

Técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos tipo PCR en sangre aplicadas al diagnóstico etiológico rápido de sepsis:

Evaluación de su utilidad diagnóstica y pronóstica, seguridad y consideraciones de implementación de tipo económico y organizativo

PCR type nucleic acid amplification tests in blood applied to rapid etiological diagnosis in suspected sepsis: Assessment of its diagnostic and prognostic utility, safety, and economic and organizational implementation considerations

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos tipo PCR en sangre aplicadas al diagnóstico etiológico rápido de sepsis:

Evaluación de su utilidad diagnóstica y pronóstica, seguridad y consideraciones de implementación de tipo económico y organizativo

PCR type nucleic acid amplification tests in blood applied to rapid etiological diagnosis in suspected sepsis: Assessment of its diagnostic and prognostic utility, safety, and economic and organizational implementation considerations

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD



Generalitat
de Catalunya

Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre aplicadas al diagnóstico etiológico rápido de sepsis. Joan Segur-Ferrer, Laia Ramos Masdeu, Carla Daina Noves, Maria Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco Hidalgo. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2023. — 172 p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre 2. Diagnóstico de la sepsis
3. Evaluación de tecnologías sanitarias
I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

Segur-Ferrer J, Ramos Masdeu L, Daina Noves C, Estrada MD, Vivanco-Hidalgo RM. Técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre aplicadas al diagnóstico etiológico rápido de sepsis. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya: 2023. (Colección: Informes estudios e investigación / Ministerio de Sanidad Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección y traducción: Área de Comunicación de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: en trámite

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información preliminar

Autoría

Joan Segur i Ferrer. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Laia Ramos Masdeu. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Carla Daina Noves. Pediatria. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona, Catalunya).

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación

Supervisión metodológica: Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación administrativa: Lidia Blanco Silvente (hasta octubre de 2021) y Roland Pastells Peiró (desde noviembre de 2021). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinació tècnica: Jessica Ruiz Baena (desde diciembre 2022). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Otros participantes

Roland Pastells Peiró. Documentalista (des de noviembre de 2021). Agència

de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Antoni Parada Martínez. Documentalista (hasta octubre de 2021). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Júlia López Valero. Apoyo en la coordinación administrativa del informe. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Ana Isabel Menasalvas Ruiz. Priorización de medidas de resultado. Pediatría y microbiología. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Virgen de la Arrixaca (El Palmar, Murcia). Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).

Carmen Muñoz-Almagro. Priorización de medidas de resultado. Microbiología Molecular. Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, Catalunya). CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain. Departamento de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya.

Maria Alba Rivera. Priorización de medidas de resultado. Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Santa Pau (Barcelona, Catalunya).

Almudena Burillo Albizu. Priorización de medidas de resultado. Servicio de microbiología clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. (Madrid). Grupo de trabajo Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Maria Varela Patiño. Priorización de medidas de resultado. Médico de urgencias. Complejo asistencial de Zamora (Zamora, Castilla y León). Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Judit Villar García. Priorización de medidas de resultado. Enfermedades infecciosas. Hospital del Mar e Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Sociedad española de enfermedades Infecciosas (SEIMC); Sociedad Catalana de Enfermedades Infecciosas; Sociedad española de Medicina Interna (SEMI).

Agradecimientos

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a Rita Reig Viader, por la redacción del protocolo del presente informe y a Juan Luis Muñoz Bellido del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca y a Judit Villar Garcia de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) y de la Sociedad Catalana de Enfermedades Infecciosas y la sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), su colaboración y los comentarios aportados en el proceso de revisión externa.

Declaración de conflictos de interés

Los/las autores/as, colaboradores/as en la priorización de variables de resultado y revisores/as externos/as del presente informe declaran no tener conflictos de interés relacionados con el tema objeto de evaluación que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice de contenido

ÍNDICE DE CONTENIDO	9
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABLAS	15
RESUMEN EJECUTIVO	21
RESUM EXECUTIU	27
EXECUTIVE SUMMARY	33
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	37
I. INTRODUCCIÓN	41
1.1 Descripción del problema de salud	41
1.1.1 Problema de salud diana	41
1.1.2 Población diana	44
1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	44
1.2.1 Características de la tecnología	44
1.2.2 Beneficios y desventajas esperadas	46
1.2.3 Regulación, licencia y autorización	46

I.2.4 Utilización	46
I.2.5 Financiación de la tecnología	47
II. METODOLOGÍA	49
II.1 Criterios de selección de los estudios	49
II.1.1 Población	49
II.1.2 Intervención	49
II.1.3 Comparador	50
II.1.4 Medidas de resultado	50
II.1.5 Diseño de estudios	51
II.1.6 Criterios de exclusión	51
II.2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica	51
II.2.1 Estrategia de búsqueda	51
II.2.2 Selección de estudios	52
II.3 Síntesis de la evidencia	52
II.3.1 Extracción de datos	52
II.3.2. Síntesis de la evidencia	52
II.4 Valoración de la calidad de la evidencia	53
III. RESULTADOS	55
III.1 Resultados de la búsqueda	55
III.2 Resultados para la población pediátrica	57
III.2.1 Descripción y calidad de los estudios seleccionados	57
III.2.2 Kits comerciales identificados	60
III.2.3 Resultados clínicos	62
III.3 Resultados para la población adulta	66
III.3.1 Descripción y calidad de los estudios seleccionados	66
III.3.2 Kits comerciales identificados	73
III.3.3 Resultados clínicos	75
III.4. Estudios en marcha	85
IV. CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN	87
IV.1 Aspectos económicos	87
IV.1.1 Población pediátrica	87
IV.1.2 Población adulta	87

IV.2 Aspectos organizativos	88
IV.2.1 Población pediátrica	88
IV.2.2 Población adulta	88
V. DISCUSIÓN	89
V.1 Cuestiones metodológicas	89
V.2 Discusión de resultados relativos a la población pediátrica	90
V.2.1 Sobre la utilidad diagnóstica de la prueba	90
V.2.2 Sobre la utilidad pronóstica de la prueba	93
V.2.3 Sobre la seguridad de la prueba	94
V.2.4 Sobre los aspectos económicos	94
V.3 Discusión de resultados relativos a la población adulta	95
V.3.1 Sobre la utilidad diagnóstica de la prueba	95
V.3.2 Sobre la utilidad pronóstica de la prueba	100
V.3.3 Sobre la seguridad de la prueba	102
V.3.4 Sobre los aspectos económicos	104
V.4 Lagunas de conocimiento	104
V.5 Aplicabilidad de los resultados	115
V.5.1 Población pediátrica	115
V.5.2 Población adulta	116
VI. CONCLUSIONES	117
VI.1 Población pediátrica	117
VI.2 Población adulta	118
VI.3 Consideraciones sobre investigación futura	119
VII. REFERENCIAS	121
VIII. ANEXOS	127
ANEXO 1. Priorización de variables de resultado	127
A1.1. Metodología	127
A1.2. Resultados	129
ANEXO 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	132

ANEXO 3. Listado de estudios excluidos según motivo de exclusión fase texto completo	137
ANEXO 4. Matriz de evidencia estudios incluidos	144
A4.1. Población pediátrica	144
A4.2. Población adulta	146
ANEXO 5. Características de los estudios incluidos	150
A5.1. Población pediátrica	150
A5.2. Población adulta	152
ANEXO 6. Resultados de los estudios incluidos	156
A6.1. Población pediátrica	156
A6.2. Población adulta	160

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama PRISMA	56
Figura 2. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población pediátrica según el QUADAS-2. Estudios con PCR de amplio espectro a tiempo real. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto	59
Figura 3. Resumen gráfico del riesgo de sesgo global de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población pediátrica según el QUADAS-2. Estudios con PCR de amplio espectro a tiempo real	60
Figura 4. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población pediátrica según el QUADAS-2. Estudio con PCR múltiple a tiempo real. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto.	60
Figura 5. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR de amplio espectro. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto	71
Figura 6. Resumen gráfico del riesgo de sesgo global de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR de amplio espectro	71

Figura 7. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR múltiple a tiempo real. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto	72
Figura 8. Resumen gráfico del riesgo de sesgo global de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR múltiple a tiempo real	72
Figura 9. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto	73
Figura 10. Aplicabilidad de los resultados de los estudios incluidos para la población pediátrica	116
Figura 11. Aplicabilidad de los resultados de los estudios incluidos para la población adulta	116

Índice de tablas

Tabla 1. Estudios incluidos para la población pediátrica según la tipología de PCR y el kit comercial utilizado	57
Tabla 2. Características básicas de los kits identificados para el diseño ad hoc de ensayos PCR	62
Tabla 3. Comparativa kits comerciales según variables utilidad diagnóstica: ND: No descrito	64
Tabla 4. Estudios incluidos para la población adulta según la tipología de PCR y el kit comercial utilizado	67
Tabla 5. Características básicas de los test de PCR disponibles comercialmente para el diagnóstico etiológico de la sepsis	74
Tabla 6. Comparativa entre los kits comerciales según las variables de utilidad diagnóstica: ND: No descrito	80
Tabla 7. Registro de ensayos clínicos y estudios observacionales en curso en www.clinicaltrials.gov . NGS, Next Generation Sequencing	86
Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo	105
Tabla 9. Palabras clave y estrategia de búsqueda en PubMed para la detección de variables de resultado relevantes	127
Tabla 10. Puntuaciones medias y DS obtenidas en el ejercicio de priorización de variables de resultado realizado por un grupo de 8 profesionales clínicos expertos en la materia objeto de estudio	130
Tabla 11. Estrategias de búsqueda original (febrero 2021)	132
Tabla 12. Estrategia de búsqueda actualizada (julio 2022)	135

