



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 681

Filmarray vs. diagnóstico microbiológico estándar en pacientes con infecciones respiratorias o sepsis

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el sistema FilmArray® para el diagnóstico etiológico de infecciones respiratorias agudas y sepsis tiene una elevada sensibilidad y especificidad para detectar los organismos y mecanismos de resistencia antibiótica para los cuales fue diseñado. Escasa evidencia de baja calidad sugiere que en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos su uso no se traduciría en beneficios clínicos como mortalidad o del sistema de salud. En pacientes con infecciones respiratorias evidencia de baja calidad muestra resultados contradictorios en cuanto al posible beneficio de disminuir el tiempo de estadía hospitalaria o la tasa de prescripción de antibióticos.

Diferentes guías de práctica clínica y políticas de cobertura relevadas no mencionan de manera al panel de PCR múltiple (FilmArray®) entre los estudios diagnósticos de estas patologías. Sin embargo, sí consideran la utilización de PCR simple y específica para microorganismos en forma individual.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica. La evaluación económica encontrada concluye que su utilización en niños evaluados en emergencias para diagnóstico de infección por el virus influenza no sería costo-efectiva.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **FilmArray® en infecciones respiratorias agudas y sepsis**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 681, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

FILMARRAY® IN ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AND SEPSIS**CONCLUSIONS**

Moderate-quality evidence suggests that the FilmArray® system used to diagnose the etiology of acute respiratory infections and sepsis is highly sensitive and specific in detecting organisms and mechanisms of antibiotic resistance included in the panel OR for which it was designed. Low-quality evidence suggests that in patients with suspected sepsis and positive blood cultures its use would not translate into clinical benefits such as mortality or for the health system. In patients with respiratory infections, low-quality evidence shows contradicting results in terms of its potential benefit in reducing the length of hospital stay or rate of antibiotic prescription.

Different clinical practice guidelines and coverage policies surveyed do not mention the multiplex PCR panel (FilmArray®) among the diagnostic studies for these conditions. However, they do consider the use of simple and specific PCR for individual microorganisms.

No cost-effectiveness or budget impact studies have been found in Latin America. The economic evaluation found concludes that its use to diagnose influenza virus infections in children assessed at the emergency department would not be cost-effective.

To cite this document in English: González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *FilmArray® in Acute Respiratory Infections and Sepsis*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 681, Buenos Aires, Argentina. September 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

Las enfermedades infecciosas son la tercera causa de muerte en Argentina, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 77 fallecidos por 100.000 habitantes en 2013.¹

Por su parte, las enfermedades respiratorias son la primera causa de consulta y hospitalización en Argentina, y una de las principales causas de muerte.² Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son aquellas con una evolución menor a 15 días; en su mayoría son cuadros virales autolimitados que no requieren estudio etiológico, y afectan predominantemente a menores de cinco años, mayores de 65 años e inmunocomprometidos. El diagnóstico microbiológico se utiliza en pacientes graves o con factores de riesgo y se basa principalmente en la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia (IF) de secreciones nasofaríngeas.³

La sepsis se define como una disfunción orgánica con riesgo de muerte causada por una respuesta inadecuada del huésped ante una infección.⁴ Es un problema sanitario que afecta a millones de personas en todo el mundo cada año y una de cada cuatro personas muere a causa de ella. El diagnóstico se basa en hemocultivos cuyos resultados normalmente se obtienen luego de dos días. Sin embargo, la celeridad y precisión del tratamiento influyen en los resultados y el exceso de mortalidad asociado al tratamiento antibiótico inadecuado es del 10-40%.^{5,6}

Se postula el uso del panel de PCR múltiple (FilmArray®) para el diagnóstico etiológico de enfermedades infecciosas respiratorias y sepsis.

2. Tecnología

FilmArray® es un sistema automatizado de identificación microbiológica rápida basado en la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*). Consiste en una plataforma en donde se coloca una muestra biológica (sangre, secreciones respiratorias, materia fecal o líquido cefalorraquídeo).⁷ La técnica no requiere entrenamiento significativo, un software guía el proceso y los resultados, que se obtienen en 60 minutos aproximadamente, se presentan en un formato fácil de leer. La misma plataforma se puede utilizar con diferentes paneles que se aplican a diferentes situaciones clínicas. Cada panel diagnostica una variedad de virus, bacterias, hongos y/o genes de resistencia antibiótica prevalentes. En la tabla 1 se detallan los organismos identificados por el panel respiratorio y de sangre. Otros dos paneles para la identificación de microorganismos asociados a cuadros de diarrea y meningitis/encefalitis se encuentran disponibles, sin embargo, no son focos de este documento.

