



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PRUEBA RÁPIDA MOLECULAR PARA DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SEPSIS SEVERA O SHOCK SÉPTICO POR SOSPECHA DE INFECCIONES RELACIONADAS A BACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS
BIOMÉDICOS - SDEDMYEB

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Febrero, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lucy Jesus Gendrau Castillo - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
3. Victor Andrés Velásquez Rimachi - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
4. Diego Eduardo Azañedo Vilchez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú. 2024.

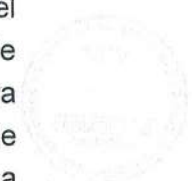


RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de evaluaciones de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada con Resolución N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas. De este modo, mediante la Nota N° 2815-GRPR-ESSALUD-2023 los médicos especialistas del servicio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2018, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de inclusión del dispositivo médico “prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas”.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Durante la evaluación, los expertos destacaron la creciente necesidad de métodos diagnósticos eficaces y seguros en el contexto de EsSalud para pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico, sospechosos de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas. En este escenario, la prueba rápida molecular para la detección de carbapenemasas se presenta como una alternativa prometedora frente al método convencional de reacción de cadena de polimerasas (PCR) actualmente disponible en EsSalud. Esta prueba, podría ofrecer resultados más rápidos y precisos, esenciales para el manejo eficiente de estos pacientes críticos. A diferencia de la PCR, la prueba rápida molecular se especializa en identificar rápidamente las bacterias productoras de carbapenemasas, lo cual es crucial para tomar decisiones terapéuticas oportunas. Los expertos sugieren que esta tecnología podría mejorar significativamente los desenlaces clínicos, como la exactitud diagnóstica, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos. Además, se enfatizó en la importancia de evaluar la efectividad de esta prueba en términos de tiempo para obtener resultados y las posibles complicaciones asociadas a su uso. Los especialistas argumentan que, al ofrecer un diagnóstico más rápido y específico, la prueba rápida molecular podría mejorar significativamente la gestión de pacientes con sepsis severa o shock séptico, potencialmente reduciendo la morbilidad y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto, se considera esencial la inclusión de esta tecnología como herramienta diagnóstica disponible en EsSalud para enfrentar eficazmente estas complicaciones críticas. Tomando en cuenta los argumentos de los



especialistas, se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas
Intervención	Prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas*
Comparador	Prueba molecular de reacción de cadena de polimerasas**
Desenlaces	Eficacia, Efectividad y seguridad: Tiempo requerido para obtener resultados, Complicaciones asociadas al uso de dispositivos. Exactitud diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos.

P=población, I=intervención, C=comparador, O= "outcome" o desenlace.

* Incluye detección específica de genes blaKPC, blaNDM, blaIMP, blaVIM y bla OXA-48.

** Incluye prueba de PCR en tiempo real y convencionales con o sin cultivos.



II. ASPECTOS GENERALES

La sepsis severa y el shock séptico son condiciones médicas críticas que surgen como complicaciones de una infección. La sepsis severa se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica a la infección, que lleva a una disfunción orgánica, mientras que el shock séptico es una forma más grave, donde se observa una significativa caída en la presión arterial que puede conducir a un fallo multiorgánico (Singer et al., 2016). Estas condiciones son de particular preocupación en el ámbito hospitalario, con la sepsis siendo responsable de aproximadamente el 20 % de todas las admisiones a unidades de cuidados intensivos a nivel mundial. Según estudios recientes, la sepsis afecta a más de 30 millones de personas en todo el mundo cada año, con una mortalidad que puede alcanzar hasta el 25 % en casos de sepsis severa y más del 40 % en casos de shock séptico (Fleischmann et al., 2016). Además, la resistencia a los antibióticos, como la presentada por bacterias productoras de carbapenemasas, está emergiendo como un desafío significativo en el tratamiento de estas infecciones, complicando aún más el manejo clínico de estos pacientes (Vincent et al., 2009).