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72)	137
Tabla 14. Estudios recuperados mediante la búsqueda manual excluidos y motivo de exclusión (N=22)	142
Tabla 15. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) de utilidad diagnóstica y seguridad por estudios incluidos	144
Tabla 16. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) utilidad pronóstica y consideraciones de implementación de tipo económico por estudios incluidos para la población pediátrica	145
Tabla 17. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) de utilidad diagnóstica y seguridad x estudios incluidos	146
Tabla 18. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) utilidad pronóstica y consideraciones de implementación de tipo económico por estudios incluidos para la población adulta	148
Tabla 19. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población pediátrica	150
Tabla 20. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población adulta	152
Tabla 21. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba	156
Tabla 22. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)	157
Tabla 23. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad pronóstica de la prueba	159
Tabla 24. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad pronóstica de la prueba (continuación)	159
Tabla 25. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la seguridad	159

Tabla 26. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba	160
Tabla 27. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)	167
Tabla 28. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad pronóstica de la prueba	168
Tabla 29. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad pronóstica de la prueba (continuación)	169
Tabla 30. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la seguridad	170
Tabla 31. Resultados de los estudios incluidos con población adulta en relación con consideraciones de implementación de tipo económico	171

Abreviaturas

AAT: Terapia antimicrobiana adecuada

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNc: ADN complementario

AEP: Asociación Española de Pediatría

ARN: ácido ribonucleico

CE: Comisión Europea

CFU/ml: Unidad formadora de colonias por mililitro

CI: Intervalo de confianza

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

ddPCR: PCR digital en gotas

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

dNTPs: Desoxirribonucleótidos trifosfato

ECA: Ensayo clínico controlado y aleatorizado

EE. UU: Estados Unidos

ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias

EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment

FDA: Federal Drug Administration

FLC: Fichas de Lectura Crítica

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

IAAT: Terapia antimicrobiana empírica inapropiada

IQR: Rango intercuartílico

MeSH: *Medical Subject Headings*

NAAT: *Nucleic Acid Amplification Test*

ND: No descrito

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Polymerase chain reaction

PICOD: Población, intervención, comparador, resultados y diseños de estudio.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

PROA: Programa de Optimización del Uso de Antibióticos

qPCR: PCR cuantitativa a tiempo real

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

RCP: Reacción en cadena de la polimerasa

rDNA: ADN recombinante

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS

RoB 2.0: Herramienta Cochrane Risk of Bias

RS: Revisión sistemática

RT-PCR: *Reverse Transcription PCR*

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SECIP: Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SEUP: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

SNS: Sistema Nacional de Salud

UCI: Unidades de cuidados intensivos

UE: Unión Europea

VPP: Valores predictivos positivos

VPN: Valores predictivos negativos

Resumen ejecutivo

Antecedentes/Introducción

La sepsis es una afección médica grave, potencialmente mortal, que se caracteriza por una disfunción orgánica causada por una respuesta inmunitaria no regulada del individuo frente a una infección. Es una de las principales causas de mortalidad entre los pacientes hospitalizados a nivel global, ya que se calcula que entre el 10 y el 30 % de las muestras hospitalarias son atribuibles a la sepsis, afectando principalmente las poblaciones de edades tempranas (<1 año: incidencia de 17,5/100.000 hab.) y de edad avanzada (80-84 años: incidencia de 42,3/100.000 hab.; >85 años: 100,7/100.000 hab.).

La sepsis debe ser tratada rápidamente mediante la administración de tratamiento antibiótico empírico, escogido en función de los datos clínicos y de la epidemiología local de la resistencia antibiótica, sin esperar los resultados de ninguna prueba diagnóstica, ya que puede progresar fácilmente a sepsis grave o conllevar un fallo orgánico múltiple que provoque la muerte del paciente. En este sentido, se calcula que cada hora de retraso en la implementación de un tratamiento adecuado ocasiona un aumento de la mortalidad del 7,6 %. No obstante, entre el 25 y el 30 % de los tratamientos empíricos son inadecuados, aspecto que se relaciona con el incremento de la morbilidad, mortalidad y los costes sanitarios.

Actualmente, la prueba de referencia para el diagnóstico de la sepsis es el hemocultivo. Esta tecnología proporciona información diagnóstica valiosa sobre la que basar una terapia antimicrobiana apropiada. No obstante, los hemocultivos requieren de entre 2 y 6 días para la obtención de resultados positivos y pueden dar lugar a falsos negativos con facilidad, puesto que en muchos casos el paciente ha sido previamente tratado con antibióticos y, por otro lado, la carga de microorganismos en sangre puede ser baja o algunos microorganismos exigentes no llegan a crecer en las condiciones de laboratorio.

En este contexto, las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre (NAAT por las siglas en inglés de Nucleic Acid Amplification Tests) para el diagnóstico etiológico de la sepsis se han sugerido como una tecnología alternativa o complementaria al hemocultivo, ya que permiten obtener resultados a partir de las muestras de sangre en menor tiempo.

Este informe tiene por objetivo evaluar la utilidad diagnóstica y pronóstica, la seguridad, y las consideraciones de implementación relativas

a aspectos económicos y organizativos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes [PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)] comercialmente disponibles que dispongan de marcado CE, para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta, en comparación con el hemocultivo, estándar habitual.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible con el fin de identificar estudios que diesen respuesta a los objetivos del encargo según las directrices de la declaración actualizada Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y para el proceso de priorización de variables, se empleó la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Asimismo, el informe se desarrolló según las directrices recogidas en el manual metodológico “HTA Core Model® versión 3.0” de la European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) desarrollada en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (RedETS). Los criterios de inclusión fueron establecidos a partir de la pregunta de investigación, de manera que se incluyeron estudios con población pediátrica y adulta con sospecha de sepsis, que aportaran datos relativos a la utilidad diagnóstica, la utilidad pronóstica, la seguridad y los aspectos económicos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes [PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)] comercialmente disponibles que dispongan de marcado CE y que tuvieran como comparador el hemocultivo. La calidad de los estudios se evaluó mediante la herramienta QUADAS-2 y la descripción de los datos se realizó de manera narrativa.

Resultados

La búsqueda sistemática identificó un total de 928 referencias bibliográficas a través de las distintas bases de datos consultadas, de las cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión. De estos 12 estudios, 3 hacían referencia a la población pediátrica y 9 a la población adulta.

Con relación a los 3 estudios con población pediátrica, cabe señalar que todos ellos tenían diseño observacional y fueron evaluados con un riesgo de sesgo elevado de acuerdo con el QUADAS-2. Los kits PCR para

el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica identificados mediante el análisis de estos 3 estudios fueron:

- **PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación:** Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) y Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón).
- **PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica:** One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania).

Respecto a la utilidad diagnóstica, pronóstica y la seguridad de estos kits, la evidencia identificada se consideró limitada y con riesgo de sesgo elevado, por lo que los resultados deben considerarse con precaución. Seguidamente, se detallan los hallazgos principales según cada dimensión:

- **Utilidad diagnóstica:** los test basados en PCR de amplio espectro y PCR múltiple descritos parecen tener una elevada especificidad y, en general, una sensibilidad inferior. No obstante, según uno de los estudios, parece ser que los valores relativos a la sensibilidad y a la especificidad obtenidos por la PCR son inferiores respecto a los del hemocultivo.
- **Utilidad pronóstica:** las PCR permitirían en general obtener resultados en un menor tiempo en comparación con el hemocultivo. No obstante, el período desde la obtención de las muestras hasta los resultados puede variar por distintos factores, entre los que destacan los recursos humanos disponibles y los flujos de trabajo del laboratorio. Esta reducción del tiempo, es asociada por algunos autores a una mejora en la atención de los pacientes, la reducción de tratamientos inadecuados, la reducción de la morbilidad y de la mortalidad.
- **Seguridad de la prueba:** parece ser que, según uno de los estudios, la PCR múltiple a tiempo real tiene un riesgo de contaminación superior respecto al hemocultivo.

Con relación a los 9 estudios con población adulta, cabe señalar que 8 tenían diseño observacional y 1 era un estudio de coste-efectividad. Los 8 estudios observacionales fueron evaluados mediante el QUADAS-2 con un riesgo de sesgo incierto.

Los kits PCR para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población adulta identificados mediante el análisis de estos 3 estudios fueron:

- **PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación:** SepsiTest (Molzym, Alemania).

- **PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica:** Kit Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)
- **PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética T2 Magnetic Resonance (T2MR)** (T2 Biosystems, EUA).

Respecto a la utilidad diagnóstica, pronóstica y la seguridad de estos kits, la evidencia identificada se consideró limitada y con un riesgo de sesgo incierto-alto por lo que los resultados deben considerarse en precaución. Seguidamente, se detallan los hallazgos principales según cada dimensión:

- **Utilidad diagnóstica:** la PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA), parece tener mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN que la PCR múltiple a tiempo real MagicPlex Sepsis Real-time Test y que PCR de amplio espectro SepsisTest (Molzym, Alemania) y similares al hemocultivo. Por otro lado, la PCR múltiple a tiempo real MagicPlex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) parece tener una mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN que la PCR de amplio espectro SepsisTest (Molzym, Alemania). No obstante, de manera general, las PCR parecen tener valores inferiores en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos respecto al hemocultivo.
- **Utilidad pronóstica:** parece ser que los kits de PCR analizados permiten la obtención de resultados con un tiempo menor respecto al hemocultivo. Este hecho es una de las principales ventajas de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre para el diagnóstico etiológico de la sepsis y se asocia con la mejora de la atención de los pacientes debido a la posibilidad de seleccionar la terapia a partir de sus hallazgos.
- **Seguridad de la prueba:** parece ser que el riesgo de contaminación de las muestras es inferior en el SepsisTest (Molzym, Alemania) respecto al hemocultivo. No obstante, esta información procede de un único estudio por lo que debe de considerarse con precaución.
- **Coste-efectividad:** parece ser que el uso de métodos de diagnóstico molecular para la elección y dirección del tratamiento antimicrobiano puede ser coste-efectiva en comparación a la terapia empírica inadecuada, incluso cuando el uso de estas tecnologías no implicaba una reducción de la estancia hospitalaria. No obstante, esta información procede de un único estudio de calidad baja-moderada, por lo que debe de considerarse con precaución.