Tabla 1. Microorganismos identificados por los paneles respiratorios y sanguíneo de FilmArray®.⁷

Panel respiratorio. Tipo de muestra requerida: hisopado nasofaríngeo	Panel de identificación del cultivo de sangre. Tipo de muestra: Hemocultivo positivo
<p>Virus:</p> <p>Adenovirus; Coronavirus HKU1; Coronavirus NL63; Coronavirus 229E; Coronavirus OC43; Metapneumovirus Humano; Human Rinovirus/Enterovirus; Influenza A; Influenza A/H1; Influenza A/H3; Influenza A/H1-2009; Influenza B; Parainfluenza Virus 1; Parainfluenza Virus 2; Parainfluenza Virus 3; Parainfluenza Virus 4; Virus Syncytial Respiratorio</p>	<p>Bacterias Gram positivas:</p> <p>Enterococcus; Listeria monocytogenes; Staphylococcus; Staphylococcus aureus; Streptococcus; Streptococcus agalactiae ; Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes</p> <p>Bacterias Gram negativas: Acinetobacter baumannii; Haemophilus influenzae; Neisseria meningitidis; Pseudomonas aeruginosa; Enterobacteriaceae; Enterobacter cloacae complex; Escherichia coli; Klebsiella oxytoca; Klebsiella pneumoniae; Proteus; Serratia marcescens.</p>
<p>Bacterias:</p> <p>Bordetella pertussis; Bordetella parapertussis; Chlamydia pneumoniae; Mycoplasma pneumoniae</p>	<p>Levaduras: Candida albicans; Candida glabrata; Candida krusei; Candida parapsilosis; Candida tropicalis.</p> <p>Genes de resistencia antimicrobiana: mecA (resistencia a la meticilina); vanA/B (resistencia a la vancomicina); bla_{KPC} (resistencia a carbapenem)</p>

En el caso del panel desarrollado para la identificación microbiológica en pacientes con sospecha de sepsis (FA-BCID, del inglés *FilmArray® Blood Culture Identification panel*) Se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) para ser utilizado como un complemento en el diagnóstico de agentes específicos de bacteriemia y fungemia que debe interpretarse junto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio debido.⁷ El material que analiza FilmArray® se realiza luego de que el sistema incubación y alerta automatizada de hemocultivos señale como positiva la muestra por lo que no evita la realización de hemocultivos o su posterior procesamiento debido a que un resultado positivo no excluye la coinfección con organismos ni permite determinar el perfil de sensibilidad mínima u otros métodos de resistencia antimicrobiana (ni la determinación de la concentración inhibitoria) no incluidos.⁷

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Panel de PCR múltiple (FilmArray®) para el diagnóstico de infecciones.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 2. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con infecciones respiratorias agudas o sepsis.
Intervención	FilmArray®
Comparador	Para infecciones virales agudas: -PCR para germen específico -Inmunofluorescencia Para sepsis: -Diagnóstico microbiológico estándar -Examen directo y cultivo bacteriano -Examen directo y cultivo micológico -Test de sensibilidad antimicrobiana tradicionales
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, curación, tiempo de estadía hospitalaria, tasa de prescripción de antimicrobianos. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves. Rendimiento diagnóstico: sensibilidad y especificidad.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una RS, un ECA, tres ensayos clínicos prospectivos, tres series de casos (antes-después no controlado), seis GPC, una ETS, dos evaluaciones económicas y un informe de política de cobertura de FilmArray® en pacientes con infecciones respiratorias agudas o sepsis.

Adicionalmente se identificó un ECAs en curso que evalúa el rendimiento diagnóstico e impacto clínico de FilmArray® (NCT03391076) en pacientes con infecciones respiratorias bajas que requirieron internación.⁸

5.1 Eficacia y seguridad

FilmArray® en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos.

Salimia y col. publicaron un ensayo clínico prospectivo cuyo objetivo fue comparar el rendimiento diagnóstico FilmArray® versus métodos tradicionales de identificación bacteriana en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos.⁹ Un total de 2.207 muestras señaladas como positivas por un sistema automatizado de hemocultivo fueron incluidas en el análisis. De las mismas 1.568 correspondían a muestras provenientes de pacientes (muestras clínicas), siendo los 639 restantes hemocultivos de control donde se sembraron microorganismos conocidos. Las características de la población estudiada no fueron publicadas, solo fue especificado que el 90% de la población tenía una edad mayor de 18 años. El sistema FilmArray® fue capaz de identificar un microorganismo en el 88,1% (1382/1568) de las muestras clínicas. El panel reportó múltiples organismos en 5,86% muestras clínicas. De los micro-organismos no detectados, el 48,9% (n=109) fueron considerados contaminantes de la piel, incluyendo corinebacterias / difteroides (n=49), bacilos (n=33) y micrococcos (n=27). Los valores de sensibilidad y especificidad sumaria para cada familia de microorganismo se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Capacidad diagnóstica del FilmArray® en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos reportado por Salimia y colaboradores.⁹

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Bacterias Gram-positivas	97,3% (96,4–98,1%)	99,8% (99,7–99,9%)
Bacterias Gram-negativas	98,1% (97,1–98,8%)	99,9% (99,8–99,9%)
Candida spp.	99,2% (97,1–99,9%)	99,9% (99,9–100%)
Genes de resistencia antimicrobiana		
Gen mecA (resistente a la meticilina) Staphylococcus aureus	98,4% (96,8–99,3%)	98,3% (96–99,4%)
Gen vanA/B (resistente a la vancomicina) Enterococcus spp	98,6% (94,9–99,8%)	100% (96,9–100%)
Gen bla _{KPC} (resistente a carbapenem) Enterobacterias / A. baumannii / P. aeruginosa	100% (91–100%)	100% (99,3–100%)