En EsSalud, el método de PCR se emplea como una herramienta de diagnóstico estándar para la detección de una variedad de microorganismos, lo que demuestra la capacidad resolutoria del sistema para realizar procedimientos complejos de diagnóstico. Aunque el PCR es efectivo y confiable en muchos contextos, su uso para la detección específica de bacterias productoras de carbapenemasas en pacientes con sepsis severa o shock séptico podría presentar ciertas limitaciones. La variabilidad en la carga

bacteriana y en los tiempos de respuesta individual a la infección puede afectar potencialmente la eficacia del PCR en estos casos específicos, lo que es crucial para el manejo efectivo de estos pacientes (Liu et al., 2012; Williamson et al., 2021). Además, los tiempos de procesamiento y la necesidad de infraestructura específica para el PCR pueden retrasar la obtención de resultados, un factor crítico en situaciones de emergencia médica (Larionov et al., 2005; Rådström et al., 2003). Frente a estas posibles limitaciones, la prueba rápida molecular para la detección de carbapenemasas surge como una alternativa valiosa, ofreciendo la posibilidad de resultados más rápidos y precisos, lo que podría mejorar significativamente el manejo y el pronóstico de los pacientes afectados (Jing et al., 2019; Liao et al., 2022).

Debido a todo esto, los especialistas han propuesto la incorporación de la prueba rápida molecular para la detección de carbapenemasas en EsSalud, debido a su capacidad de proporcionar diagnósticos rápidos y específicos en pacientes con sepsis severa o shock séptico. Esta tecnología, ofrece un enfoque diferenciado para identificar de manera eficiente las bacterias productoras de carbapenemasas, comparado con el método convencional de PCR actualmente disponible para otros microorganismos. La adopción de esta prueba rápida podría marcar un avance significativo en el manejo de estas condiciones críticas en EsSalud, brindando una herramienta adicional que optimiza el tratamiento y mejora los resultados clínicos en los pacientes (Chen et al., 2021). Los expertos enfatizan que la capacidad de esta prueba para entregar resultados rápidos y precisos es vital para la toma de decisiones terapéuticas oportunas, lo que podría facilitar los procesos de toma de decisiones clínicas en EsSalud (*FDA's Ongoing Work to Support and Advance COVID-19 Diagnostic Test Accuracy and Availability* | FDA, s/f; Ferrante Di Ruffano et al., 2012).

A la fecha, se ha identificado el registro un dispositivo de prueba rápida molecular para la detección de carbapenemasas en la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú. El dispositivo identificado corresponde a un representante en territorio nacional: ROCHEM BIOCARE DEL PERU S.A.C. (DMDIV3823E). Según los fabricantes, esta tecnología tiene indicación de uso para detectar genes productores de carbapenemasas blaKPC, blaNDM, blaIMP, blaVIM y bla OXA-48. Las denominaciones son descritas en la tabla 2.

Tabla 2. Información del registro sanitario

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
XPERT® CARBA-R.	DMDIV3823E	ROCHEM BIOCARE DEL PERU S.A.C.	CEPHEID	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	17/03/2026

Fuente: DIGEMID¹

¹ <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas.