Conclusiones

La evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica, la utilidad pronóstica, la seguridad y los aspectos económicos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre (qPCR o PCR a tiempo real, PCR de amplio espectro y PCR múltiple a tiempo real o no) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta es limitada y de calidad baja-moderada. Las PCR generalmente presentan menor sensibilidad que especificidad, y sus valores son inferiores que los del hemocultivo. No obstante, presentan una ventaja importante respecto al test de referencia y es la obtención de resultados en un tiempo relativamente menor, aspecto que algunos autores asocian con la selección temprana de un tratamiento antimicrobiano adecuado y una reducción en cuanto a la duración del tratamiento. Finalmente, todos los estudios analizados en el presente informe utilizaron la PCR de forma complementaria al hemocultivo y no como un método sustitutorio o alternativo. Por este motivo, y considerando los hallazgos del informe, los autores de este informe consideran que las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos deberían utilizarse como un método complementario al estándar de referencia (gold standard) y no como una tecnología sustitutoria de este.

Resum executiu

Antecedents/Introducció

La sèpsia és una afecció mèdica greu, potencialment mortal, que es caracteritza per una disfunció orgànica causada per una resposta immunitària no regulada de l'individu davant d'una infecció. És una de les causes principals de mortalitat entre els pacients hospitalitzats en l'àmbit global, ja que es calcula que entre el 10 i el 30 % de les mostres hospitalàries són atribuïbles a la sèpsia, afectant principalment les poblacions d'edats primerenques (<1 any: incidència de 17,5/100.000 hab.) i d'edat avançada (80-84 anys: incidència de 42,3/100.000 hab.; >85 anys: 100,7/100.000 hab.).

La sèpsia s'ha de tractar ràpidament mitjançant l'administració de tractament antibiòtic empíric, escollit en funció de les dades clíniques i de l'epidemiologia local de la resistència antibiòtica, sense esperar els resultats de cap prova diagnòstica, ja que pot progressar fàcilment a sèpsia greu o comportar una fallada orgànica múltiple que provoqui la mort del pacient. En aquest sentit, es calcula que cada hora de retard en la implementació d'un tractament adequat resulta en un augment de la mortalitat del 7,6 %. Tot i això, entre el 25 i el 30 % dels tractaments empírics són inadequats, aspecte que es relaciona amb l'increment de la morbiditat, la mortalitat i els costos sanitaris.

Actualment, la prova de referència pel diagnòstic de la sèpsia és l'hemocultiu. Aquesta tecnologia proporciona informació diagnòstica valuosa sobre la qual basar una teràpia antimicrobiana apropiada. No obstant això, els hemocultius requereixen entre 2 i 6 dies per a l'obtenció de resultats positius i poden donar lloc a falsos negatius amb facilitat, ja que en molts casos el pacient ha estat prèviament tractat amb antibiòtics. Per altra banda, la càrrega de microorganismes a la sang pot ser baixa o alguns microorganismes exigents no arriben a créixer en les condicions de laboratori.

En aquest context, les tècniques moleculars d'amplificació de nucleòtids a la sang (NAAT per les sigles en anglès de Nucleic Acid Amplification Tests) pel diagnòstic etiològic de la sèpsia s'han suggerit com una tecnologia alternativa o complementària a l'hemocultiu, ja que permeten obtenir resultats a partir de les mostres de sang en menys temps.

Aquest informe té per objectiu avaluar la utilitat diagnòstica i pronòstica, la seguretat i les consideracions d'implementació relatives a aspectes econòmics i organitzatius de les tècniques moleculars d'amplificació de nucleòtids a la sang mitjançant PCR i les seves variants (PCR quantitativa

a temps real (qPCR), PCR d'ampli espectre (a temps real o no) i PCR múltiple (a temps real o no)) comercialment disponibles que disposin de marcatge CE, per al diagnòstic etiològic de la sèpsia en població pediàtrica i adulta, en comparació de l'hemocultiu, estàndard habitual.

Metodologia

Es va realitzar una revisió sistemàtica (RS) de la literatura científica disponible per tal d'identificar estudis que donessin resposta als objectius de l'encàrrec segons les directrius de la declaració actualitzada Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) i pel procés de priorització de variables, es va emprar la metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Així mateix, l'informe es va desenvolupar segons les directrius recollides al manual metodològic "HTA Core Model ® versió 3.0" de l'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), la Guia per a l'elaboració i l'adaptació d'informes ràpids d'avaluació de tecnologia sanitària (ATS) desenvolupada a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (RedETS). Els criteris d'inclusió van ser establerts a partir de la pregunta de recerca de manera que es van incloure estudis amb població pediàtrica i adulta amb sospita de sèpsia, que aportaren dades relatives a la utilitat diagnòstica, la utilitat pronostica, la seguretat i els aspectes econòmics de les tècniques moleculars d'amplificació de nucleòtids a la sang mitjançant PCR i les seves variants [PCR quantitativa a temps real (qPCR), PCR d'ampli espectre (a temps real o no) i PCR múltiple (a temps real o no)] comercialment disponibles que disposin d'una marca CE i que tinguessin com a comparador l'hemocultiu. La qualitat dels estudis es va avaluar mitjançant l'eina QUADAS-2 i la descripció de les dades es va fer de manera narrativa.

Resultats

La cerca sistemàtica va identificar un total de 928 referències bibliogràfiques a través de les diferents bases de dades consultades de les quals 12 van complir els criteris d'inclusió. D'aquests 12 estudis, 3 feien referència a la població pediàtrica i 9 a la població adulta.

Amb relació als 3 estudis amb població pediàtrica, cal assenyalar que tots tenien disseny observacional i van ser avaluats amb un risc de biaix elevat d'acord amb el QUADAS-2. Els kits PCR per al diagnòstic etiològic de la sèpsia en població pediàtrica identificats mitjançant l'anàlisi d'aquests 3 estudis van ser:

- **PCR d'ampli espectre a temps real i identificació microbiològica per microarray o seqüenciació:** Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemanya) i Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japó).
- **PCR múltiple a temps real per a la identificació microbiològica:** One Step RT-PCR (Qiagen, Alemanya).

Pel que fa a la utilitat diagnòstica, pronòstica i la seguretat d'aquests kits, l'evidència identificada es va considerar limitada i amb risc de biaix elevat, per la qual cosa els resultats s'han de considerar amb precaució. Tot seguit es detallen les troballes principals segons cada dimensió:

- **Utilitat diagnòstica:** els tests basats en PCR d'ampli espectre i PCR múltiple descrits semblen tenir una elevada especificitat i, en general, una sensibilitat inferior. Tot i això, segons un dels estudis sembla que els valors relatius a la sensibilitat i a l'especificitat obtinguts per la PCR són inferiors respecte als de l'hemocultiu.
- **Utilitat pronòstica:** les PCR permetrien en general assolir resultats en un menor temps en comparació de l'hemocultiu. Això no obstant, el període des de l'obtenció de les mostres fins als resultats pot variar per diferents factors entre els quals destaquen els recursos humans disponibles i els fluxos de treball del laboratori. Aquesta reducció del temps és associada per alguns autors a una millora en l'atenció dels pacients, la reducció de tractaments inadequats, la reducció de la morbiditat i de la mortalitat.
- **Seguretat de la prova:** sembla que, segons un dels estudis, la PCR múltiple a temps real té un risc de contaminació superior respecte a l'hemocultiu.

Amb relació als 9 estudis amb població adulta, cal assenyalar que 8 tenien disseny observacional i 1 era un estudi de cost-efectivitat. Els 8 estudis observacionals van ser avaluats mitjançant el QUADAS-2 amb un risc de biaix incert.

Els kits PCR per al diagnòstic etiològic de la sèpsia en població adulta identificats mitjançant l'anàlisi d'aquests 3 estudis van ser:

- **PCR d'ampli espectre a temps real i identificació microbiològica per seqüenciació:** SepsitTest (Molzzy, Alemanya).
- **PCR múltiple a temps real per a la identificació microbiològica:** Kit Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sud)
- **PCR múltiple a temps real per a la identificació microbiològica**

per ressonància magnètica T2 Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA).

Pel que fa a la utilitat diagnòstica, pronòstica i la seguretat d'aquests kits, l'evidència identificada es va considerar limitada i amb un risc de biaix incert-alt, per la qual cosa els resultats s'han de considerar en precaució. Tot seguit es detallen les troballes principals segons cada dimensió:

- **Utilitat diagnòstica:** la PCR múltiple a temps real amb identificació microbiològica per ressonància magnètica T2MR (T2 Biosystems, EUA), sembla tenir més sensibilitat, especificitat, VPP i VPN que la PCR múltiple a temps real MagicPlex Sepsis Real-time Test i que PCR d'ampli espectre SepsiTtest (Molzym, Alemanya) i similars a l'hemocultiu. D'altra banda, la PCR múltiple a temps real MagicPlex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sud) sembla tenir més sensibilitat, especificitat, VPP i VPN que la PCR d'ampli espectre SepsiTtest (Molzym, Alemanya). No obstant això, de manera general, les PCR semblen tenir valors inferiors quant a sensibilitat, especificitat i valors predictius respecte a l'hemocultiu.
- **Utilitat pronòstica:** sembla que els kits de PCR analitzats permeten l'obtenció de resultats amb un temps menor respecte de l'hemocultiu. Aquest fet és un dels principals avantatges de les tècniques moleculars d'amplificació de nucleòtids a la sang per al diagnòstic etiològic de la sèpsia i s'associa amb la millora de l'atenció dels pacients a causa de la possibilitat de seleccionar la teràpia a partir de les seves troballes.
- **Seguretat de la prova:** sembla que el risc de contaminació de les mostres és inferior al SepsiTtest (Molzym, Alemanya) respecte a l'hemocultiu. Això no obstant, aquesta informació procedeix d'un únic estudi per la qual cosa s'ha de considerar amb precaució.
- **Cost-efectivitat:** sembla que l'ús de mètodes de diagnòstic molecular per a l'elecció i la direcció del tractament antimicrobià pot ser cost-efectiva en comparació amb la teràpia empírica inadequada fins i tot quan l'ús d'aquestes tecnologies no implicava una reducció de l'estada hospitalària. Això no obstant, aquesta informació procedeix d'un únic estudi de qualitat baixa-moderada, per la qual cosa s'ha de considerar amb precaució.