Altun y col. publicaron un ensayo clínico prospectivo cuyo objetivo fue comparar el rendimiento diagnóstico FilmArray® versus los métodos tradicionales de identificación bacteriana en pacientes con sospecha de sepsis.¹⁰ A partir de frascos de hemocultivos positivos se realizó una tinción de gram y de acuerdo con los resultados se sub-cultivaron en placas de agar específicas. La identificación final de los microorganismos cultivados en las placas de agar fue a través de los sistemas MALDI-TOF, Vitek2 XL o pruebas bioquímicas tradicionales. Un total de 206 muestras se incluyeron en el estudio. El sistema FilmArray® pudo identificar microorganismos en el 91,6% de las muestras que fueron positivas (153/167). En el 7,8% (13) de los casos en los cual FilmArray® resultado negativo se trató de microorganismos que no están contemplados por el panel. En el 3,6% de las muestras (6/167) FilmArray® logro detectar un microorganismo adicional en comparación con el hemocultivo. Los valores de sensibilidad y especificidad sumaria para cada familia de microorganismo se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Capacidad diagnóstica del sistema FilmArray® en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos reportado por Altun y colaboradores.¹⁰

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Bacterias Gram-positivas	98,5 %	100 %	100 %	99,3%
Bacterias Gram-negativas	96,7 %	93,7 %	95,9 %	94,9%
Candida spp.	100 %	99,5 %	91,7 %	100%
Gen mecA (resistente a la meticilina)	96 %	98,9 %	92,3 %	99,5%

VPP: Valor Predictivo Positivo VPN: Valor predictivo Negativo.

Blaschke y col. publicaron un ensayo clínico prospectivo cuyo objetivo fue comparar el rendimiento diagnóstico FilmArray® versus los métodos tradicionales de identificación bacteriana en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos.¹¹ Un total de 93 hemocultivos positivos fueron procesados por ambos métodos. FilmArray® identificó el germen en el 91% de los casos. La sensibilidad y especificidad para identificación de bacterias fue de 91% (IC 95%: 83–96) y 77% (IC 95%: 58–90) respectivamente, siendo para levaduras de 75% (IC 95%: 22–99) y 100% (IC 95%: 96–100) respectivamente.

Banerjee y col. publicaron en 2015 un ECA cuyo objetivo fue comparar el uso de FilmArray® para identificación microbiana en muestras de hemocultivos versus identificación estándar.¹² Se incluyeron en el análisis final 617 pacientes. Dichos pacientes se encontraban internados en sala general, unidad de cuidados intensivos y algunos pacientes eran ambulatorios. La edad promedio de los pacientes fue de 61 años. Las muestras de sangre fueron aleatorizadas en tres ramas para ser analizadas. La primera fue hemocultivo estándar (n=207), la segunda PCR múltiple (n=198) y la tercera PCR múltiple con auditoría por parte de un equipo de microbiólogos en tiempo real (n=212). El objetivo primario fue la duración del tratamiento antibiótico en los primeros cuatro días posterior al enrolamiento. Dentro de los objetivos secundarios figuraba el tiempo a identificación microbiológica y mortalidad, entre otros.

No se observaron diferencias en cuanto a mortalidad, duración del tiempo de internación en sala de cuidados generales o intensivos, o la necesidad de ingreso a UTI en los próximos 14 días de la aleatorización. Los costos totales no fueron significativamente diferentes entre los grupos de intervención y control. Entre los beneficios del FilmArray® se observó un menor tiempo hasta la optimización del tratamiento (descalamiento: 34 horas en la rama control versus 38 horas grupo FilmArray® versus 21 horas FilmArray® con auditoría; escalamiento: 24 horas versus 6 horas versus 4 horas respectivamente), y el número de hemocultivos contaminados no tratados o tratados por menos de 24hs: 47% versus 49% versus 57%). La duración media del tratamiento con piperacilina-tazobactam fue más corta en los grupos FilmArray® (44 horas) y FilmArray® con auditoría (45 horas) en comparación con el control (56 horas, $p = 0.01$). Sin embargo, dentro de los primeros 4 días la duración del tratamiento con vancomicina o la utilización de otros antibióticos no fue diferente entre los grupos. El tiempo transcurrido hasta la identificación microbiológica fue de 1,3 horas en los grupos aleatorizados a utilizar FilmArray®, mientras que en el grupo control fue de 22,3 horas ($p < 0,01$).

FilmArray® en Infecciones Respiratorias Agudas (IRA).

Huang y col. publicaron en el año 2017 una revisión sistemática con meta-análisis donde evaluaron el rendimiento diagnóstico de diferentes sistemas automatizados basados en PCR en pacientes con IRA (20 estudios; $n=5510$).¹³ La mayoría de los estudios incluidos evaluaron FilmArray® (40%), siendo los resultados sobre su rendimiento diagnóstico resumido en la tabla 5.

