas y otras con coberturas mucho más bajas. Por ejemplo en CABA la cobertura era de 88,7% (IC95% 85,5 - 92,0) mientras que en Santiago del Estero era de 37,3% (IC95% 29,4 - 45,1). La cobertura de rastreo de CCU entre la provincia con mayor cobertura y la provincia con menor cobertura era entonces de 2,3 veces.

La ENFR 2018 estudió la cobertura de PAP según quintil de ingreso del hogar, según nivel educativo y según cobertura de salud, encontrando en todos los casos una relación entre las mujeres que poseían peores determinantes sociales de la salud con menor tasa de cobertura de rastreo. Esto fue estudiado ampliamente en otros países, así como en Argentina³⁸. A partir de la información de la ENFR 2018, un análisis estadístico de correspondencias múltiples estableció que las mujeres pertenecientes al 1er y 2do quintil de ingresos, cuyos hogares tienen calidad de materiales insuficientes o parcialmente insuficientes, sin acceso a la red de agua y gas, que tiene cobertura de salud sólo por parte del sector público, con bajo nivel de instrucción, que no forman parte del mercado laboral por estar inactivas o desempleadas, tienen un nivel de salud autopercibida regular o malo, coinciden en no realizarse prácticas preventivas de mamografía y PAP, o hacerlo en mucha menor proporción, con diferencias estadísticamente significativas³⁸. Estas inequidades, constituidas por diferencias innecesarias, injustas y evitables deben ser abordadas como prioridad sanitaria³⁹.

El nivel educativo es un indicador indirecto del nivel de ingresos (Groisman 2010, Perren y Lamfre 2015) aunque no se trata de una relación definida en términos unilaterales. Como bien han señalado Luco y Rodríguez Vignoli (2003), los vínculos entre instrucción y pobreza funcionan en un doble sentido: por un lado, un bajo nivel de instrucción genera pobreza; mientras que, por el otro, la situación de pobreza aparece como un limitante a la hora de adquirir capital educativo, con lo que aquella se reproduce de manera intergeneracional. La relación ingresos-salud permite explicar, en parte, las diferencias por nivel educativo en materia de salud o discapacidad (Montez, Hummer & Hayward 2012). En particular, en nuestro análisis, se observa una relación entre la realización de prácticas preventivas y el máximo nivel de instrucción de las mujeres, ya que se puede apreciar un gradiente en el que se incrementa el porcentaje de mujeres que se realizan prácticas de rastreo a medida que mayor nivel de instrucción tienen. Para la realización de PAP en Argentina, la brecha entre las mujeres con menor y mayor nivel de instrucción es de 36% y 68%, respectivamente:



Fuente: Lamfre y Hasdeu a partir de datos de la ENFR 2018.

38 Lamfre, L y Hasdeu S. Desigualdades Sociales En Salud Y Prácticas Preventivas De Cancer En Mujeres Evidencias A Partir De La Encuesta Nacional De Factores De Riesgo 2018. Cuadernos de Investigación. Serie Economía. Número 8 (2019: 68-96) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343343902_DESIGUALDADES_SOCIALES_EN_SALUD_Y_PRACTICAS_PREVENTIVAS_DE_CANCER_EN_MUJERES_EVIDENCIAS_A_PARTIR_DE_LA_ENCUESTA_NACIONAL_DE_FACTORES_DE_RIESGO_2018

39 WHITEHEAD, M. (1991). "Los Conceptos y Principios de La Equidad En La Salud." OPS/OMS. Programa de Desarrollo de Políticas de Salud. Serie Traducciones 1.

Por los motivos mencionados, la potencialidad del test de VPH para permitir espaciar su realización a intervalos de 5 años (comparado con 2 años para el PAP) así como la posibilidad de realizar la auto-toma, orientan a una posible estrategia efectiva para incrementar la cobertura en población con indicadores socio-económicos más desfavorables (siguiendo el enfoque de OMS y adoptado por el INC de nuestro país).

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

En primer término, y como fue planteado previamente en la revisión de la evidencia y eficacia, no existen diferencias significativas sobre la eficacia (sensibilidad, especificidad, valor predictivo) entre los tests VPH disponibles³², asumiéndose por ello una capacidad diagnóstica similar en términos generales. En este sentido, la comparación económica entre estas variantes técnicas sería pasible de un análisis de costo minimización, en el cual (ante resultados de efectividad similares) podrían incluirse mecanismos que generen diferencias en los costos de adquisición (como licitaciones, compras por volumen, disponibilidad de auto-toma, logística de distribución y mantenimiento de equipos, etc.) que inclinen la elección hacia aquella tecnología de menor costo por un principio de eficiencia. Dadas estas condiciones, el análisis de impacto se enfocó en establecer las diferencias entre a aplicación de screening primario basado en tests VPH (considerando a todos ellos como grupo tecnológico y sin distinción entre técnicas) vs la estrategia sólo basada en PAP.

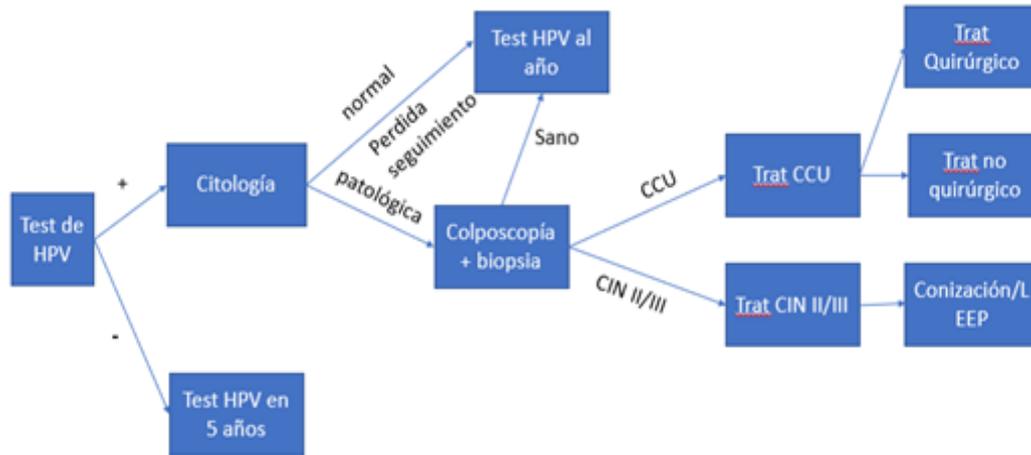
Este apartado se propone por lo tanto analizar el impacto presupuestario en forma comparativa de los métodos de rastreo primario de CCU basados en citología (PAP) o en test de VPH en mujeres de 30 a 64 años en Argentina con cobertura pública, desde la perspectiva del financiador, y con un horizonte temporal de inserción y seguimiento a 5 años. La metodología utilizada se basó en un árbol de decisión, para evaluar el costo y consecuencias clínicas finales de ambos métodos de rastreo, bajo supuestos de una integración ajustada de las sucesivas etapas complementarias de diagnóstico y tratamiento de los casos potencialmente detectados, de manera similar para ambas estrategias primarias. El modelo simula la trayectoria entre diferentes estados de salud asociados al CCU que transitaría una cohorte de mujeres de 30 a 64 años, con cobertura pública exclusiva. El modelo se desarrolló utilizando el programa Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