Conclusions

L'evidència disponible sobre la utilitat diagnòstica, la utilitat pronòstica, la seguretat i els aspectes econòmics de les tècniques moleculars d'amplificació

de nucleòtids a la sang (qPCR o PCR a temps real, PCR d'ampli espectre i PCR múltiple a temps real o no) pel diagnòstic etiològic de la sèpsia en població pediàtrica i adulta és limitada i de qualitat baixa-moderada. Les PCR generalment presenten menys sensibilitat que especificitat, i els seus valors són inferiors que els de l'hemocultiu. Tot i això, presenten un avantatge important respecte al test de referència i és l'obtenció de resultats en un temps relativament menor, aspecte que alguns autors associen amb la selecció primerenca d'un tractament antimicrobià adequat i una reducció quant a la durada del tractament. Finalment, tots els estudis analitzats en aquest informe van utilitzar la PCR de forma complementària a l'hemocultiu i no com un mètode substitutori o alternatiu. Per aquest motiu, i considerant les troballes de l'informe, els autors d'aquest informe consideren que les tècniques moleculars d'amplificació de nucleòtids s'haurien de fer servir com a mètode complementari a l'estàndard de referència (gold standard) i no com a tecnologia substitutòria.

Executive summary

Background/Introduction

Sepsis is a serious, life-threatening medical condition characterized by organ dysfunction caused by an individual's unregulated immune response to infection. It is one of the leading causes of mortality among hospitalized patients globally, with an estimated 10-30 % of hospital admissions attributable to sepsis, mainly affecting the young (<1 year: incidence 17.5/100,000 inhab.) and elderly populations (80-84 years: incidence 42.3/100,000 inhab.; >85 years: 100.7/100,000 inh.).

Sepsis should be treated promptly with empirical antibiotic treatment, chosen on the basis of clinical data and local epidemiology of antibiotic resistance, without waiting for the results of any diagnostic test as it can easily progress to severe sepsis or lead to multiple organ failure resulting in death of the patient. In this regard, it is estimated that every hour of delay in implementing adequate treatment results in a 7.6 % increase in mortality. However, 25-30 % of empirical treatments are inadequate, which is associated with increased morbidity, mortality, and healthcare costs.

Currently, the gold standard test for the diagnosis of sepsis is blood culture. This technology provides valuable diagnostic information on which to base appropriate antimicrobial therapy. However, blood cultures require 2–6 days for positive results and can easily give rise to false negatives, since in many cases the patient has been previously treated with antibiotics and, on the other hand, the load of microorganisms in blood may be low, or some demanding microorganisms fail to grow under laboratory conditions.

In this context, Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs) for the etiological diagnosis of sepsis have been suggested as an alternative or complementary technology to blood culture, as they allow results to be obtained from blood samples in a shorter time.

This report aims to evaluate the diagnostic and prognostic utility, safety, and implementation considerations regarding economic and organizational aspects of molecular techniques for amplification of nucleotides in blood by PCR and its variants (quantitative real-time PCR (qPCR), quantitative real-time PCR (qPCR), (qPCR), broad-spectrum PCR (real-time or not) and multiplex PCR (real-time or not)) commercially available and CE marked, for the etiological diagnosis of sepsis in paediatric and adult populations, compared to the usual standard blood culture.

Methodology

A systematic review (SR) of the available scientific literature was conducted to identify studies that responded to the objectives of the assignment according to the guidelines of the updated Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) methodology was used for the process of prioritizing variables. The report was also developed according to the guidelines contained in the methodological manual “HTA Core Model® version 3.0” of the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), the Guide for the preparation and adaptation of rapid health technology assessment (HTA) reports developed in the Spanish Network of Agencies for Health Technology Assessment and Services of the National Health System (RedETS). The inclusion criteria were established because of the research question in such a way that studies with paediatric and adult populations with suspected sepsis were included, providing data on diagnostic utility, prognostic utility, safety and economic aspects of commercially available molecular techniques for nucleotide amplification in blood by PCR and its variants (real-time quantitative PCR (qPCR)), broad-spectrum PCR (real-time or not) and multiplex PCR (real-time or not) with CE marking and with blood culture as a comparator. The quality of the studies was assessed using the QUADAS-2 tool and the description of the data was done in narrative form.

Results

The systematic search identified a total of 928 bibliographic references through the different databases consulted, of which 12 met the inclusion criteria. Of these 12, 3 referred to the paediatric population and 9 to the adult population.

Regarding the 3 studies with a paediatric population, it should be noted that all of them were of observational design and were assessed with a high risk of bias according to QUADAS-2. The PCR kits for the etiological diagnosis of sepsis in the paediatric population identified through the analysis of these 3 studies were:

- **Real-time broad-spectrum PCR and microbiological identification by microarray or sequencing:** Quantitect® Multiplex PCR NoROX Kit (Qiagen, Germany) and RR039A Kit (TaKaRa Bio Inc., Japan).
- **Multiplex real-time PCR for microbiological identification:** One Step RT-PCR (Qiagen, Germany).

Regarding the diagnostic and prognostic utility and safety of these kits, the evidence identified was considered to be limited and at high risk of bias and the results should be viewed with caution. The main findings according to each dimension are detailed below:

- **Diagnostic utility:** the described broad-spectrum PCR and multiplex PCR-based tests appear to have high specificity and generally lower sensitivity. However, according to one of the studies, it appears that the sensitivity and specificity values obtained by PCR are lower than those of blood culture.
- **Prognostic utility:** PCRs would mainly allow results to be obtained in a shorter time compared to blood culture. However, the time from sample collection to results may vary due to several factors, including available human resources and laboratory workflows. This time reduction is associated by some authors with improved patient care, reduced inappropriate treatment, reduced morbidity and mortality.
- **Test safety:** according to one study, multiplex real-time PCR appears to have a higher risk of contamination than blood culture.

Regarding the 9 studies in the adult population, 8 were observational in design and 1 was a cost-effectiveness study. The 8 observational studies were evaluated using QUADAS-2 with an uncertain risk of bias.

The PCR kits for the etiologic diagnosis of sepsis in the adult population identified through the analysis of these 3 studies were:

- **Real-time broad-spectrum PCR and microbiological identification by sequencing:** SepsiTest (Molzylm, Germany).
- **Multiplex real-time PCR for microbiological identification:** Magicplex Sepsis Real-time Test Kit (Seegene, South Korea).
- **Multiplex real-time PCR for microbiological identification by T2 Magnetic Resonance (T2MR)** (T2 Biosystems, USA).

Regarding the diagnostic and prognostic utility and safety of these kits, the evidence identified was considered limited and with an uncertain-high risk of bias, and the results should be considered with caution. The main findings according to each dimension are detailed below:

- **Diagnostic utility:** Multiplex real-time PCR with microbiological identification by magnetic resonance imaging T2MR (T2 Biosystems, USA) appears to have higher sensitivity, specificity, PPV and NPV than MagicPlex Sepsis Real-time PCR and SepsiTest broad-

spectrum PCR (Molzylm, Germany) and similar to blood culture. On the other hand, the MagicPlex Sepsis Real-time Multiplex PCR (Seegene, South Korea) appears to have a higher sensitivity, specificity, PPV and NPV than the SepsisTest Broad-spectrum PCR (Molzylm, Germany). Overall, however, PCRs appear to have lower sensitivity, specificity and predictive values than blood culture.

- **Prognostic utility:** it appears that the PCR kits analysed allow results to be obtained in a shorter time compared to blood culture. This is one of the main advantages of molecular nucleotide amplification techniques in blood for the etiological diagnosis of sepsis and is associated with improved patient care due to the possibility of selecting therapy based on their findings.
- **Test safety:** It appears that the risk of sample contamination is lower in the SepsisTest (Molzylm, Germany) compared to blood culture. However, this information comes from a single study and should be considered with caution.
- **Cost-effectiveness:** It appears that the use of molecular diagnostic methods for the choice and direction of antimicrobial therapy may be cost-effective compared to inadequate empirical therapy, even when the use of these technologies did not lead to a reduction in hospital stay. However, this information comes from a single study of low-moderate quality and should be viewed with caution.

Conclusions

The available evidence on the diagnostic utility, prognostic utility, safety and economics of molecular nucleotide amplification techniques in blood (qPCR or real-time PCR, broad-spectrum PCR and real-time or non-real-time multiplex PCR) for the etiological diagnosis of sepsis in paediatric and adult populations is limited and of low-moderate quality. PCRs generally have lower sensitivity than specificity, and their values are lower than those of blood culture. However, they have an important advantage over the reference test in obtaining results in a relatively shorter time, which some authors associate with early selection of an appropriate antimicrobial treatment and a reduction in the duration of treatment. Finally, all studies analysed in this report used PCR as a complementary method to blood culture and not as a substitute or alternative method. For this reason, and considering the findings of the report, the authors of this report consider that molecular nucleotide amplification techniques should be used as a complementary method to the gold standard and not as a substitute technology.