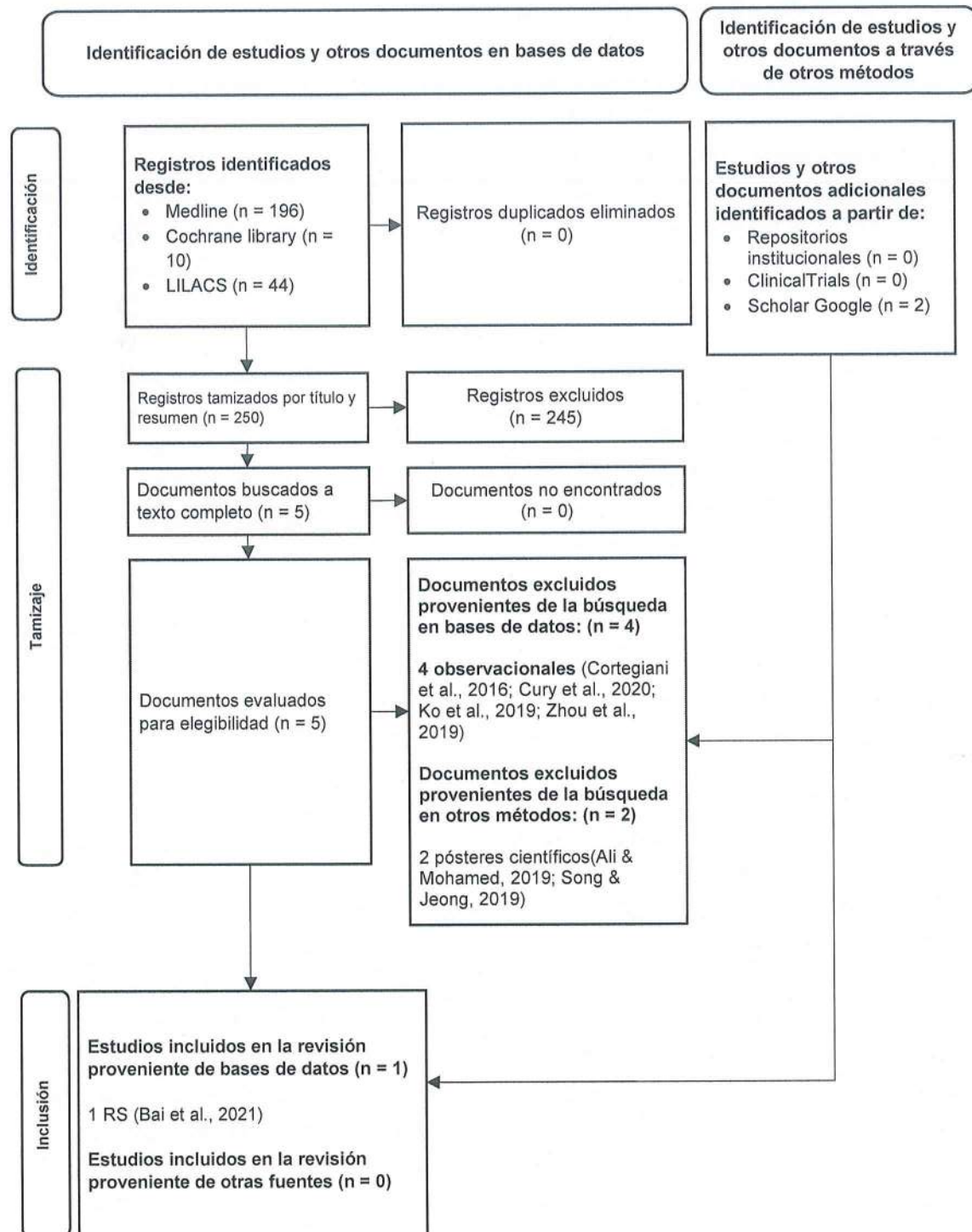
III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos de Medline, Cochrane library y LiLACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en Google (100 primeras entradas en inglés y español ordenadas por relevancia) y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), incluyendo, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y *Haute Autorité de Santé* (HAS). Además, se realizó una búsqueda de GPC en páginas web de sociedades especializadas en aféresis como: *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC), *American Society for Microbiology* (ASM), y *European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (ESCMID). Por último, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en ejecución o aún no terminados en las plataformas de *ClinicalTrials.gov* e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP).

Los términos utilizados y los resultados obtenidos se presentan a detalle en las Tablas 1 - 3 del Material suplementario. En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, la selección de documentos se realizó revisando el texto completo. Las secuencias para la selección de los documentos finalmente incluidos se presentan en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma de selección de la evidencia



Luego de la búsqueda bibliográfica hasta el 16 de enero del 2024 se incluyó una RS (Bai et al., 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El presente documento técnico fue elaborado con el objetivo de realizar una evaluación de la eficacia y seguridad de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas. Luego de la búsqueda y selección de evidencia, no se identificaron GPC o ETS específicas que respondieran a la PICO de interés para la presente ETS.