Tabla 5. Capacidad diagnóstica del FilmArray® en Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) reportado por Huang y colaboradores.¹⁴

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	LR + (IC 95%)	LR – (IC 95%)	ABC (IC 95%)
Influenza A	91,1% (84,8 -94,9)	99,5% (98,8 – 99,8)	186 (74,9-368)	0,09 (0,05-0,15)	0,99 (0,98 -1)
Influenza B	82,2% (68,9-90,5)	99,4% (0,980, 0,998)	167,50 (40,9, 503,00)	0,19 (0,09-0,31)	0,98 (0,94-1)
Virus sincitial respiratorio	91,1% (82,1-95,8)	98,7% (97,1-99,4)	73,1 (29,4-150)	0,09 (0,04- 0,17)	0,98 (0,98-0,99)
Adenovirus	67% (51,6-79,4)	99,1% (96,1-99,8)	86,9 (20,3-273)	0,337 (0,21-0,49)	0,89 (0,85-0,91)
Metapneumovirus humano	91,4% (83,5-95,6)	99,9% (85,4-100)	74,5 (29,4-188,98)	0,167 (0,09-0,30)	0,98 (0,97-0,99)

LR+: likelihood ratio positivo. LR–: likelihood ratio negativo. ABC: Área Bajo la Curva

Subramony y col. publicaron en el año 2014 un estudio retrospectivo antes-después no controlado evaluó el impacto clínico de la implementación del panel respiratorio FilmArray® frente a métodos tradicionales (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, IF, PCR dirigida) en pacientes

hospitalizados menores de 18 años por IRA (n = 4.779).¹⁵ Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo FilmArray® logro tener un diagnóstico etiológico (42,4% versus 14,4%; p <0,01). En este grupo también se observó un menor tiempo de administración de antibióticos (mediana 4 versus 5 días; p <0,01), aunque la cantidad de días por paciente fue similar (75 versus 86 días cada 100 pacientes/días). El grupo FilmArray® pasó más días en aislamiento (34 versus 15 días de aislamiento cada 100 pacientes/días; p=0,01).

Rogers y col. publicaron en el año 2014 un estudio antes-después no controlado que evaluó el impacto clínico de la implementación del panel respiratorio FilmArray® frente a la identificación por PCR individual de los virus influenza A, B y sincitial respiratorio.¹⁶ El estudio incluyó pacientes mayores de tres meses con IRA que consultaron a un servicio de urgencias y fueron internados (n=1.136). Se observó que con la implementación de FilmArray® el tiempo medio para el resultado de la prueba fue más corto (383 versus 1.119 minutos; p<0,01), y que el porcentaje de pacientes con un resultado antes de la internación fue mayor (51,6% versus 13,4%; p<0,01). Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de prescripción de antibióticos (73,4 versus 72%, p=NS) o el tiempo de estadía hospitalaria (3,4 versus 3,2 días). Si bien la duración del uso de antibióticos fue más corta (3,2 versus 2,8 días, p<0,01) la misma dependía de que el resultado fuera positivo y se recibieran los resultados de la prueba dentro de las 4 horas.

Rappo y col. publicaron en 2016 un estudio retrospectivo antes-después no controlado en adultos con IRA que requirieron internación y tuvieron un test positivo para virus respiratorios.¹⁷ Se comparó la cromatografía o PCR individual para los virus influenza A/B y virus sincitial respiratorio frente al empleo únicamente el panel de PCR múltiple (FilmArray®). En el subgrupo de pacientes con influenza (n=212), FilmArray® se asoció a menos internaciones (OR 0,32; IC 95%: 0,1 - 0,98), menor estadía hospitalaria (p=0,04), menor duración de antibióticos (p=0,03) y menor número de radiografías (p<0,01). Estos resultados presentan limitaciones inherentes al diseño del estudio, como pueden ser las diferencias estacionales y/o epidemiológicas en la clase y severidad de los virus, y/o variaciones en el manejo de los pacientes.

Nelson y cols. publicaron en 2015 una evaluación económica acerca del uso de PCR para detección de infecciones virales respiratorias en niños en los Estados Unidos.¹⁸ Se compararon cuatro métodos diagnósticos diferentes: Filmarray, PCR tradicional, anticuerpos fluorescentes directos y test rápido de antígenos. La población estudiada fue 289 niños internados, y el rédito diagnóstico de los distintos métodos fue tomada de la literatura. Los costos se consideraron en dólares estadounidenses de 2011 (USD) desde la perspectiva hospitalaria y la efectividad en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se utilizó un modelo Monte-Carlo. El marco temporal seleccionado fue la expectativa de vida y la tasa de descuento del 3%. Considerando el umbral de costo efectividad de los Estados Unidos en 50.000 USD, el uso de Filmarray no resulto una estrategia costo-efectiva al compararla con el examen de antígenos rápidos como método de referencia, teniendo un costo incremental de 115.556 USD por AVAC en una población de niños de 3 a 36 meses y de 228.000 USD en niños de 3 a 18 años.

Mahony y cols. publicaron en 2009 un análisis de costos acerca del uso de PCR para detección de infecciones virales respiratorias.¹⁹ Se compararon tres estrategias diferentes: Panel de PCR para virus respiratorios, antígenos fluorescentes, antígenos fluorescentes más cultivo, PCR más antígenos fluorescentes. Se determinaron los costos de cada estrategia por caso. La estrategia menos costosa fue la estrategia de panel PCR para virus único.