Justificación y objetivos

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada del individuo frente a una infección (1) y puede clasificarse según la gravedad en sepsis, sepsis grave, shock séptico y shock séptico refractario (2). La sepsis es una de las causas más comunes de mortalidad a nivel global entre pacientes hospitalizados y su incidencia se ha incrementado en los últimos años (3–5). De manera más concreta, se calcula que la tasa de mortalidad en España es de 8,3 muertes por cada 100.000 habitantes (hab.) afectando principalmente a las poblaciones de edades tempranas (<1 año: 17,5/100.000 hab.) y de edad avanzada (80-84 años: 42,3/100.000 hab.; >85 años: 100,7/100.000 hab.) (4).

El abordaje de la sepsis debe ser rápido, ya que cada hora de retraso en el inicio de un tratamiento eficaz se asocia a un empeoramiento de los síntomas y un aumento de la mortalidad del 7,6 % (6). Por ello, los protocolos y las guías de práctica clínica recomiendan la administración rápida de tratamiento antibiótico empírico ante los casos de sospecha de sepsis, a pesar de no tener resultados de ninguna prueba diagnóstica (3,7). No obstante, esta administración empírica se asocia a un porcentaje de tratamientos antibióticos inadecuados de entre el 25 y el 30 % (3).

En este contexto, el tiempo requerido para obtener los resultados de los hemocultivos para el diagnóstico y el posterior manejo apropiado de los pacientes con sospecha de sepsis es un factor limitante. Es por este motivo, que en los últimos años las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre (NAAT por las siglas en inglés de Nucleic Acid Amplification Tests) para el diagnóstico etiológico de la sepsis se han sugerido como una alternativa al hemocultivo o como una técnica complementaria a este, ya que permiten obtener resultados a partir de las muestras de sangre en menor tiempo (8). Cabe señalar que dentro de las NAAT, se incluyen las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP, o también conocida como PCR por las siglas en inglés de Polymerase Chain Reaction) (9). Las PCR pueden clasificarse en distintas clases según si utilizan cebadores de ADN o ARN o según la manera en la que permiten la identificación microbiológica. En este sentido, existen las PCR a tiempo real que consisten en la amplificación en secuencia de forma que es monitorizada a tiempo real (10), las PCR de amplio espectro que consisten en la amplificación de regiones conservadas del genoma que posteriormente se pueden secuenciar para identificar el microorganismo de forma no sesgada (11) y las PCR múltiples que permiten la amplificación simultánea de varias secuencias diana en una misma reacción (12).

Este informe ha sido diseñado y realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), a petición del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación, que se lleva cabo para conformar el Plan de trabajo anual de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

El objetivo general de la petición es evaluar la utilidad diagnóstica y pronóstica, la seguridad, y las consideraciones de implementación relativas a aspectos económicos y organizativos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)) comercialmente disponibles que dispongan de marcado CE, para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta, en comparación con el hemocultivo, estándar habitual.

Los objetivos específicos son:

- **Objetivo específico 1:** Evaluar la utilidad diagnóstica de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta: determinar su fiabilidad, validez y rendimiento clínico.
- **Objetivo específico 2:** Evaluar la utilidad pronóstica de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta.
- **Objetivo específico 3:** Evaluar la seguridad de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta.
- **Objetivo específico 4:** Evaluar las consideraciones de implementación de tipo económico y organizativo que se derivan de la implementación de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a

tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica y adulta.

Cabe señalar que queda fuera del alcance del presente informe otras indicaciones de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)). Asimismo, queda fuera del alcance del presente informe la evaluación de los aspectos éticos, legales o sociales del uso de la tecnología.

I. Introducción

I.1 Descripción del problema de salud

I.1.1 Problema de salud diana

La sepsis es una afección médica grave, potencialmente mortal, que se caracteriza por una disfunción orgánica causada por una respuesta inmunitaria no regulada del individuo frente a una infección (1).

Según la gravedad, la sepsis puede ser clasificada en sepsis grave, shock séptico y shock séptico refractario (2). La **sepsis grave** se define como la presencia de disfunción orgánica en contexto de la repuesta de un individuo a una infección. Puede manifestarse como una disfunción cardiovascular, un síndrome de distrés respiratorio agudo o con la disfunción de dos o más órganos (13). El **shock séptico** es el cuadro de sepsis que cursa con alteraciones celulares, circulatorias y del metabolismo de manera suficientemente grave como para aumentar la mortalidad de manera significativa (3). Por otro lado, el shock séptico refractario se define como aquel shock séptico que se caracteriza por la presencia de una hipotensión arterial persistente a pesar de la administración de expansores de volumen, vasopresores e inotrópicos (14) y puede clasificarse en **shock séptico refractario** a fluidos, cuando persiste a pesar de la administración de fluidos (> 60 ml/kg) en la primera hora, o en shock séptico resistente a catecolaminas, cuando persiste a pesar de la administración de dopamina, adrenalina o noradrenalina (7).

La sepsis es una de las causas más comunes de mortalidad entre los pacientes hospitalizados en todo el mundo – causa entre el 10 % y el 30 % de las muertes hospitalarias, según datos del 2019 de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), dependiendo de las series de casos y de las características de los pacientes, el origen de la sepsis y el manejo inicial–, y su incidencia muestra una tendencia creciente con los años (3,5,15). Según el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), en 2020 se registraron 13,8 casos de sepsis (datos registrados en el momento del alta hospitalaria) por cada 10.000 habitantes, los cuales estuvieron hospitalizados una media de 11,8 días y supusieron un coste medio por paciente de unos 7.000 € (16).

En ese mismo año, según el análisis descriptivo realizado para este informe a partir de los datos disponibles en el CMBD, la tasa de mortalidad asociada a la sepsis fue del 6,04 por cada 100.000 habitantes, afectando especialmente a los menores de 1 año (10,50/100.000 hab.) y a las personas de edad más avanzada (80-84 años: 36,84/100.000 hab.; >85 años: 89,57/100.000 hab.) (16).

La sepsis debe ser tratada rápidamente, puesto que, de lo contrario, puede progresar fácilmente a sepsis grave o conllevar un fallo orgánico múltiple que provoque la muerte del paciente (17). Tanto es así, que se ha demostrado que cada hora de retraso en la implementación de un tratamiento eficaz da como resultado un aumento de la mortalidad del 7,6 % (6). Por ello, las guías de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) (2017), recomiendan tratar la sospecha de sepsis mediante la administración rápida de tratamiento antibiótico empírico, escogido en función de los datos clínicos y de la epidemiología local de la resistencia antibiótica, sin esperar los resultados de ninguna prueba diagnóstica (3,7,18). No obstante, según un informe de la SEIMC del 2017, el porcentaje de tratamientos inadecuados puede alcanzar hasta un 25-30 %, siendo este tipo de errores especialmente determinante en pacientes con enfermedades de base, con procesos graves o en centros con elevadas tasas de microorganismos multirresistentes (3). De hecho, en casos de sepsis, la resistencia a agentes antimicrobianos (especialmente de las bacterias Gram negativas) es la causa más frecuente de ineffectividad del tratamiento empírico (19). Un diagnóstico preciso y, la selección de un tratamiento apropiado y a tiempo, reduce la morbilidad y la mortalidad, mejora la atención al paciente y reduce los costes sanitarios. Así pues, es recomendable reducir el tiempo de cada fase del proceso, desde la recogida de muestras y su transporte, hasta el reporte de los resultados (19). No obstante, cabe señalar que un diagnóstico preciso no siempre trae como consecuencia un tratamiento adecuado, ya que hay microorganismos cuya sensibilidad antibiótica no es previsible, por lo que a veces es necesario disponer de información terapéutica complementaria mediante un antibiograma.

Actualmente, de acuerdo con el documento de consenso Código Sepsis del año 2014 (2) y con el documento de consenso de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y la SEUP sobre el manejo de sepsis grave y shock séptico en pediatría publicado en el 2016 (20), la prueba de referencia de detección de microorganismos patógenos en sangre es el hemocultivo, el cual se incluye en la evaluación inicial de todo paciente con sospecha clínica de sepsis (3,20). El hemocultivo se define como el cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida mediante venopunción en uno o más sitios corporales, que tiene como objetivo identificar los microorganismos potencialmente causantes del cuadro infeccioso (21,22). De manera más específica, este test consiste en (23): a) inocular una muestra de sangre en un frasco específico que contiene un medio líquido que favorece el crecimiento de los patógenos, y en consecuencia su posterior detección; b) realizar una tinción de Gram de la muestra para confirmar la presencia de microorganismos y su tipología; c) tiempo de cultivo hasta obtención de resultados.

La identificación del patógeno y el análisis de susceptibilidad a antibióticos mediante hemocultivo proporciona información diagnóstica

valiosa sobre la que basar una terapia antimicrobiana apropiada (19). No obstante, los hemocultivos presentan múltiples limitaciones (3,19,24). La principal es la demora en el diagnóstico, puesto que en general, los resultados positivos (incluida la identificación y el análisis de sensibilidad antimicrobiana) requieren entre 2 y 6 días para las bacterias y un poco más de tiempo para las levaduras, mientras que los resultados negativos se reportan al cabo de 5 días (25). Otra limitación importante es que pueden dar lugar a falsos negativos con facilidad, puesto que en muchos casos el paciente ha sido previamente tratado con antibióticos y, por otro lado, la carga de microorganismos en sangre puede ser baja o algunos microorganismos exigentes no llegan a crecer en las condiciones de laboratorio. La toma de muestras también puede afectar directamente sobre los resultados: con frecuencia se produce la contaminación de las muestras, dando lugar a falsos positivos y, en determinados casos, puede ser dificultoso conseguir el volumen de sangre necesario (20-30 ml) para llevar a cabo los hemocultivos, por ejemplo, en los neonatos o en pacientes de edad avanzada. De hecho, se ha demostrado que uno de los factores que más influyen en la sensibilidad del hemocultivo es el volumen de sangre extraída (20). Dichas limitaciones hacen que un alto porcentaje de los casos de sepsis no sean diagnosticados etiológicamente mediante hemocultivo (26,27).