La RS de Bai et al., 2021 (Bai et al., 2021) respondió directamente la PICO, ya que tuvo como objetivo evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas (Xpert Carba-R) en muestras rectales o aislados clínicos² tomando como estudio de referencia al PCR + cultivo para la determinación fenotípica y genotípica de los microorganismos. Realizaron una búsqueda sistemática en las bases de datos de Cochrane Library, EMBASE y MEDLINE (vía PubMed) en enero del 2021 empleando las palabras clave "Xpert Carba-R", "carbapenemase-producing organisms" y "CPOs". Se Incluyeron estudios que compararon la prueba Xpert Carba-R con el método de referencia en pacientes de todas las edades, que habían utilizado hisopados rectales o aislados clínicos como métodos de muestreo, y que proporcionaran información sobre su exactitud diagnóstica. Se excluyeron cartas al editor, revisiones, editoriales, estudios de caso, investigaciones experimentales y artículos duplicados, además de estudios con menos de 20 participantes como muestra para reducir el sesgo de selección. Para el analisis de subgrupos se categorizó los resultados según tipo de muestra (rectal o aislado clínico), prevalencia del país y población de alto riesgo³. Incluyeron 17 estudios con un total de 15,972 participantes, de los cuales 8 evaluaron la prueba en muestras rectales y 9 en aislados clínicos. Entre los estudios incluidos destacan los de Ko et al., 2019 (Ko et al., 2019) y el de Cury et al., 2020 (Cury et al., 2020), por haberse también identificado por la búsqueda sistemática de la presente ETS. Todos los estudios incluidos fueron evaluados utilizando la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*. Se observó que más de la mitad de los estudios incluidos presentaban un riesgo de sesgo poco claro o alto en los dominios de selección de pacientes y prueba índice. En contraste, la mayoría de los estudios tenían un riesgo de sesgo poco claro o bajo en los dominios de estándar de referencia y flujo y tiempo. En cuanto a la aplicabilidad, más de la mitad de los estudios (n = 10, 62.5 %) presentaban un alto riesgo de sesgo en la selección de pacientes, pero la mayoría de

² Denota las muestras de microorganismos que se han aislado de pacientes que presentan una infección o una enfermedad clínica.

³ Pacientes trasladados desde otros hospitales, los ingresados en unidades de cuidados intensivos o aquellos que habían estado expuestos a CPO (Organismos Productores de Carbapenemasas)

los estudios tenían un bajo riesgo de sesgo en el estándar de referencia (n = 16, 100 %) y en la prueba índice (n = 11, 68.7 %).

En muestras rectales, se incluyeron un total de nueve estudios que comprendieron 13,789 participantes. El metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios evidenció una sensibilidad del 0.95 (IC 95 %, 0.91-0.97, $I^2 = 90.80$ %), especificidad del 0.99 (IC 95 %, 0.97-0.99, $I^2 = 97.17$ %). Se destacó que seis de los nueve estudios incluyeron pacientes de alto riesgo, de los que cinco estudios proporcionaron datos relevantes para calcular un metaanálisis que evidenció una sensibilidad del 0.99 (IC 95 %, 0.76-1.00, $I^2 = 78.51$ %) y una especificidad del 0.98 (IC 95 %, 0.97-0.99, $I^2 = 84.95$ %). En aislados clínicos, se incluyeron ocho estudios que comprendieron 2183 participantes. El metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios evidenció una sensibilidad del 0.97 (IC 95 %, 0.97-1.00; $I^2 = 97.43$ %); y una especificidad del 0.98 (IC 95 %, 0.97-0.99; $I^2 = 55.27$ %). La prueba Xpert Carba-R mostró una alta sensibilidad y especificidad en la detección de varios genes de carbapenemasas en diferentes estudios, se resume los resultados de sensibilidad y especificidad en la tabla 3.

Tabla 3. Exactitud de la prueba Xpert Carba-R para la detección de genes de carbapenemasas

Gen	Número de estudios	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)
blaKPC	9	0.99 (0.95 - 1.00)	0.99 (0.99 - 1.00)
blaNDM	8	1.00 (0.36 - 1.00)	1.00 (0.99 - 1.00)
blaIMP-1	8	0.97 (0.67 - 1.00)	1.00 (0.98 - 1.00)
blaVIM	7	1.00 (0.69 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)
blaOXA-48	7	0.99 (0.83 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)