5.2 Evaluaciones de Tecnología Sanitaria y guías de práctica clínica.

Un informe de ETS elaborado por la Agencia Canadiense de Tecnología de Medicamentos y Tecnología Sanitaria (CADTH, su sigla en inglés de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

publicado en el año 2017 evaluó el uso de Filmarray® en pacientes en los que se requiere el diagnóstico del agente causal de sepsis.²⁰ Luego de una revisión sistemática de la literatura, se menciona que al evaluar como desenlace la mortalidad relacionada a la sepsis dos estudios publicados (n=404) y tres posters de congreso (n=376) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad con la introducción del FilmArray®. Su utilización demostró resultados contradictorios al evaluar la estadía hospitalaria observándose en dos estudios una disminución en 0,6 días, aunque otros tres estudios presentados como poster en congresos no encontraron diferencias después de su implementación. El informe concluye que la evidencia hasta la fecha sugiere que el panel FilmArray® en pacientes con sospecha de sepsis y hemocultivos positivos, principalmente cuando se combina con programas de auditoría en tiempo real, puede ayudar a mejorar la atención del paciente al permitir que los microorganismos se identifiquen más rápidamente y al uso más apropiado de antibióticos. La especificidad y la sensibilidad de la prueba son buenas siendo la principal limitación su incapacidad para detectar organismos no incluidos en el panel.

Las guías Internacionales para el Manejo de la sepsis y el shock séptico (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock) publicadas en el año 2016 menciona que los métodos de diagnóstico molecular pueden ofrecer el potencial para diagnosticar infecciones de forma más rápida y precisa que las técnicas actuales.²¹ Sin embargo, debido a las diversas tecnologías desarrolladas, la experiencia clínica sigue siendo limitada y se necesita una validación adicional antes de recomendar estos métodos como complemento o reemplazo de las técnicas estándar de cultivo de sangre. Además, las pruebas de susceptibilidad requieren el aislamiento y la prueba directa de patógenos viables.

Existe consenso entre las principales guías de recomendaciones y consensos que no es necesario confirmar el diagnóstico de Influenza en los pacientes sospechosos de esta enfermedad que son detectados habitualmente en los servicios de salud del primer nivel de atención, excepto que dichos servicios formen parte de una red de vigilancia de influenza, o en casos de Infecciones Respiratorias Agudas Graves Inusitadas.²²⁻²⁵ En los casos en los cuales este indicado mencionan el uso de las técnicas de PCR sin mencionar de manera específica FilmArray.

5.4 Políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 6.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Solo se encontró una política de cobertura referente a un financiador privado de los Estados Unidos. La agencia AETNA considera médicamente necesaria la PCR para diagnóstico de ciertas infecciones en individuos con ciertas condiciones predisponentes, así como considera experimental para el diagnóstico de otras infecciones.²⁶

Tabla 6: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Sepsis	Infecciones respiratorias
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{27,28}	Argentina	2004/2017	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁹	Brasil	2018	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁰	Brasil	2018	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ^{31,32}	Chile	2014	NM*	NM*
	POS (#) ³³	Colombia	2018	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁴	Uruguay	2018	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Department of Health	Australia	2018	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁰	Canadá	2018	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁵	Francia	2018	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁶	EE.UU.	2018	NM	NM
	Aetna ²⁶	EE.UU.	2018	NM ^α	NM ^α
	Anthem ³⁷	EE.UU.	2018	NM	NM
Cigna ³⁸	EE.UU.	2018	NM	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁹	Reino Unido	2018	NM	NM	
Guías de práctica	Ministerio de Salud de la Nación ⁴⁰	Argentina	2011	--	NM ^α
	Guías de atención pediátrica del Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan" ²³	Argentina	2015	--	NM ^α
	Sociedad Argentina de Pediatría ²²	Argentina	2015	--	NM ^α
	Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines ²¹	--	2016	NM	--
	Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas ^{24,25}	EE.UU.	2009/2011	--	NM ^α

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. (α) Hacen mención al uso de PCR sin especificar FilmArray®.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a BioMérieux Argentina, Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Informe de Respuesta Rápida