En este contexto, cabe destacar que la importancia de la instauración precoz de un tratamiento antimicrobiano apropiado no solo es relevante para la evolución del paciente, sino también para disminuir la aparición y proliferación de resistencias antibióticas a nivel comunitario. De hecho, el Programa de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) (28), enmarcado dentro del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, pone de manifiesto la gran necesidad de optimizar el diagnóstico microbiológico y las limitaciones que actualmente existen en cuanto al acceso y al uso de herramientas diagnósticas adecuadas para llevar a cabo una prescripción correcta del tratamiento antimicrobiano más conveniente a cada patología infecciosa. Asimismo, la Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud (2015-2020) –en concordancia con la Resolución WHA70.7 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la “Mejora de la prevención, diagnóstico y manejo clínico de la sepsis”–, dentro de su objetivo general 2.2 de promover prácticas seguras para prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, establece el objetivo específico de favorecer estrategias y acciones multidisciplinarias para la identificación y tratamiento tempranos de la sepsis. Por todo ello, en los últimos años se han desarrollado múltiples tecnologías complementarias o sugeridas como alternativas potenciales al hemocultivo, basadas en la biología molecular, con la finalidad de reducir significativamente el intervalo de tiempo entre la toma de muestra y la obtención de los resultados (29). Algunos ejemplos son las NAAT, las técnicas de hibridación, las técnicas post-amplificación, y las técnicas no basadas en ácidos nucleicos, como

la prueba de la procalcitonina, ayuda a orientar si la disfunción orgánica es debida a una infección o a otra causa (29). Algunas de estas técnicas, además de identificar el agente etiológico, permiten detectar la presencia de resistencias o determinar la sensibilidad a antibióticos. Entre ellas, una de las más prometedoras son las NAAT. A continuación, en el siguiente apartado, se describe esta técnica con más detalle.

I.1.2. Población diana

La población diana incluye cualquier persona, indistintamente del sexo y de la edad con sospecha de sepsis.

I.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

I.2.1 Características de la tecnología

Las NAAT consisten en la replicación de segmentos de ADN (ácido desoxirribonucleico) o ARN (ácido ribonucleico) originados por patógenos, mediante reacciones bioquímicas, amplificando secuencias de nucleótidos hasta niveles suficientemente altos como para ser detectables y poder identificar así el agente etiológico (9,30). Dentro de las NAAT, destaca la PCR (9).

La PCR es un método diagnóstico que fue desarrollado por Kary Mullis en el año 1980 (31,32). Esta técnica permite la amplificación de las moléculas de ADN o ARN de distintos organismos o microorganismos a partir de pequeñas cantidades obtenidas a partir de muestras biológicas de tejidos o fluidos (sangre, saliva, heces, piel, pelo, etc.), o ambientales (10).

La amplificación de ADN mediante la PCR requiere varios componentes, entre los que destacan la enzima ADN polimerasa termoestable, que cataliza la síntesis del ADN a amplificar, los pares de oligonucleótidos sintéticos (cebadores), que permiten la síntesis de la región diana del ADN, los desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTPs), las muestras de ADN específicas a ser amplificadas, un buffer o tampón para mantener el pH, y cationes divalentes y monovalentes (31-33). El procedimiento de la PCR generalmente consiste en 25-40 ciclos repetitivos que constan de 3 etapas consecutivas y específicas (32,33). La primera es la separación de la doble cadena de ADN (desnaturalización) a partir de la exposición de la muestra a amplificar a temperaturas de entre 90 y 96 °C (32,34). La segunda, es el enfriamiento de la muestra para el apareamiento o hibridación de los cebadores (cadenas de 20 a 25 nucleótidos de longitud, generalmente) a las hebras complementarias de ADN (33). La tercera y última fase es la extensión de los cebadores o síntesis del ADN mediante la exposición de la

mezcla a temperaturas de entre 55 y 70 °C que desencadenan una reacción enzimática catalizada por un ADN polimerasa termoestable (32–34). Con cada ciclo, las copias de las secuencias de ADN específicas son duplicadas, hasta que la concentración de los dNTP o de los cebadores llega a ser insuficiente (32).

La amplificación del ARN mediante la PCR requiere una retrotranscripción previa del ARN mediante una transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés Reverse Transcription PCR), de forma que por cada molécula de ARN se sintetiza una molécula monocatenaria de ADN complementario (ADNc) que posteriormente se ha de convertir en bicatenaria mediante la enzima ADN polimerasa. A partir de aquí se aplica la técnica de PCR, como se ha descrito anteriormente.

A partir de esta base metodológica, se han desarrollado diversas tipologías de PCR. Las más utilizadas para la identificación microbiana de patógenos y que, por tanto, han sido abordadas en el presente informe son: la PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR del inglés quantitative PCR, o real-time PCR), la PCR de amplio espectro y la PCR múltiple.

En este sentido, la **PCR cuantitativa a tiempo real** se describe como la amplificación de una secuencia de forma que es monitorizada a tiempo real (10). Se trata de una técnica rápida y altamente sensible, puesto que permite cuantificar el producto de la reacción después de cada ciclo de amplificación (33). Esto es posible bien porque se añade una sustancia fluorescente que se une inespecíficamente al ADN amplificado o bien porque uno o más de los nucleótidos que se usan en la reacción están conjugados a un fluorocromo (10).

Por otro lado, la **PCR de amplio espectro** (a tiempo real o no) consiste en la amplificación de regiones conservadas del genoma, como las regiones codificadoras del ARN de la subunidad 16S del ribosoma de las bacterias, que posteriormente se pueden secuenciar para identificar el microorganismo de forma no sesgada (11). Dichas regiones deben estar presentes en todas las especies bacterianas o fúngicas, contener secuencias altamente conservadas, e incluir secuencias polimórficas para poder diferenciar las distintas especies.

En cambio, la **PCR múltiple (a tiempo real o no)** es la amplificación simultánea de varias secuencias diana en una misma reacción, como por ejemplo, la amplificación simultánea de secuencias diana de múltiples microorganismos (12). Para ello, se requieren cebadores específicos para cada uno de los microorganismos que se pretende detectar, los cuales deben mezclarse con la muestra y el resto de reactivos en el mismo tubo donde se lleva a cabo la PCR (35). La identificación microbiológica puede realizarse mediante la separación de los fragmentos amplificados por electroforesis en gel, mediante la amplificación con distintos marcadores fluoróforos o por secuenciación de los fragmentos.

Actualmente, existen distintos kits disponibles comercialmente y que

son potencialmente útiles para la rápida detección e identificación de los patógenos etiológicos de un cuadro clínico con sospecha de sepsis.

1.2.2 Beneficios y desventajas esperadas

Las principales ventajas de la PCR en pacientes con sospecha de sepsis, son la versatilidad en su aplicación y uso (36), su utilidad diagnóstica con un volumen de sangre reducido (20), y la capacidad de identificar patógenos con un tiempo menor respecto a los hemocultivos, lo que permite iniciar un tratamiento antimicrobiano adecuado en fases tempranas de la infección (37).

Las principales desventajas de estas técnicas moleculares se asocian a aspectos metodológicos y técnicos. En primer lugar, algunos test no automatizados presentan cierta complejidad a la hora de ser integrados en los flujos de trabajo de los laboratorios, sobre todo si se deben agrupar las muestras en lotes o adaptarse a las necesidades de un único paciente (25). En consecuencia, el tiempo requerido para la obtención de las pruebas puede dilatarse. En segundo lugar, los test pueden ser caros y requerir la adquisición o la renovación de algunos de los elementos principales del laboratorio (37). En tercer y último lugar, los resultados negativos de los test no se pueden considerar clínicamente significativos (es decir, no pueden conducir a una desescalada o cese del tratamiento antibiótico). Uno de los motivos para ello es que los patógenos etiológicos de la infección pueden no estar cubiertos por el panel de la PCR (38).

1.2.3 Regulación, licencia y autorización

Las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre, y por extensión los test PCR, están regulados por los reglamentos de la Unión Europea (UE) 2017/745 sobre los productos sanitarios y UE 2017/746 de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro, por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo y la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión respectivamente. En este sentido, ambos reglamentos tienen como objetivo garantizar el correcto funcionamiento del mercado interior de los productos sanitarios y la seguridad de los pacientes, al establecer normas estrictas de seguridad y calidad para los productos sanitarios (39,40).

1.2.4 Utilización

El uso de los test PCR está ampliamente extendido en el SNS como método complementario para el diagnóstico de distintas afecciones como el sarampión o el SARS-CoV-2 (41). En este sentido, las técnicas moleculares de amplificación molecular en sangre pueden ser útiles en el diagnóstico

etiológico temprano de la sepsis. El nivel asistencial donde esta tecnología tiene un uso potencial es en los laboratorios y servicios de microbiología clínica, servicios de urgencias y las unidades de cuidados intensivos (UCI), incluidas las UCI neonatales de los hospitales.

I.2.5 Financiación de la tecnología

Según el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización (42), las NAAT para el diagnóstico rápido de sepsis pueden considerarse encuadradas en la Cartera de servicios comunes de atención especializada Anexo III, apartado 5.1.1 “Enfermedades infecciosas y parasitarias”.

II. Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible con el fin de identificar estudios que diesen respuesta a los objetivos del encargo.