Este metaanálisis, a pesar de su riguroso enfoque metodológico, presenta algunas limitaciones importantes que deben considerarse al extrapolar sus resultados a contextos como el peruano. Las diferencias en los criterios de inclusión de los estudios podrían sesgar los resultados y limitar su aplicabilidad en poblaciones específicas. Se identificó una elevada heterogeneidad en los metaanálisis, los resultados de las metaregresiones indicaron que la calidad de la investigación, el diseño del estudio, la prevalencia de las bacterias productoras de carbapenemasas en su medio, y el uso de enmascaramiento contribuyeron en parte a la heterogeneidad en las estimaciones de especificidad, pero no en las de sensibilidad. Estos factores tienen un impacto diferencial en la precisión de los resultados reportados, particularmente en la especificidad de las intervenciones o medidas evaluadas. Además, la variabilidad regional en la distribución de los genes de carbapenemasas sugiere que los resultados pueden no reflejar con precisión la realidad peruana, donde la prevalencia de estos genes podría ser diferente. La limitación de la prueba Xpert Carba-R para detectar nuevos genes de



carbapenemasas y la preocupación por resultados falsos positivos son aspectos críticos para considerar en entornos de prevalencia incierta, como podría ser el caso en Perú. También es importante destacar que la variabilidad en los métodos de referencia utilizados en los estudios incluidos como la PCR en tiempo real o multiplex, que van más allá de los métodos de PCR convencionales y podrían no estar disponibles en el contexto peruano, limita aún más la extrapolación de los resultados a dicho entorno.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión: 1) Actualmente EsSalud cuenta con PCR convencionales para la identificación de microorganismos en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas. 2) la RS de Bai et al., 2021 (Bai et al., 2021) demostró que la prueba rápida molecular para la detección de carbapenemasas tiene una sensibilidad y especificidad óptimas tanto en muestras rectales como en aislamientos clínicos, tanto en pacientes de alto riesgo como en hospitalización general. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la heterogeneidad en los comparadores y algunas diferencias en las características no consideradas en el análisis de la toma de muestras podrían limitar la extrapolación de estos resultados a contextos con recursos limitados, como el peruano. Aunque no se encontraron correlaciones directas entre la precisión de la detección y resultados clínicos relevantes, existe evidencia que respalda la relación estadísticamente significativa entre la detección de microorganismos multirresistentes y el pronóstico relacionado a morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con infecciones sistémicas (Martinez-Oliva et al., 2019; Wang et al., 2023; Zhang et al., 2020). Por lo tanto, se identificó evidencia que pueda demostrar técnicamente un perfil de eficacia y seguridad a favor de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de la prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas en pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, A., & Mohamed, T. (2019). Detection and characterization of carbapenem resistant enterobacteriaceae in sohag university hospitals. *European Respiratory Journal*, 54(suppl 63), PA2905. <https://doi.org/10.1183/13993003.CONGRESS-2019.PA2905>

- Bai, Y., Hao, Y., Shao, C., Wang, Y., & Jin, Y. (2021). Accuracy of Xpert Carba-R Assay for the Diagnosis of Carbapenemase-Producing Organisms from Rectal Swabs and Clinical Isolates: A Meta-Analysis of Diagnostic Studies. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 23(11), 1534–1544. <https://doi.org/10.1016/J.JMOLDX.2021.08.006>
- Chen, K., Malik, A. A., Sheng, Y. J., Ahmed, S., Sun, C., Deng, C. L., & Ojha, S. C. (2021). Clinical Utility of Molecular Tests for Guiding Therapeutic Decisions in Bloodstream Staphylococcal Infections: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 713447. <https://doi.org/10.3389/FPED.2021.713447/BIBTEX>
- Cortegiani, A., Russotto, V., Graziano, G., Geraci, D., Saporito, L., Cocorullo, G., Raineri, S. M., Mammina, C., & Giarratano, A. (2016). Use of Cepheid Xpert Carba-R® for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Bacteria in Abdominal Septic Patients Admitted to Intensive Care Unit. *PLoS one*, 11(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0160643>
- Cury, A. P., Almeida Junior, J. N., Costa, S. F., Salomão, M. C., Boszczowski, Í., Duarte, A. J. S., & Rossi, F. (2020). Diagnostic performance of the Xpert Carba-R™ assay directly from rectal swabs for active surveillance of carbapenemase-producing organisms in the largest Brazilian University Hospital. *Journal of microbiological methods*, 171. <https://doi.org/10.1016/J.MIMET.2020.105884>
- FDA's Ongoing Work to Support and Advance COVID-19 Diagnostic Test Accuracy and Availability | FDA. (s/f). Recuperado el 13 de diciembre de 2023, de <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fdas-ongoing-work-support-and-advance-covid-19-diagnostic-test-accuracy-and-availability>
- Ferrante Di Ruffano, L., Hyde, C. J., McCaffery, K. J., Bossuyt, P. M. M., & Deeks, J. J. (2012). Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ*, 344(7847). <https://doi.org/10.1136/BMJ.E686>
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., & Reinhart, K. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(3), 259–272. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201504-0781OC>
- Jing, X., Min, X., Zhang, X., Gong, L., Wu, T., Sun, R., Chen, L., Liu, R., & Zeng, J. (2019). The Rapid Carbapenemase Detection Method (rCDM) for Rapid and Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 484075. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2019.00371/BIBTEX>
- Ko, Y. J., Kim, J., Kim, H. N., Yoon, S. Y., Lim, C. S., & Lee, C. K. (2019). Diagnostic performance of the Xpert Carba-R assay for active surveillance of rectal carbapenemase-producing organisms in intensive care unit patients. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13756-019-0579-2/TABLES/4>
- Larionov, A., Krause, A., & Miller, W. R. (2005). A standard curve based method for relative real time PCR data processing. *BMC Bioinformatics*, 6(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-6-62/FIGURES/12>
- Liao, Q., Yuan, Y., Zhang, W., Deng, J., Wu, S., Liu, Y., Xiao, Y., & Kang, M. (2022). Detection and Characterization of Carbapenemases in Enterobacterales With a New Rapid and