El modelo estima una incorporación escalonada de la estrategia basada en tests VPH: parte en el 1er año con un 40% de las mujeres rastreadas por CCU mediante test de VPH y el 60% mediante PAP; en el 2do, 3er y 4to año se sumará un 20% de mujeres al rastreo basado en test de VPH cada 5 años y el 40%, 20% y 0%, respectivamente se realizará rastreo basado sólo en PAP; mientras que en el 5to año el 100% de las mujeres utilizará test de VPH como método diagnóstico.

Se incluyeron sólo costos directos del rastreo, diagnóstico y tratamiento. Para ello, los valores unitarios se obtuvieron del Nomenclador de Hospitales Públicos de Gestión Descentralizada (HPGD) para el año 2019. Los costos de los test de HPV se obtuvieron de consultas actualizadas directas a los proveedores (tomando los más representativos en distribución local). Actualmente en Argentina, el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino del INC realiza compras por licitación del test de VPH y lo distribuye en 9 provincias y determinadas jurisdicciones de la Provincia de Buenos Aires. Se asume que el 100% de las mujeres con cobertura exclusiva de salud pública que habita en las provincias y localidades cubiertas con test de HPV por el INC, lo que representa el 33% del total nacional, se rastrean con HPV en el 1er año, en la situación actual.

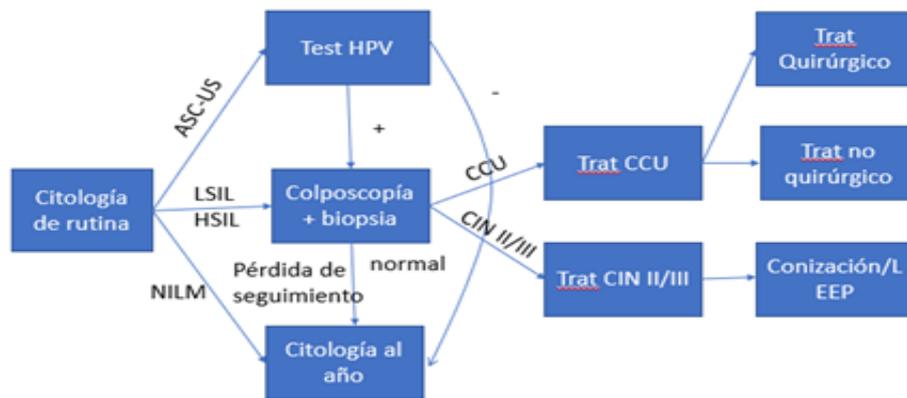
En las siguientes figuras se muestran los árboles de decisión con los pasos y estados de salud por los que transitan las mujeres que se realizan rastreo de CCU basado en VPH o Citología:

Árbol de decisión de Estrategia de Rastreo de CCU basada en test de VPH



Abreviaturas: CCU: Cáncer de Cuello Uterino. HPV: Virus de Papiloma Humano. LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa).

Árbol de decisión de Estrategia de Rastreo de CCU basada en PAP



Abreviaturas: NILM: Negativo para lesión intraepitelial o malignidad. ASC-US: Células escamosas atípicas de importancia no determinada. LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de grado bajo. HSIL: Lesiones escamosas intraepiteliales de grado alto. CCU: Cáncer de Cuello Uterino. HPV: Virus de Papiloma Humano. LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa).

Supuestos de los modelos:

1. Se parte de una población sana, pasible de rastreo.
2. Se asume que el 100% de las mujeres con cobertura de salud pública exclusiva que habitan en provincias cubiertas con test de HPV por el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino se realizan test de VPH en el escenario actual.
3. Se asume la misma tasa de adherencia al rastreo del (71,6%) en ambas ramas.
4. Se contempla un porcentaje de pérdida de seguimiento a fin de simular la posibilidad de que una mujer con condición de ASCUS+ o con colposcopia anormal no retorne al sistema de salud a continuar con los estudios respectivos.
5. Frente a casos de progresión de la enfermedad luego de la realización de un tratamiento no quirúrgico, se imputó el costo asociado a un año de segunda línea de tratamiento (con 6 meses de quimioterapia).
6. Se supone que la probabilidad de morir luego de progresión en tratamiento quirúrgico es 61%, igual a la probabilidad de progresión frente a Tratamiento no Quirúrgico.

7. Se asume que la colposcopia con biopsia presenta el 100% de sensibilidad y especificidad.
8. Se asume que para el tratamiento de CIN 2/3I el 80% se trata con LEEP y el 20% con conización.
9. El modelo no diferencia los costos de los diferentes estadios de CCU.
10. No se incorpora en el modelo variaciones debidas la inflación.