El presente informe se desarrolló según las directrices recogidas en el manual metodológico “HTA Core Model ® versión 3.0” de la European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (43), la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) desarrollada en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (RedETS) (44). Asimismo, para la elaboración de la RS se siguieron las directrices de la declaración actualizada Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (45) y para el proceso de priorización de variables, se empleó la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (46).

II.1 Criterios de selección de los estudios

Los **criterios de inclusión y exclusión** utilizados en el proceso de selección de estudios se definieron basándose en la pregunta de investigación. Seguidamente, se describen los componentes de la pregunta en formato PICOD (Población, Intervención, Comparador, Resultados y Diseños de estudio).

II.1.1 Población

Pacientes de cualquier edad y sexo con sospecha de sepsis.

II.1.2 Intervención

Técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre por PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no), mediante kits con marcado CE disponibles en el mercado. Ante la falta de evidencia relativa a kits que cumplan con estas características, se incluirán kits PCR disponibles sin marcado CE (denominados “*research use only*”) para el desarrollo de PCR ad hoc.

II.1.3 Comparador

Se consideró como comparador principal el hemocultivo. Asimismo, también se consideró como comparador otras técnicas de diagnóstico molecular en sangre que se identificaran durante la revisión de la literatura.

II.1.4 Medidas de resultado

Las medidas de resultado incluidas en el presente informe son aquellas consideradas relevantes (≥ 7 puntos en una escala de 1-9 según la metodología GRADE) para la toma de decisiones tras una búsqueda en la literatura publicada realizada por los autores de AQuAS (JSF y LRM) y un ejercicio de priorización posterior llevado a cabo por un grupo de 8 profesionales clínicos identificados a través de distintas sociedades científicas (SEIP, SEMG, SEIMC, SEMI) y seleccionados basándose en su experiencia y conocimientos. A continuación, se listan dichas medidas agrupadas según el dominio al que corresponden:

- **Utilidad diagnóstica de la prueba:** fiabilidad (falsos positivos, falsos negativos), validez (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, precisión en la identificación del agente etiológico), rendimiento clínico (límite de detección, cocientes de probabilidad, odds preprueba y postprueba).
- **Utilidad pronóstica de la prueba:** cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta el resultado, tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, morbilidad, duración del tratamiento antimicrobiano, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.
- **Seguridad:** efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro, riesgo de contaminación de la muestra y tasa de fallo de la prueba.
- **Aspectos económicos y aspectos relacionados:** coste-utilidad, coste-efectividad, duración de la estancia hospitalaria, duración de la estancia en UCI, coste por episodio.

Cabe señalar que existe la posibilidad de que una o más de las variables de resultado no se aborden en la literatura incluida y no puedan aportarse datos al respecto. Cuando esto suceda, se reflejará en el informe.

En el anexo 1 se recogen el listado original de variables de resultado, la metodología empleada para el proceso de priorización y los resultados de este.

II.1.5 Diseño de estudios

Para evaluar las dimensiones de utilidad diagnóstica, seguridad y utilidad pronóstica, se consideraron en primer lugar estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECA). En su defecto, se recurrió a estudios observacionales transversales de concordancia o de cohortes prospectivos o retrospectivos para el dominio de utilidad diagnóstica de la prueba y, estudios de cohortes longitudinales prospectivos o retrospectivos con grupo control para el dominio de utilidad pronóstica de la prueba. Con relación a la evaluación de los aspectos económicos, se consideraron análisis de coste-efectividad y de coste-utilidad.

II.1.6 Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios realizados con modelos animales, investigaciones con intervenciones basadas en técnicas no moleculares para el diagnóstico etiológico de sepsis, o en técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos por PCR a partir de muestras de hemocultivo. Tampoco se consideraron en la evaluación los kits obsoletos, descatalogados o no disponibles comercialmente al no poderse incorporar en la práctica clínica. Igualmente, no se incluyeron estudios que no reportaran ninguna de las medidas de resultado priorizadas para el presente informe. Adicionalmente, tampoco se contemplaron los aspectos éticos, legales o sociales del uso de la tecnología, puesto que no se consideraron dominios relevantes para el presente análisis por parte del peticionario.

II.2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica

II.2.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda se efectuó a través de las bases de datos bibliográficas MEDLINE (acceso mediante PubMed), Cochrane Library, Web of Science, Scopus y la International HTA Database, el mes de febrero del 2021 por parte del documentalista (APM). En julio de 2022 la búsqueda se actualizó por parte de un segundo documentalista (RPP).

Para ello, se utilizó lenguaje controlado mediante los Medical Subject Headings (MeSH) y los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), y lenguaje natural de acuerdo con los criterios de elegibilidad y las características de cada una de las bases de datos. Asimismo, siempre que fue posible se utilizó el filtro temporal para limitar las publicaciones a partir del año 2010.

Los descriptores o términos, así como las dos estrategias de búsquedas utilizadas y adaptadas específicamente para cada una de las bases de datos, pueden consultarse en el anexo 2.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de la bibliografía detallada en las referencias incluidas en el presente informe.

II.2.2. Selección de estudios

La selección de los estudios se realizó en dos fases. La primera consistió en el cribado de los títulos y los resúmenes de las referencias recuperadas mediante la búsqueda sistemática por parte de dos autores, LRM y JSF, miembros del equipo elaborador, de manera independiente y cegada. La segunda, consistió en la elegibilidad a texto completo de los artículos incluidos en la primera fase por parte de los mismos autores. Esta segunda fase también fue realizada de manera independiente y cegada

Indistintamente de la fase, ante cualquier discrepancia entre los dos autores, se buscó el acuerdo a través de un proceso de diálogo. En el caso de que el desacuerdo persistiera, se recurrió al juicio de una tercera persona.

El proceso de selección fue documentado y se describe en un diagrama PRISMA (45,47). Asimismo, se detallan los estudios potencialmente relevantes, pero excluidos a texto completo, con los motivos de exclusión y la correspondiente referencia bibliográfica completa.

II.3 Síntesis de la evidencia

II.3.1 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó por uno de los autores del informe, JSF, y posteriormente se revisó por parte de un segundo, LRM. En caso de discrepancias, estas se resolvieron por parte del juicio de una tercera persona.

Los datos de los estudios incluidos se extrajeron en formato tabla de evidencia e incluyeron: información general de los estudios (título, autores, año de publicación, revista, país donde se llevó a cabo el estudio y diseño), tamaño de la muestra, características de la población, características de la intervención (kit comercial, seguimiento del protocolo del fabricante, muestras utilizadas), características del comparador (sistema y muestras utilizadas), así como los resultados relativos a las variables de resultado incluidas.

II.3.2. Síntesis de la evidencia

La síntesis de la evidencia se efectuó narrativamente, considerando los dominios y medidas de resultado a evaluar estructurados según la edad de la población a la que se aplicaba la prueba (pediátrica o adulta) y de la tipología de PCR utilizada (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o

no). En las conclusiones se tuvieron en cuenta el diseño y la calidad de los estudios incluidos.

II.4 Valoración de la calidad de la evidencia

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios fue realizada por un único autor (JSF) y supervisada por un segundo (LRM). En caso de discordancias, estas se resolvieron por consenso o por una tercera persona cuando fue necesario. Se utilizaron herramientas específicas de acuerdo con el diseño de los estudios. En este sentido, para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0 (48) y para la evaluación de los estudios de pruebas diagnósticas y estudios observacionales de pruebas diagnósticas se utilizó el QUADAS-2 (49). Para evaluar los estudios económicos, se utilizaron las Fichas de Lectura Crítica (FLC) 3.0 (50).

La aplicabilidad de la evidencia analizada se valoró considerando la población, la intervención, el comparador y el contexto de los estudios.