- Simplified Carbapenemase Detection Method Called rsCDM. *Frontiers in Microbiology*, 13, 860288. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2022.860288/BIBTEX>
- Liu, C. M., Aziz, M., Kachur, S., Hsueh, P. R., Huang, Y. T., Keim, P., & Price, L. B. (2012). BactQuant: an enhanced broad-coverage bacterial quantitative real-time PCR assay. *BMC microbiology*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-56/FIGURES/3>
- Martinez-Oliva, D., Rennert-May, E., Somayaji, R., Conly, J., Gea Gonzalez, M., & City, M. (2019). Diagnosis and Treatment of Carbapenemase-Producing Organisms—an Update. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2019 11:3, 11(3), 317–329. <https://doi.org/10.1007/S40506-019-00202-8>
- Rådström, P., Knutsson, R., Wolffs, P., Dahlenborg, M., & Löfström, C. (2003). Pre-PCR processing of samples. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 216, 31–50. <https://doi.org/10.1385/1-59259-344-5:31/COVER>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0287>
- Song, J. Y., & Jeong, I. S. (2019). Validation of a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization risk prediction model: A retrospective cohort study in Korean intensive care units. *American Journal of Infection Control*, 47(12), 1436–1442. <https://doi.org/10.1016/J.AJIC.2019.07.001>
- Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., & Reinhart, K. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21), 2323–2329. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2009.1754>
- Wang, J. J., Li, J. Y., Wu, W. Q., Qiu, M. J., Wu, C. X., Zhou, Z. T., Wu, M. L., Tian, S., Wu, L., Zhang, J. P., Zhang, Z. R., Tian, R. X., Hong, Z. W., Ren, H. J., Wang, G. F., Wu, X. W., & Ren, J. A. (2023). [Effects of rapid drug sensitivity testing for multidrug-resistant bacteria on the prognosis of patients with severe intra-abdominal infection]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 26(9), 847–852. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.CN441530-20230620-00219>
- Williamson, K. M., Wagner, B. D., Robertson, C. E., Stevens, M. J., Sontag, M. K., Mourani, P. M., & Harris, J. K. (2021). Modified PCR protocol to increase sensitivity for determination of bacterial community composition. *Microbiome*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S40168-020-00958-Y/FIGURES/6>
- Zhang, S., Yang, Z., Sun, L., Wang, Z., Sun, L., Xu, J., Zeng, L., & Sun, T. (2020). Clinical Observation and Prognostic Analysis of Patients With *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 577244. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.577244>
- Zhou, M., Kudinha, T., Du, B., Peng, J., Ma, X., Yang, Y. Y., Zhang, G., Zhang, J., Yang, Q., & Xu, Y. C. (2019). Active surveillance of carbapenemase-producing organisms (CPO) colonization with Xpert carba-R assay plus positive patient isolation proves to be effective in CPO containment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(MAY), 162. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2019.00162/FULL>