Población objetivo

Se estimó a partir de las proyecciones de población del INDEC elaboradas en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010:

Población	N° de mujeres	Fuente
Mujeres de 30 a 64 años	9.457.976	Proyección de Población INDEC
% Cobertura pública exclusiva (ENFR2018)	30,5%	ENFR 2018
Mujeres de 30 a 64 años con cobertura pública exclusiva	2.881.343	Calculado
Excluidas del rastreo (7%)	201.694	Lifschitz (2017)
Mujeres de 30 a 64 años con cobertura pública exclusiva pasibles de rastreo para HPV	2.679.649	Calculado
Mujeres que adhieren al rastreo (71,6%)	1.918.629	Lifschitz (2017)

Probabilidades

Las probabilidades de transición fueron obtenidas de diversas fuentes y se reflejan en la siguiente tabla:

Concepto	Probabilidad	Fuente	Tamizaje con Citología	Probabilidad	Fuente
Tasa adherencia test VPH	0,716	1	Tasa adherencia test VPH	0,716	1
Tasa no adherencia VPH	0,284	1	Tasa no adherencia VPH	0,284	1
VPH positivo	0,118	2	ASCUS	0,053	4
Citología patológica / VPH positivo	0,272	3	LSIL	0,019	4
Adherencia colposcopia	0,712	3	HSIL	0,004	4
Colposcopia a sano en mujeres con citología patológica	0,348	3	Sano	0,924	4
Colposcopia a CCU en mujeres con citología patológica	0,066	3	VPH positivo / ASCUS	0,253	5
Colposcopia a CIN II y III en mujeres con citología patológica	0,586	3	VPH negativo / ASCUS	0,496	5
Tratamiento quirúrgico CCU	0,525	3	Pérdida seguimiento en VPH	0,251	5
Tratamiento no quirúrgico CCU	0,475	3			
Progresión / tto quirúrgico CCU	0,090	3			
No progresión / tto quirúrgico CCU	0,910	3			
Progresión/trat no quirúrgico CCU	0,610	3			
No progresión/trat no quirúrgico CCU	0,390	3			

1. Lifschitz, E., Tatti, S. A., Fleider, L., & Simonovich, V. A. (2017). Análisis De Impacto Presupuestario De 2 Métodos De Screening De Cáncer De Cuello Uterino Basados En Test De Hpv En Argentina. Value in Health, 20(9), A855. // 2. Arrossi, S., Thouyaret, L., Herrero, R., Campanera, A., Magdaleno, A., Cuberli, M., ... & EMA Study Team. (2015). Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. The Lancet Global Health, 3(2), e85-e94. // 3. Skroumpelos, A., Agorastos, T., Constantinidis, T., Chatzistamatiou, K., & Kyriopoulos, J. (2019). Economic evaluation of HPV DNA test as primary screening method for cervical cancer: A health policy discussion in Greece. PloS one, 14(12), e0226335. // 4. De la Puente C., Palópoli G, Arrossi S, Laudi R, Thouyaret L, Petrizzo L, Prozzillo L, Gago J (2018). Impacto del tamizaje para cáncer cérvico uterino en mujeres de entre 30 y 64 años con cobertura pública exclusiva en Argentina, en el marco de la cobertura universal de salud (CUS). Dirección de Economía de la Salud - Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud. // 5. Arbyn, M., Haelens, A., Desomer, A., Verdoodt, F., Thiry, N., Francart, J., ... & Robays, J. (2015). Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) KCE Reports 238Cs. D/2015/10.273/16. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).

Costos

Se estimaron los costos directos asociados a los distintos estados de salud por los que transitan las mujeres a partir del rastreo de CCU. Para ello se utilizaron las matrices de consumo de factores asociados a las prácticas médicas desarrolladas por De la Puente y otros (2018), en las cuales se listaron las prácticas e insumos utilizados con sus respectivas frecuencias de uso, de acuerdo a los que se detalla en siguiente tabla:

Práctica Médica	Factores	Frecuencia
Tamizaje HPV	Consulta ginecológica	1
	Consulta ginecológica con toma de test y PAP	1
	Test de VPH	1
Procesamiento PAP	Procesamiento de PAP en laboratorio de anatomía patológica (sólo si Test +)	1
Tamizaje Citología	Consulta ginecológica	1
	Consulta ginecológica con toma de test y PAP	1
	Procesamiento de PAP en laboratorio	1
Colposcopia/Biopsia	Consulta ginecológica	1
	Consulta + Colposcopia	1
	Biopsia	1
	Estudio histopatológico/biopsia	1
Tratamiento de lesiones pre-CCU (LEEP)	Consulta ginecológica	3
	Laboratorio	1
	LEEP	1
	Estudio histopatológico de la pieza LEEP (incluido en el módulo de LEEP)	1
Tratamiento de lesiones pre-CCU (Conización)	Consulta ginecológica	4
	Laboratorio (incluido en el módulo quirúrgico)	1
	Evaluación cardiológica (incluida en el módulo quirúrgico)	1
	Visita anestésica (incluido en el módulo quirúrgico)	1
	Conización en quirófano (incluye anestesia)	1
	internación sala común	2
	Estudio histopatológico de la pieza cono (incluida en el módulo quirúrgico)	1

Fuente: Adaptado de De la Puente y otros (2018)

Para calcular el costo del tratamiento de CCU no quirúrgico se consideró una primera línea de tratamiento de Cisplatino 50 mg inyectable durante 6 semanas, más 50 cGy de Radioterapia pelviana y Braquiterapia ginecológica, concurrente con la quimioterapia. En los casos de progresión, se imputaron los costos asociados a 1 año de seguimiento, incluyendo 6 meses de tratamiento medicamentoso con ciclos de 21 días del esquema: Carboplatino 450mg inyectable (2 ampollas por ciclo); Paclitaxel 300mg inyectable (1 ampolla por ciclo); Bevacizumab 400mg y 100mg (2 ampollas por ciclo de cada uno).

En ambos casos se actualizó al año 2020 el costo calculado por De la Puente y otros (2018) con el incremento promedio de los valores de las prácticas del Nomenclador de Prestaciones de Salud de CABA entre los años 2018 y 2020.