FilmArray® en infecciones respiratorias agudas y sepsis

Actualización del documento N° 493

Fecha de realización: Septiembre de 2018

ISSN 1668-2793

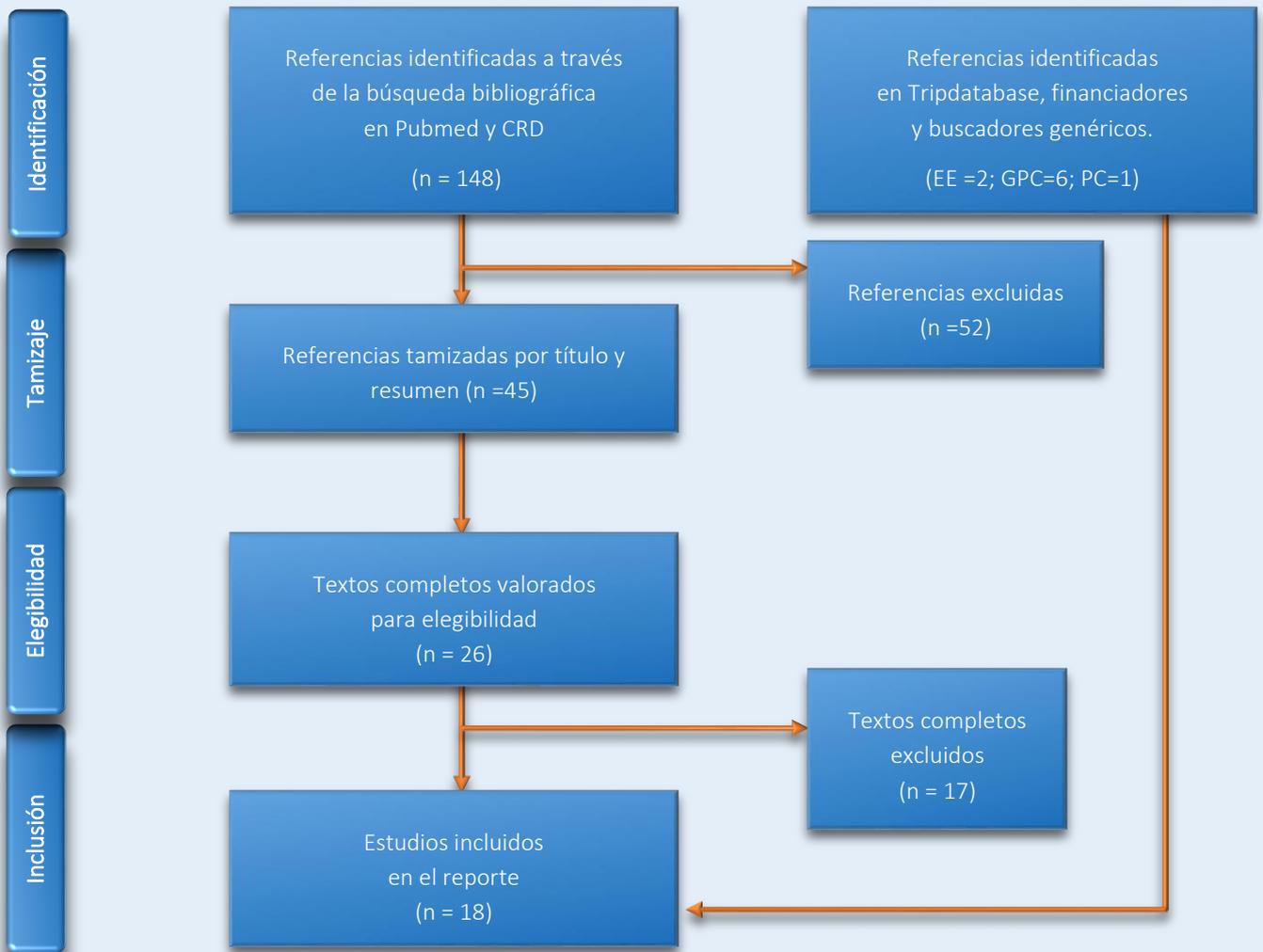
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 7 de agosto de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ((Multiplex Polymerase Chain Reaction[Mesh] OR Multiplex PCR[tiab] OR Real-Time PCR[tiab] OR Triplex PCR[tiab] OR Multiplex Polymerase[tiab] OR FilmArray*[tiab]) AND (Sepsis[Mesh] OR Sepsis[tiab] OR Septicem*[tiab] OR Septic*[tiab] OR Bacteremia[tiab] OR Blood Poison*[tiab] OR "common cold"[MeSH] OR influenza, human[MeSH] OR influenza[tiab] OR Respiratory Syncytial Viruses [Mesh] OR "Respiratory Syncytial Viruses"[tiab] OR Parainfluenza Virus 4 [Mesh] OR Parainfluenza Virus 3 [Mesh] OR Parainfluenza Virus 2 [Mesh] OR Parainfluenza Virus 1 [Mesh] OR parainfluenza Virus [tiab] OR Adenoviridae Infections [Mesh] OR "Adenoviridae Infections"[tiab] OR Coronavirus [Mesh] OR Coronavirus [tiab] OR Metapneumovirus [Mesh] OR Metapneumovirus [tiab] OR Bordetella pertussis [Mesh] OR "Bordetella pertussis" [tiab] OR "Chlamydophila pneumoniae"[Mesh] OR "Chlamydophila pneumoniae"[tiab] OR Mycoplasma pneumoniae [Mesh] OR "Mycoplasma pneumoniae"[tiab] OR pneumonia[MeSH] OR pneumonia[tiab] OR bronchitis[MeSH] OR bronchitis[tiab] OR bronchiolitis[MeSH] OR bronchiolitis[tiab] OR rhinosinusitis[All Fields] OR pharyngitis[MeSH] OR pharyngitis[tiab] OR laryngitis[MeSH] OR laryngitis[tiab] OR (otitis[MeSH] OR otitis[tiab] OR tonsillitis[MeSH] OR tonsillitis[tiab] OR pulmonary disease, chronic obstructive[MeSH] OR chronic obstructive pulmonary disease[tiab] OR copd[tiab])). Y la aplicación del siguiente filtro: (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados