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1. Condiciones de uso

Los pacientes para intervenir con el dispositivo prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas, deben cumplir con los criterios descritos a continuación. Estos deben ser acreditados por el médico tratante*, al momento de la solicitud de autorización del uso de alguno de los dispositivos médicos, al jefe de su servicio o departamento.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes hospitalizados con sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas
Grupo etario	Pacientes de todo grupo etario
Condición clínica del paciente elegible de ser tratado con prueba rápida molecular para detección de carbapenemasas	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de Sepsis Severa: <ul style="list-style-type: none"> o Infección confirmada o sospechada, acompañada de alguna de las siguientes manifestaciones de disfunción orgánica: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con fluidos. ▪ Acidosis láctica (nivel de lactato sérico > 2 mmol/L). ▪ Oliguria (producción de orina < 0.5 mL/kg/h por más de 2 horas, a pesar de una adecuada reanimación con fluidos). ▪ Cambios agudos en el estado mental. ▪ Hipoxemia (PaO₂/FiO₂ < 300). ▪ Elevación de la creatinina o bilirrubina sérica. ▪ Trombocitopenia (conteo de plaquetas < 100,000/μL). ▪ Coagulopatía (INR > 1.5 o tiempo de tromboplastina parcial > 60s). - Presencia de Shock Séptico: <ul style="list-style-type: none"> o Sepsis induciendo hipotensión persistente a pesar de la reanimación adecuada con fluidos, necesitando vasopresores para mantener una presión arterial media (MAP) ≥ 65 mm Hg y lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. - Sospecha de Infección por Bacterias Productoras de Carbapenemasas: <ul style="list-style-type: none"> o Historial clínico o microbiológico de colonización o infección previa por organismos resistentes a carbapenémicos. o Procedimientos invasivos recientes, hospitalización, residencia en un centro de atención a largo plazo, o uso de antibióticos de amplio espectro. o Infección en un sitio donde comúnmente se encuentran bacterias productoras de carbapenemasas, como el tracto urinario, sistema respiratorio, heridas, o sangre. o Factores de Riesgo para Infecciones por Organismos Multirresistentes: <ul style="list-style-type: none"> o Admisión reciente en una unidad de cuidados intensivos. o Exposición reciente a antibióticos, especialmente carbapenémicos, cefalosporinas de tercera o cuarta generación, fluoroquinolonas, o aminoglucósidos. o Viaje reciente a regiones con alta prevalencia de resistencia a carbapenémicos.
Presentar la siguiente información debidamente documentada en el expediente de solicitud de uso de la tecnología	Evaluación Clínica: <ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica detallada con énfasis en sintomatología de sepsis severa o shock séptico por sospecha de infecciones relacionadas a bacterias productoras de carbapenemasas.

*El médico solicitante de la tecnología debe pertenecer a la especialidad de medicina intensiva o infectología.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Medline

Base de datos	Medline Fecha de búsqueda: 16 de enero del 2024	Resultado
Estrategia	#1 ("Intensive Care Units"[Mesh] OR "Intensive care unit*"[Title/Abstract] OR ICU[Title/Abstract]) AND ("Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae"[Mesh] OR Carbapenemase[Title/Abstract] OR CPO[Title/Abstract] OR CPOs[Title/Abstract] OR "Xpert carba-R" [Title/Abstract]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) OR (specificity[Title/Abstract])	196

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 16 de enero del 2024	Resultado
Estrategia	#1 [mh "Intensive Care Units"] OR ("Intensive care" NEXT unit*):ti,ab OR ICU:ti,ab	32690
	#2 [mh "Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae"] OR Carbapenemase:ti,ab OR CPO:ti,ab OR CPOs:ti,ab OR "Xpert carba-R":ti,ab	163
	#3 #1 AND #2	10

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de enero del 2024	Resultado
Estrategia	#1 (((MH Intensive Care Units) OR ((Intensive) AND (care) AND (unit\$)) OR (ICU)) AND ((MH Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) OR (Carbapenemase) OR (CPO) OR (CPOs) OR (Xpert AND carba))) [Words]	44