Costos unitarios (pesos corrientes del 2020)

Ítem	Costo en \$	Ítem	Costo en \$
Costo mujer tamizada HPV	\$ 4.116	Seguimiento post tratamiento quirúrgico 4 año	\$ 5.396
Costo test hpv	\$ 3.250	Seguimiento post tratamiento quirúrgico 5 año	\$ 5.396
Procesamiento PAP	\$ 188	Tratamiento no quirúrgico	\$ 2.899.361
Costo mujer tamizada citología	\$ 1.054	Seguimiento post tratamiento no quirúrgico 1 año	\$ 7.234
Colposcopia/biopsia	\$ 3.981	Seguimiento post tratamiento no quirúrgico 2 año	\$ 7.234
Tratamiento CIN II/III	\$ 41.964	Seguimiento post tratamiento no quirúrgico 3 año	\$ 5.396
Tratamiento quirúrgico CCU	\$ 206.721	Seguimiento post tratamiento no quirúrgico 4 año	\$ 5.396
Seguimiento post tratamiento quirúrgico 1 año	\$ 8.936	Seguimiento post tratamiento no quirúrgico 5 año	\$ 5.396
Seguimiento post tratamiento quirúrgico 2 año	\$ 8.936	2da línea (1 año de seguimiento con 6 meses de medicación)	\$ 2.920.557
Seguimiento post tratamiento quirúrgico 3 año	\$ 5.396		

Resultados

Se incorporaron en el modelo las 2.679.649 mujeres de 30 a 64 años con cobertura exclusiva de salud pública en Argentina, suponiendo la estrategia progresiva de cobertura de rastreo de CCU basado en el test de VPH (partiendo de un escenario actual con 33% de las mujeres con rastreo de CCU con este método primario). En las siguientes tablas se observa en detalle la progresión anual de costos de las dos estrategias comparadas (screening primario basado en VPH y screening sólo con PAP, respectivamente):

COSTOS - Tamizaje VPH	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5
Costo rastreo inicial VPH	\$ 7.897.074.930	\$ 3.145.091.158	\$ 1.429.898.693	\$ 810.812.994	\$ 587.358.711
Costo citología patológica	\$ 42.671.065	\$ 16.994.190	\$ 7.726.317	\$ 4.381.148	\$ 3.173.735
Costo Colposcopia / VPH+	\$ 468.359.343	\$ 186.528.916	\$ 84.804.363	\$ 48.087.658	\$ 34.835.042
Costo tratamiento CIN II/III	\$ 2.893.087.072	\$ 1.152.201.625	\$ 523.842.240	\$ 297.040.691	\$ 215.178.393
Costo CCU quirúrgico	\$ 842.704.001	\$ 335.615.519	\$ 152.585.781	\$ 86.522.587	\$ 62.677.579
Costo CCU no quirúrgico	\$ 10.693.670.099	\$ 4.258.863.893	\$ 1.936.269.445	\$ 1.097.946.613	\$ 795.360.350
Costo Progresión CCU/tto quirúrgico	\$ 1.071.515.598	\$ 426.742.087	\$ 194.015.983	\$ 110.015.262	\$ 79.695.840
Costo Progresión CCU/tto no quirúrgico	\$ 6.570.828.457	\$ 2.616.899.886	\$ 1.189.759.386	\$ 674.643.857	\$ 488.716.818
Seguimiento CCU quirúrgico 1er año	\$ 33.148.784	\$ 13.201.843	\$ 6.002.147	\$ 3.403.471	\$ 2.465.499
Seguimiento CCU no quirúrgico 1er año	\$ 10.405.662	\$ 4.144.162	\$ 6.028.282	\$ 1.068.376	\$ 773.939
Seguimiento CCU quirúrgico 2do año		\$ 33.148.784	\$ 13.201.843	\$ 6.002.147	\$ 3.403.471
Seguimiento CCU no quirúrgico 2do año		\$ 10.405.662	\$ 4.144.162	\$ 6.028.282	\$ 1.068.376
Seguimiento CCU quirúrgico 3er año			\$ 20.017.475	\$ 7.972.165	\$ 3.624.502
Seguimiento CCU no quirúrgico 3er año			\$ 7.761.878	\$ 3.091.248	\$ 4.496.667
Seguimiento CCU quirúrgico 4to año				\$ 20.017.475	\$ 7.972.165
Seguimiento CCU no quirúrgico 4to año				\$ 7.761.878	\$ 3.091.248
Seguimiento CCU quirúrgico 5to año					\$ 20.017.475
Seguimiento CCU no quirúrgico 5to año					\$ 7.761.878

COSTOS - Tamizaje Citología	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5
Costo rastreo inicial citología	\$ 2.022.234.445	\$ 2.063.325.559	\$ 2.103.718.197	\$ 2.143.424.233	\$ 2.182.455.338
Costo HPV / ASCUS	\$ 330.483.760	\$ 337.199.077	\$ 343.800.246	\$ 350.289.207	\$ 356.667.867
Costo Colposcopia	\$ 278.115.606	\$ 283.766.820	\$ 289.321.974	\$ 294.782.700	\$ 300.150.604
Costo tratamiento CIN II/III	\$ 2.893.087.072	\$ 1.152.201.625	\$ 523.842.240	\$ 297.040.691	\$ 215.178.393
Costo CCU quirúrgico	\$ 842.704.001	\$ 335.615.519	\$ 152.585.781	\$ 86.522.587	\$ 62.677.579
Costo CCU no quirúrgico	\$ 6.349.988.721	\$ 6.479.018.323	\$ 6.605.854.654	\$ 6.730.534.997	\$ 6.853.095.998
Costo Progresión CCU/tto quirúrgico	\$ 636.274.721	\$ 649.203.606	\$ 661.912.724	\$ 674.405.809	\$ 686.686.534
Costo Progresión CCU/tto no quirúrgico	\$ 3.901.811.651	\$ 3.981.095.131	\$ 4.059.030.935	\$ 4.135.641.971	\$ 4.210.950.757
Seguimiento CCU quirúrgico 1er año	\$ 19.684.019	\$ 20.083.991	\$ 20.477.165	\$ 20.863.655	\$ 21.243.576
Seguimiento CCU no quirúrgico 1er año	\$ 6.178.967	\$ 6.304.522	\$ 12.732.464	\$ 6.549.264	\$ 6.668.524
Seguimiento CCU quirúrgico 2do año		\$ 19.684.019	\$ 20.083.991	\$ 20.477.165	\$ 20.863.655
Seguimiento CCU no quirúrgico 2do año		\$ 6.178.967	\$ 6.304.522	\$ 12.732.464	\$ 6.549.264
Seguimiento CCU quirúrgico 3er año			\$ 11.886.540	\$ 12.128.071	\$ 12.365.496
Seguimiento CCU no quirúrgico 3er año			\$ 4.609.067	\$ 4.702.721	\$ 9.497.505
Seguimiento CCU quirúrgico 4to año				\$ 11.886.540	\$ 12.128.071
Seguimiento CCU no quirúrgico 4to año				\$ 4.609.067	\$ 4.702.721
Seguimiento CCU quirúrgico 5to año					\$ 11.886.540
Seguimiento CCU no quirúrgico 5to año					\$ 4.609.067