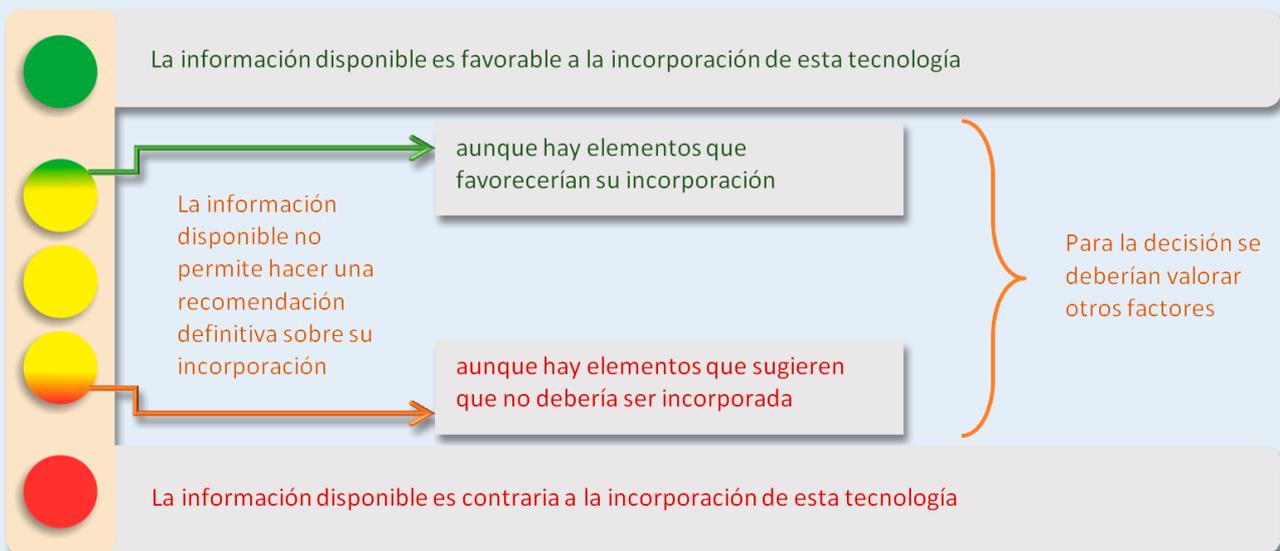


Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 7. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato.

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. **IQWiG General Methods**. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 7. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato.

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Panel de PCR múltiple (FilmArray®) para el diagnóstico de infecciones

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- Pacientes cursando internación por cuadro de sepsis o infección respiratoria aguda en el cual la identificación microbiológica rápida podría producir una modificación en el tratamiento antimicrobiano impactando en un posible beneficio clínico mayor al paciente.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

- No aplica.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

- Se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en infectología especificando fecha de internación, diagnóstico presuntivo y exámenes complementarios realizados que justifiquen la severidad del cuadro. El médico solicitante deberá justificar en el resumen de historia clínica la necesidad del obtener el resultado microbiológico rápido, y los posibles beneficios o la modificación del manejo terapéutico del paciente a partir de los resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud de Argentina. Indicadores Básicos 2015. Buenos Aires, Argentina 2015: <http://www.paho.org/arg/images/gallery/indicadores/Indicadores2015.pdf?ua=1>. Accessed August 16, 2016.
2. Ministerio de Salud de Argentina. Abordaje Integral de las Infecciones Respiratorias Agudas. 2ª ed. Buenos Aires 2011: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/enf-resp-guia.pdf>. Accessed August 8, 2016.
3. Chhabra P, Gregoricus N, Weinberg GA, et al. Comparison of three multiplex gastrointestinal platforms for the detection of gastroenteritis viruses. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2017;95:66-71.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.
6. Chiu SC, Lin YC, Wang HC, et al. Surveillance of upper respiratory infections using a new multiplex PCR assay compared to conventional methods during the influenza season in Taiwan. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;61:97-102.
7. U.S. Food and Drug Administration. 510(k) Number: k130914. FilmArray® Instrument. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K130914.pdf.
8. ClinicalTrials.gov. The Clinical Value of FA in AHLRI Patients (FALRI). NCT03391076. U.S. Department of Health and Human Services: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391076>. Accessed August 2018.
9. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(3):687-698.
10. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(12):4130-4136.
11. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;74(4):349-355.
12. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(7):1071-1080.
13. Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017.
14. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246(3):772-782.
15. Subramony A, Zachariah P, Krones A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *The Journal of pediatrics*. 2016;173:196-201.e192.
16. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139(5):636-641.
17. Rappo U, Schuetz AN, Jenkins SG, et al. Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(8):2096-2103.
18. Nelson RE, Stockmann C, Hersh AL, et al. Economic analysis of rapid and sensitive polymerase chain reaction testing in the emergency department for influenza infections in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(6):577-582.
19. Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J, et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(9):2812-2817.
20. Chan KH, To KKW, Li PTW, et al. Evaluation of NxTAG Respiratory Pathogen Panel and Comparison with xTAG Respiratory Viral Panel Fast v2 and Film Array Respiratory Panel for Detecting Respiratory Pathogens in Nasopharyngeal Aspirates and Swine/Avian-Origin Influenza A Subtypes in Culture Isolates. *Advances in virology*. 2017;2017:1324276.