Los resultados comparativos del impacto presupuestario diferencial por año entre ambas estrategias es el siguiente:

	Costo Intervención: Test de VPH (1er año: 40%, 2do, 3ero y 4to año: 20% anual)	Costo Comparador: Citología: 67% - Test VPH: 33% (situación actual)	Diferencia: Impacto Presupuestario (en \$)
AÑO 1	\$ 21.830.565.568	\$ 20.642.057.050	\$ 1.188.508.518
AÑO 2	\$ 18.080.078.830	\$ 14.672.840.076	\$ 3.407.238.754
AÑO 3	\$ 15.244.620.357	\$ 12.666.959.016	\$ 2.577.661.340
AÑO 4	\$ 12.699.568.586	\$ 12.089.422.619	\$ 610.145.967
AÑO 5	\$ 5.926.200.073	\$ 11.251.212.690	-\$ 5.325.012.617

Como puede apreciarse, en coincidencia con el trabajo de De la Puente y otros (2018)²⁰, la estrategia de rastreo basada en test de VPH resulta ser costo ahorrativa a los 5 años.

AIP a 5 años para screening 1° basado en test de HPV en mujeres argentinas de 30 a 64 años (cobertura exclusiva de salud pública)



Fuente: elaboración propia

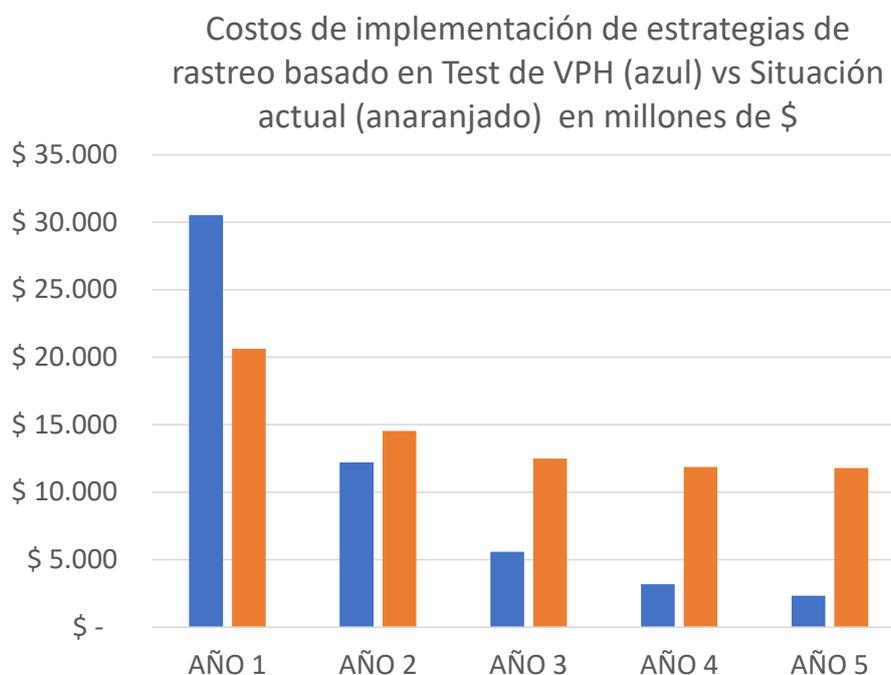
Al desagregar entre los costos asociados al rastreo, al diagnóstico y al tratamiento del CCU, se puede observar en la siguiente tabla que en ambas ramas el tratamiento del CCU es la que se lleva más del 75% del costo total.

Costo/Año (en millones \$)	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Intervención: Test de VPH (1er año: 40%, 2do, 3ero y 4to año: 20% anual)					
Rastreo	4.372	3.715	3.276	2.910	1.347
Diagnóstico	570	434	310	189	88
Tratamiento	16.889	13.931	11.659	9.600	4.491
Costo total	21.831	18.080	15.245	12.700	5.926
Comparador: Citología: 67% - Test VPH: 33%					
Rastreo	3.961	2.420	1.881	1.704	1.656
Diagnóstico	576	483	455	450	453
Tratamiento	16.105	11.769	10.331	9.936	9.143
Costo total	20.642	14.673	12.667	12.089	11.251
Impacto Presupuestario	1.189	3.407	2.578	610	-5.325

Fuente: elaboración propia

De manera adicional, se generó una simulación supuesta en relación a una implementación futura de la estrategia de tests VPH al 100% desde el inicio del modelo, obteniéndose los siguientes resultados de ahorros (más precoces y cuantiosos con esta distribución):

	Intervención: COSTO VPH 100% desde el inicio	Comparador: COSTO HPV 33% - CITOLOGIA 67% actual	AIP diferencial
AÑO 1	\$ 30.523.465.012	\$ 20.624.395.731	\$ 9.899.069.281
AÑO 2	\$ 12.199.837.725	\$ 14.542.382.703	-\$ 2.342.544.978
AÑO 3	\$ 5.576.057.996	\$ 12.483.034.619	-\$ 6.906.976.622
AÑO 4	\$ 3.184.795.852	\$ 11.872.087.832	-\$ 8.687.291.979
AÑO 5	\$ 2.321.671.688	\$ 11.782.559.276	-\$ 9.460.887.588



APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Un total de 148 personas respondieron los formularios web (opción A), con las siguientes características de grupo: 81% eran mujeres sanas, 84% conoce de que se tratan los estudios de prevención del CCU, 90% dice habérselos realizado y 86,5% realizó estudios de manera periódica.

La mayoría no se sintió incómoda con la realización de un test para la prevención del CCU. Otras manifestaron como limitantes “el uso del espéculo, vergüenza, incomodidad, el tiempo que lleva, el trato profesional, sentirse intimidada, dolor, que sea invasivo, falta de intimidad en el consultorio, molestias, comentarios por apariencia física, tiempo de espera en los hospitales, dificultad en conseguir turno”.

En cuanto a limitantes comunes para realizar el test, la mayoría manifestó “la falta de tiempo. Otras manifestaron pensar que no hay nada, pensar en que van a encontrar algo malo, vergüenza, falta de turnos, ser observada, desconfianza para ir en tiempo de pandemia, decidir hacerlo, le da impresión, miedo al resultado, miedo al dolor, maltrato profesional, miedo a lo desconocido, falta de conocimiento”.

Para el 72% los métodos actuales satisfacen las necesidades de los pacientes. El 90% tiene buena disposición para realizarse estudios para la prevención del cáncer de cuello de útero, y el 95,5% nunca utilizó la auto-toma. Del mínimo porcentaje que la utilizó, el 100% tiene buena disposición para la prevención del CCU, el 87,5% dice que obtuvo rápido y fácil el resultado, y que la incomodidad es variable.

Quienes no se realizaron la auto-toma esperan de estas metodologías “mayor eficacia, rapidez, privacidad y comodidad, intimidad, que no haya dolor, bajo costo, que más mujeres lo hagan, que sea más accesible, evitar el pudor y la vergüenza, no espera nada, no está de acuerdo, no sabe, tomarlo de manera adecuada, ahorrar tiempo, hacerlo en su casa, certeza de buena toma”.

En cuanto a limitaciones que imaginan con los nuevos métodos, las opiniones variaron entre “ninguna, el costo, hacer bien la muestra, tener una discapacidad y no poder hacerlo, confidencialidad, accesibilidad, tomarlo mal, incomodidad, instrucciones poco claras, seguridad, preferencia de un profesional, no saber usarlo, conservación de la muestra, demora en el resultado, en la consulta médica aparecen otros temas”.

Las principales barreras mencionadas por las pacientes para realizar el test fueron “vergüenza, dolor, toma correcta, falta de conocimiento, no tener un lugar adecuado para hacerlo, que no será el mismo resultado, no saber hacerlo, la obesidad, resultado dudoso, el costo, torpeza para realizarlo, falta de privacidad, impresión, que se contamine la toma, miedo a lastimarse, edad, creencias, pudor”. Sin embargo, muchas pacientes mencionaron que no tendrían barreras o impedimentos en hacerlo.

Sobre las expectativas en relación a los métodos de detección, las respuestas fueron las siguientes:

- 56,7% que sea cómodo.
- 45,2% que sea rápido.
- 42% que sea fácil de usar.
- 55,4% que sepa discriminar bien quien tiene VPH.

En cuanto a la importancia de los desenlaces o resultados, la mayoría de las personas que respondieron consideraban que son críticos o importantes “los falsos positivos, los falsos negativos, los verdaderos positivos y negativos y la incomodidad para concurrir a un profesional”.

Completando el espacio de participación, 2 (dos) representantes de pacientes participaron en las reuniones de Mesa Técnica y emitieron su votación sobre el Marco de Valor.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La participación a través de los ítems A, B y C estuvo a cargo de representantes de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC).

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Participaron de estas instancias representantes del Instituto Nacional del Cáncer, que manifestaron (en línea con la evaluación del Grupo de Trabajo) la voluntad política del INC de continuar con la promoción de esta estrategia sanitaria, al disponer de un programa propio avalado por revisiones de evidencia y estudios económicos que demuestran las características costo ahorrativas de la iniciativa: (<https://www.rosario.gob.ar/mr/epidemiologia/vigilancia/vigilancia-intensificada-eventos-no-transmisibles/plan-nacional-de-control-de-cancer-2018-2022/view>)

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (26 de Noviembre de 2020) para los representantes de los laboratorios Roche Diagnóstica y BD Life Sciences, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores en envío de las presentaciones y material adicional para distribución a miembros de la Mesa Técnica, y la colaboración con el Grupo de Trabajo.

CONCLUSIONES

- La detección y el tratamiento del CCU constituyen una prioridad en políticas sanitarias
- Existe en Argentina una decisión de política sanitaria para implementar el test de VPH como prueba primaria en el screening de CCU (iniciada progresivamente desde 2011), que debe enfrentar de manera primordial la alta inequidad en el acceso a rastreo y mortalidad por CCU, relacionándose las mismas con los determinantes sociales de la salud
- El test de VPH respecto al test de PAP:
 - Es más sensible aunque levemente menos específico
 - Se recomienda en Argentina como rastreo en serie (HPV seguido de PAP)
 - Permite la auto-toma que incrementa la tasa de realización del rastreo
 - Comparado con PAP, el test HPV demostró salvar vidas y ser costo-ahorrativo
- En la revisión de la evidencia realizada no se identificaron diferencias en performance diagnóstica entre las diferentes marcas y modelos de tests de VPH disponibles en Argentina; algunas marcas comerciales aún no tienen validada la auto-toma y otras requieren adquirir por separado (con otro proveedor) este dispositivo.
- Las guías clínicas propuesta por OMS y varios países en el mundo apoyan el uso de estas metodologías como estrategia diagnóstica; su cobertura es explícita en países desarrollados y se encuentra en implementación en nuestra región
- Las evaluaciones económicas evaluadas de organismos de referencia avalan su utilización, demostrando ahorros de costos y mejor perfil de eficacia global en la patología, aunque consideran mandatorio un gran cambio operativo y cultural para los médicos, pacientes y laboratorios para que la implementación sea exitosa (requiriendo adecuada planificación, financiación y coordinación)

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información recibida y evaluada, se recibieron 11 votaciones (SSS, EMP, COFESA, OSN, PAMI, PACIENTES, SOCIEDAD CIENTÍFICA (AAOC), ANMAT, DNM y Coordinación CONETEC). Los resultados de las comparativas en relación a las tecnologías evaluadas y sus comparadores se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	ESTRATEGIA TEST VPH VS SÓLO PAP EN SCREENING 1° DE CCU
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	GRANDE
MAGNITUD DEL RIESGO	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	AHORRO MODERADO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	CLARAMENTE INTERVENCIÓN
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUITATIVO
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	PROBABLEMENTE POSITIVO

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función de número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

Existe nivel de evidencia moderada que demuestra la utilidad del uso de test VPH como método de screening primario en detección de cáncer de cérvix uterino. En comparación con la metodología solamente basada en PAP, presenta grandes beneficios con riesgos insignificantes.