21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-377.
22. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología y Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Archivos argentinos de pediatría*. 2015;113(4):373-374.
23. Castaños; C, Rodríguez; S. Guías de Atención Pediátrica 2013: Manejo de la Bronquiolitis Actualización 2015. Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan".
24. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(7):e25-76.
25. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(8):1003-1032.
26. Aetna. Polymerase Chain Reaction Testing: Selected Indications. 2018: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0650.html. Accessed 07 08 2018.
27. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación; 2004: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=pmoprincipal>. Accessed August 22, 2016.
28. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R.). Resolución 46/2017 Argentina. Ministerio de Salud de la Nación; 2017: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Accessed December 15, 2017.
29. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No Sus.Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Brasil; 2018: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica> Accessed August 15, 2018.
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura mínima de plano. Brasil; 2018: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano> Accessed July 30,2018.
31. Ministerio de Salud. Guía para el Diagnóstico y Manejo Clínico de Casos de influenza. Chile; 2014: http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20CLINICA%20INFLUENZA%202014_imprimir.pdf. Accessed December 15,2017.
32. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas: Anexo decreto régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile; 2016: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed December 15,2017.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia; 2018: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx> Accessed August15, 2018.
34. Sistema Nacional Integrado de Salud. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tecnicas cubiertas. Uruguay; 2018: <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>. Accessed August 15, 2018.
35. Haute Autorité de Santé (HAS). France; 2018: <https://www.has-sante.fr>. Accessed August 15,2018.
36. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare prescription drug formulary Guidance. CY18 Formulary Reference File (v07.18.17) United State; 2017: https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html Accessed December 15,2017
37. Anthem Health Insurance, Inc. Medical Policies. 2018: https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f1/s0/t0/pw_a111722.htm&rootLevel=0&name=onlinepolicies&label=Overview. Accessed August 13,2018.
38. Cigna, Inc. Coverage Policies. 2018: [https://cignaforhpc.cigna.com/web/public/resourcesGuest!/ut/p/z1/hY9NT8JAEIZ_C4ce7QwUsZoQsxLIiYziedoDuxWzr2q62TDO7tNZf7wI3I2FO8_HMO_OChC3InWpNoZyhnapp8ncrJ28s8ngwXCS7mq_U TLtc4Ww6TJMIYXMKjH6MZ0Ic9uUIZAWyqCg7fSN2WRQXIFI_aNYc7tm3S-caexdggF3XhbavPUwU5IQHaEvF-j1A4eNhn8dfYxJiPBKz0e3roptO_xMtyTrY_tWC1Hu9Oe_1Gjat0R0kB0teCIJ_3ThtA8zLvAmQtaU95_rZ_ZKy4921qNatCr6kyuTmCyumC-JhXKINWjrgPGw_dH2Q_Vau-w4bYVdqFykIaQVNV8UpmffTzGNViMPgFjYQUKQ!/\(dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/p0/IZ7_OG861H50HGJPF0IP0CI1SS3085=CZ6_OG861HS0HGJPF0IP0CI1SS3080=LA0=Eref!OCpsitesQCPchcpQCPr](https://cignaforhpc.cigna.com/web/public/resourcesGuest!/ut/p/z1/hY9NT8JAEIZ_C4ce7QwUsZoQsxLIiYziedoDuxWzr2q62TDO7tNZf7wI3I2FO8_HMO_OChC3InWpNoZyhnapp8ncrJ28s8ngwXCS7mq_U TLtc4Ww6TJMIYXMKjH6MZ0Ic9uUIZAWyqCg7fSN2WRQXIFI_aNYc7tm3S-caexdggF3XhbavPUwU5IQHaEvF-j1A4eNhn8dfYxJiPBKz0e3roptO_xMtyTrY_tWC1Hu9Oe_1Gjat0R0kB0teCIJ_3ThtA8zLvAmQtaU95_rZ_ZKy4921qNatCr6kyuTmCyumC-JhXKINWjrgPGw_dH2Q_Vau-w4bYVdqFykIaQVNV8UpmffTzGNViMPgFjYQUKQ!/(dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/p0/IZ7_OG861H50HGJPF0IP0CI1SS3085=CZ6_OG861HS0HGJPF0IP0CI1SS3080=LA0=Eref!OCpsitesQCPchcpQCPr)

[esourceLibraryQCPcoveragePoliciesQCPindex.page=#/Z7_OG861HS0HGJPF0IP0CI1SS3085](#).

Accessed December 13, 2017.

39. National Institute for health and Care Excellence. 2018: <https://www.nice.org.uk>. Accessed August 15, 2018.
40. Ministerio de Salud de Argentina. Plan de Abordaje Integral de la Enfermedad Diarreica Aguda y Plan de Contingencia de Cólera. Buenos Aires2011: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-abordaje-colera.pdf>. Accessed August 8, 2016.