En la perspectiva económica, la estrategia tendría un claro beneficio en comparación con el uso exclusivo de PAP y presentaría un ahorro moderado de costos, aunque dada la complejidad del análisis referido a la implementación de una tecnología diagnóstica dentro de un proceso sanitario de múltiples actores y prolongado en el tiempo, el nivel de certeza sobre la evaluación económica es baja. La tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría una reducción de costos para el sistema de salud de acuerdo a la siguiente descripción:

- reduciría 7,3 veces el umbral de incremento de gasto sanitario global (0,015%) para incorporación de innovación tecnológica del país
- reduciría 7,7 veces el umbral de gastos anual en salud per capita por millón de personas (160 PMP), permitiendo cubrir el gasto anual en salud de nuevas 45.515 personas.
- su incorporación permitiría ahorros equivalentes para dar cobertura a nuevos 14.850 haberes mínimos jubilatorios anuales

Finalizando el análisis del marco de valor, la inclusión de esta estrategia mejoraría probablemente la equidad con un impacto probablemente positivo para la salud pública.

En el marco actual, con la existencia de normativas de entidades nacionales que avalan esta estrategia, se recomienda CUBRIR la tecnología en evaluación. La posibilidad de contar con dispositivos que garanticen el método de auto-toma de muestras podría incluso mejorar la equidad en el acceso y los resultados globales de la estrategia de diagnóstico.

Sin embargo, de acuerdo a la evidencia evaluada, el logro final en la reducción de mortalidad por una patología como el CCU debe partir fundamentalmente de la implementación de una estrategia diagnóstica consolidada desde acciones de salud pública, con la mayor envergadura posible en la disponibilidad de los testeos, pero sumada a una concreta articulación con los diferentes subsectores de cobertura para la continuidad adecuada de los procesos de atención, de diagnósticos y terapéuticos adicionales.

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS EN EL PROCESO DE CONSULTA PÚBLICA

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes del productor de la tecnología, los cuales fueron ajustados luego de consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporados al presente informe final.

REFERENCIAS

1. Mailhot Vega RB, Balogun OD, Ishaq OF, Bray F, Ginsburg O, Formenti SC. Estimating child mortality associated with maternal mortality from breast and cervical cancer. *Cancer*. 2019;125(1):109- 117. doi: 10.1002/cncr.31780. Epub noviembre 2018.
2. OMS. Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud. Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública 5 de abril de 2020. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-sp53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a53cc141d3daf48f3a20ce8dbca56450a.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22&download=true
3. El Director General de la OMS hace un llamamiento a todos los países para que tomen medidas con el fin de ayudar a poner fin al sufrimiento que provoca el cáncer de cuello uterino (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/cervical-cancer-an-ncd-we-can-overcome>, consultado el 23 de abril de 2020).
4. Resolución adoptada por el Consejo de Derechos Humanos el 26 de septiembre de 2019 – A/HRC/RES/42/16: El derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental (<https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G19/297/61/pdf/G1929761.pdf?OpenElement>, consultado el 23 de abril de 2020).
5. Resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas 70/1 (2015). Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. (https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=S, consultado el 9 de abril de 2020).
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-265.
7. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:303-15.
8. Zhao et al. Cervical Cancer Screening Group in China. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol*. 2010; 11:1160-1171.
9. Ronco et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:249-257.
10. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age Specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:1612-1623.
11. Rijkaart et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012; 106:975-981.
12. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30:F88-99
13. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M, Salmerón J. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Pública Mex* 2003; 45:S388-98.
14. Lazcano-Ponce E, Lörincz AT, Salmerón J, Fernández I, Cruz A, Hernández P, Mejia I, HernándezAvila M. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1693-1700
15. Canfell, K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle income countries. *The Lancet* 2020 395.10224: 591-603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4)

16. Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales. Segunda edición. Capítulo 3. 2016. Organización Panamericana de la Salud https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf
17. Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramírez J, Paolino M, Herrero R, Campanera A. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer* 2015; 137(7):1709-1718.90
18. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *The Lancet* Vol 3 February 2015
19. Curotto M, Barletta P, Paolino M, Arrossi S. La perspectiva de los agentes sanitarios sobre la incorporación programática de la autotoma del test de VPH. *Cad. Saúde Pública* 33 (4) 01 Jun 2017 <https://doi.org/10.1590/0102-311X00138515>
20. De la Puente C., Palópoli G, Arrossi S, Laudi R, Thouyaret L, Petrizzo L, Prozzillo L, Gago J (2018). Impacto del tamizaje para cáncer cérvico uterino en mujeres de entre 30 y 64 años con cobertura pública exclusiva en argentina, en el marco de la cobertura universal de salud (CUS). Dirección de Economía de la Salud – Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud.
21. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018 Estimates (<http://gco.iarc.fr/>).
22. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas de Mortalidad de Argentina (web INC, último acceso 22/11/20). <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
23. IARC-WHO. Mortality trends. Internet. Disponible en <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.html> (último acceso 22/11/20)
24. Macías, Guillermo & Abriata, María & Limardo, Laura. (2018). Atlas de mortalidad por cáncer: Argentina, 2011-2015.
25. Guillermo Rodríguez y col. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. *Rev Méd Urug* 2019; 35(4):267-280. doi: 10.29193/RMU.35.4.3 (internet). <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v35n4/1688-0390-rmu-35-04-52.pdf>
26. Gobierno del Reino Unido (último acceso 13/11/20) <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-acceptable-hpv-tests/cervical-screening-acceptable-hpv-tests>
27. Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Libro digital, PDF Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-950-896-554-7
28. Organización Panamericana de la Salud. "Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud." (2016).
29. GRADE Handbook. <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>
30. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2
31. J Cuzick et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer* (2013) 108, 908–913 | doi: 10.1038/bjc.2013.22 908
32. WHO. Introducing and scaling up testing for human papillomavirus as part of a comprehensive programme for prevention and control of cervical cancer: a step-by-step guide. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
33. WHO. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed. World Health

Organization 2014. ISBN 978 92 4 154895 3

34. Guidelines For The Management Of Genital, Anal And Throat Hpv Infection In New Zealand. Guidelines For The Management Of Genital, Anal And Throat Hpv Infection In New Zealand 9th Edition - 2017 9th Edition – 2017 <https://www.nzshs.org/docman/guidelines/management-of-sexual-health-conditions/genital-warts/309-nz-hpv-project-guidelines-for-the-management-of-genital-anal-and-throat-hpv-infection-in-new-zealand/file>

35. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment [Internet]. Ottawa: CADTH; 2019. [cited 2019 Jun 16]. (CADTH optimal use report; vol.7; no.1b). Disponible en: <https://www.cadth.ca/hpv-testing-primary-cervical-cancer-screening>

36. Rengaswamy Sankaranarayanan et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. N Engl J Med 2009;360:1385-94.

37. Lamfre, L y Hasdeu S. Desigualdades Sociales En Salud Y Prácticas Preventivas De Cancer En Mujeres Evidencias A Partir De La Encuesta Nacional De Factores De Riesgo 2018. Cuadernos de Investigación. Serie Economía. Número 8 (2019: 68-96) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343343902_DESIGUALDADES_SOCIALES_EN_SALUD_Y_PRACTICAS_PREVENTIVAS_DE_CANCER_EN_MUJERES_EVIDENCIAS_A_PARTIR_DE_LA_ENCUESTA_NACIONAL_DE_FACTORES_DE_RIESGO_2018

38. WHITEHEAD, M. (1991). "Los Conceptos y Principios de La Equidad En La Salud." OPS/OMS. Programa de Desarrollo de Políticas de Salud. Serie Traducciones 1.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS EN RASTREO DE CCU BASADO EN HPV

39. Arbyn, M., Haelens, A., Desomer, A., Verdoodt, F., Thiry, N., Francart, J y cols. (2015). Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) KCE Reports 238Cs. D/2015/10.273/16. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
40. Weston, G., Dombrowski, C., Harvey, M. J., Iftner, T., Kyrgiou, M., Founta, C., & Adams, E. J. (2020). Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ open*, 10(3), e031303.
41. Dreyer, G., Maske, C., & Stander, M. (2019). Clinical evaluation and budget impact analysis of cervical cancer screening using cobas 4800 HPV screening technology in the public sector of South Africa. *PLoS one*, 14(9), e0221495.
42. Pista, A., Costa, C., Saldanha, C., Moutinho, J. A. F., Moutinho, J. M., Arrobas, F., ... & Kempers, J. (2019). Budget impact analysis of cervical cancer screening in Portugal: comparison of cytology and primary HPV screening strategies. *BMC public health*, 19(1), 235.
43. Wright, T., Huang, J., Baker, E., Garfield, S., Hertz, D., & Cox, J. T. (2016). The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *Am J Manag Care*, 22(3), e95-e105.
44. Ronco, G., Biggeri, A., Confortini, M., Naldoni, C., Segnan, N., Sideri, M., Giordano, L. (2012). Health Technology assessment Report: Ricerca del dna di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo dell'utero. *Epidemiologia e prevenzione*, 36(3-4 Suppl 1).
45. de Kok, I. M., van Rosmalen, J., Dillner, J., Arbyn, M., Sasieni, P., Iftner, T., & van Ballegooijen, M. (2012). Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ*, 344, e670.
46. Skroumpelos, A., Agorastos, T., Constantinidis, T., Chatzistamatiou, K., & Kyriopoulos, J. (2019). Economic evaluation of HPV DNA test as primary screening method for cervical cancer: A health policy discussion in Greece. *PloS one*, 14(12), e0226335.47.
47. Lifschitz, E., Tatti, S. A., Fleider, L., Simonovich, V. A. (2017). Análisis De Impacto Presupuestario De 2 Métodos De Screening De Cáncer De Cuello Uterino Basados En Test De Hpv En Argentina. *Value in Health*, 20(9), A855.
48. Skroumpelos, A., Agorastos, T., Constantinidis, T., Chatzistamatiou, K., & Kyriopoulos, J. (2019). Economic evaluation of HPV DNA test as primary screening method for cervical cancer: A health policy discussion in Greece. *PloS one*, 14(12), e0226335.

ANEXO I.

PREGUNTAS ENVIADAS A LOS LABORATORIOS/DISTRIBUIDORES QUE COMERCIALIZAN TESTS DE VPH EN NUESTRO PAÍS

- ¿Cuentan con evidencias sobre la superioridad en términos de performance diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) de su marca/modelo respecto a otras marcas/modelos de test HPV (En caso afirmativo por favor adjuntarlas)?
- ¿Cuál es el costo total por mujer tamizada? Incluir en el mismo los costos de aduana y aclarar si es en pesos argentinos, dólares, o pesos a la cotización dólar.
- ¿Qué tipos de VPH se detectan con la prueba?
- ¿El mismo equipo puede ser utilizado para realizar otras determinaciones diferentes?
- ¿Cómo se presentan los resultados: positivo- negativo o por tipo de VPH?
- ¿Cuáles son los requerimientos y costos de los insumos y equipo?
- ¿Cuál es el tamaño adecuado del lote para procesar las muestras?
- ¿Cuánto tiempo toma el procesamiento de la muestra?
- ¿Qué tipo de capacitación se requiere para procesar la prueba?
- ¿Qué apoyo está disponible en el país para la instalación y el mantenimiento del equipo?
- ¿Cómo se controla la calidad de los resultados de la prueba?
- ¿Se puede utilizar la prueba de VPH en forma de auto-toma?
- ¿Para realización de auto-toma requiere los mismos reactivos e insumos o son necesarios otros adicionales? (si es así, cuáles)
- ¿Cuáles son los requisitos para el almacenamiento, caducidad y otros aspectos de la gestión de la cadena de abastecimiento?
- ¿Cuáles son las condiciones o arreglos con los distribuidores locales para la provisión de la prueba, incluyendo el precio?
- ¿Qué aspectos o insumos están incluidos en el precio (reactivos, equipos, pipetas, etc.)?

ANEXO II.

Encuesta voluntaria que se envió a referentes del área de ETS que se desempeñan en los Ministerios de Salud de países de la región. A 30 potenciales encuestados se les realizaron las siguientes preguntas (luego de una presentación e introducción sobre los objetivos y alcances del informe):

1. ¿En su país se cubre el test de VPH para prevención de cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-64 años?
2. Si es así, ¿El acceso es gratuito o la paciente debe realizar algún tipo de gasto de bolsillo o copago?
3. Si el sistema de salud es fragmentado se agradecería brindar información sobre las preguntas 1 y 2 tanto para salud pública, la seguridad social y el sector privado
4. En caso que se esté utilizando, mencionar cuál es la marca y modelo de test de VPH que utilizan en Salud Pública
5. Si en el país se han desarrollado Guías de Práctica Clínica o Informes de ETS sobre este tema, se agradece el enlace a la página o el documento.

www.argentina.gob.ar/salud