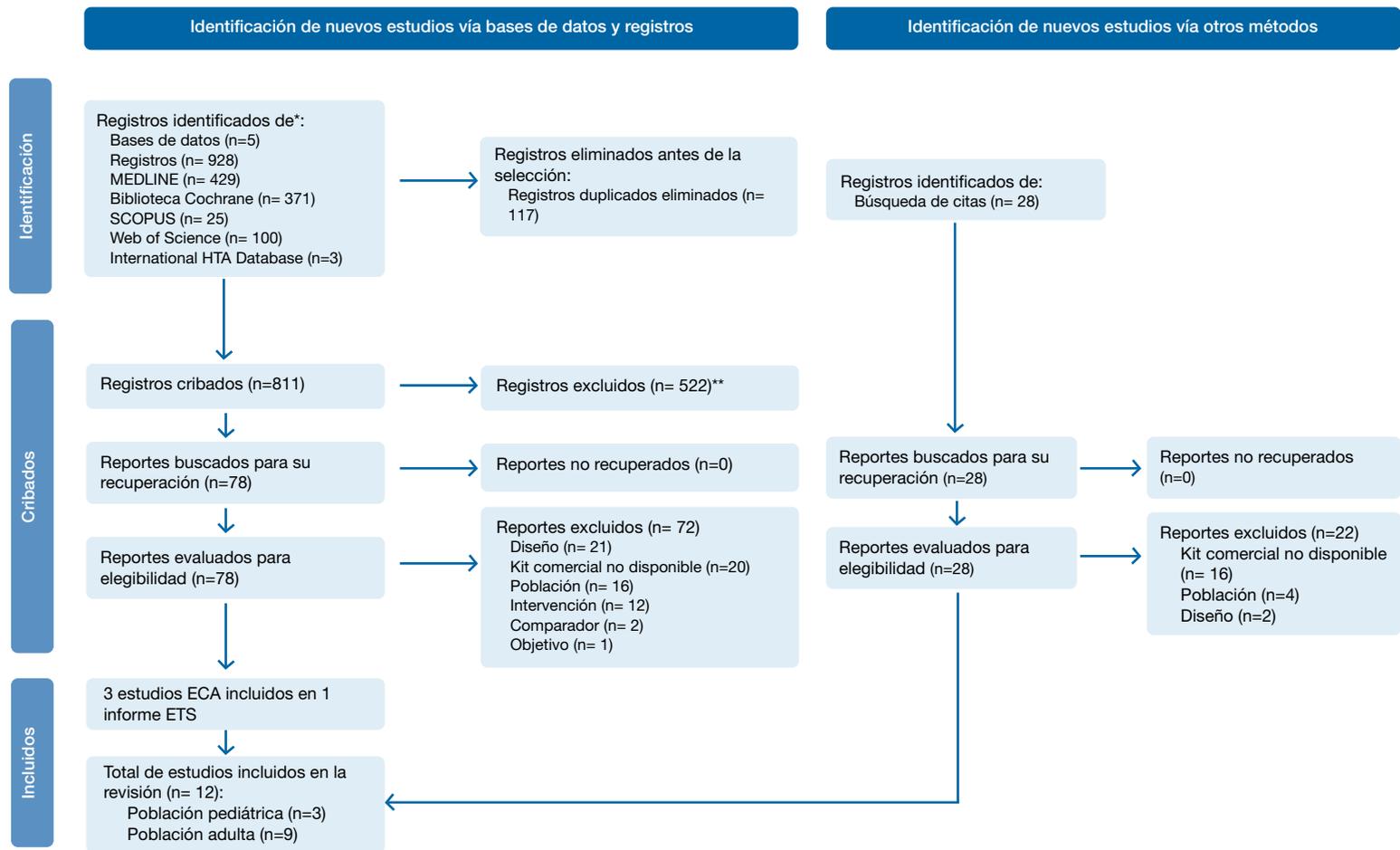
III. Resultados

III.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda sistemática identificó un total de 928 referencias bibliográficas a través de las distintas bases de datos consultadas. Específicamente, se recuperaron 429 referencias en PubMed, 371 en la Biblioteca Cochrane, 100 en Web of Science, 25 en Scopus y 3 en la International HTA Database. Tras la eliminación de duplicados, quedaron 811 referencias únicas. Tras la revisión por título y resumen, se seleccionaron 78 estudios para su revisión a texto completo, de los cuales 72 finalmente fueron descartados al no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión (anexo 3). Los motivos de exclusión fueron: diseño del estudio (n=21), kit comercial no disponible (n=20), población (n=16), intervención (n=12), comparador (n=2) y objetivo (n=1). A partir de los estudios revisados a texto completo, se recuperaron manualmente y se revisaron a texto completo 28 referencias adicionales, de las cuales, 22 fueron excluidas (16 por utilizar kits no disponibles comercialmente, 4 por la población y 2 por el diseño).

En total, 12 estudios (3 con población pediátrica y 9 con población adulta) cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe a partir de los cuales se realizó la síntesis narrativa de la evidencia. En el siguiente diagrama PRISMA se describe el proceso de selección (Figura 1).

Figura 1. Diagrama PRISMA



III.2. Resultados para la población pediátrica

III.2.1. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Los tres estudios incluidos para la población pediátrica eran estudios de pruebas diagnósticas desarrollados en Suecia (51), Japón (52) y España (53). Estos estudios aportaron datos relativos a las variables priorizadas para los dominios de utilidad diagnóstica, utilidad pronóstica y seguridad. En este sentido, en el anexo 4 se presenta una matriz en la que se detallan a qué variables de resultado dan respuesta cada uno de ellos.

Asimismo, con relación a la intervención, los estudios evaluaron kits de PCR de amplio espectro a tiempo real con identificación microbiológica por microarray o secuenciación (51,53) y PCR múltiple a tiempo real (52). En la tabla 1 se presentan los distintos estudios incluidos según la tipología de PCR y el kit comercial utilizado.

Tabla 1. Estudios incluidos para la población pediátrica según la tipología de PCR y el kit comercial utilizado

Tipología PCR / Autor – Diseño estudio	Kit comercial utilizado
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación	
Esparcia, 2011 (53) – E. pruebas diagnósticas	Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania)
Ohlin, 2012 (51) – E. pruebas diagnósticas	Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón)
PCR múltiple a tiempo real	
Fujimori, 2010 (52) – E. pruebas diagnósticas	One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania)

Por otro lado, se considera oportuno indicar que no se detectaron estudios con otro tipo de diseño (ej. análisis de coste-efectividad) para esta población que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos.

III.2.1.1 Descripción de los estudios

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación

Esparcia y col. (2011) (53) es un estudio de pruebas diagnósticas multicéntrico que fue desarrollado entre los centros sanitarios Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Catalunya, España), Hospital Son Dureta (Palma, Islas Baleares, España) y Hospital Sant Joan de Deu (Esplugues de Llobregat, Catalunya, España) y en el que participaron 83 pacientes, de los cuales se obtuvieron 105 muestras (58 de líquido cefalorraquídeo y 47 de sangre). El principal objetivo de este estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de una qPCR de amplio espectro de la región génica codificante del 16S

ARNr bacteriano para la meningitis bacteriana, la sepsis neonatal de inicio temprano y la peritonitis bacteriana espontánea. Se utilizó el kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) y cebadores universales y específicos para cada especie (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *L. monocytogenes*) marcados con fluorocromos para la detección de la señal por PCR cuantitativa. Las muestras positivas para los cebadores universales y negativas para los cebadores específicos de especie fueron hibridadas en un microarray de baja densidad (LCD array CSF 2.0, Chipron) para la identificación bacteriana. Las muestras, cuyo resultado en el LCD array CSF 2.0 no permitió la identificación de los microorganismos presentes, fueron enviadas a secuenciar en un ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). También se secuenciaron las muestras positivas por PCR o array que fueron negativas en el hemocultivo. La medida de resultado principal evaluada en el presente estudio fue la precisión del Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) para la detección de la sepsis neonatal de aparición temprana.

Ohlin y col. (2012) (51) es un estudio que fue realizado en dos centros hospitalarios de Suecia que, con un diseño de pruebas diagnósticas, tenía como objetivo desarrollar y evaluar una PCR a tiempo real de amplio espectro para la detección de DNA bacteriano en muestras de sangre de niños con edad inferior a los 3 meses y con sospecha de sepsis neonatal, en comparación con el hemocultivo. En este estudio participaron 317 recién nacidos, de los cuales se obtuvieron 368 muestras. La PCR desarrollada y evaluada fue diseñada para el instrumento de qPCR a tiempo real LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Alemania). Para ello, se utilizó el kit de PCR Premix Ex Taq™ DNA Polymerase (TaKaRa Bio Inc., Japón) y los cebadores RW01 y DG74, conjuntamente con el cebador universal RDR245, que dio como resultado un amplicon de 380 pares de bases de la diana bacteriana 16S-rDNA. Además, se utilizaron 6 cebadores específicos de especie. Todas las muestras positivas se secuenciaron para identificar el agente bacteriano de origen. Las principales medidas de resultado aportadas por este estudio fueron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la PCR en comparación al hemocultivo.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica

Fujimori y col. (2010) (52) es un estudio de pruebas diagnósticas realizado en el Hospital Universitario de Juntendo de Japón, en el que participaron 36 pacientes con edad gestacional de $34,8 \pm 5,8$ semanas, 66 % del sexo masculino, de los cuales se obtuvieron 65 muestras de 39 episodios. Este estudio tenía como objetivo identificar agentes etiológicos en neonatos admitidos en la unidad de curas intensivas (UCI) con sepsis neonatal diagnosticada clínicamente, utilizando una RT-qPCR de secuencias diana del ARNr bacteriano (BrRNA-RT-qPCR), y realizar comparaciones con los resultados del hemocultivo convencional. También se pretendía evaluar si

el test qPCR podía detectar ARNr de microorganismos en pacientes con sepsis neonatal y cultivo negativo. La PCR se llevó a cabo mediante el One Step RT-PCR kit (Qiagen), a partir del ARN extraído de las muestras de sangre y 12 pares de cebadores con diana en secuencias del 16S rARN de distintas especies bacterianas previamente descritas en la literatura. Las medidas de resultado evaluadas fueron la tasa de positividad y la capacidad para identificar el agente etiológico de la sepsis.

III.2.1.2 Calidad de la evidencia

Los 3 estudios (51–53) incluidos para la población pediátrica, fueron evaluados con un riesgo de sesgo elevado.

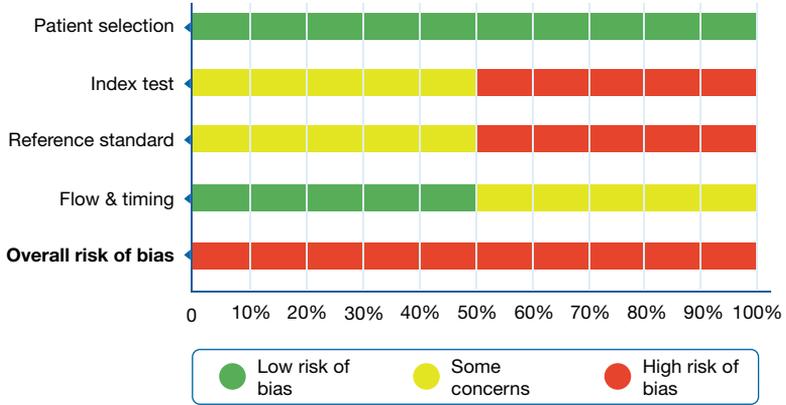
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación

El estudio de Esparcia y col. (53) se consideró con un riesgo de sesgo elevado debido a que la interpretación de la prueba de referencia se realizó tras el conocimiento de los resultados de la prueba índice. En cambio, el estudio de Ohlin y col. (51) presentó también un riesgo de sesgo alto al especificar el umbral de detección de la prueba índice previamente a su interpretación. En las figuras 2 y 3 se detallan gráficamente el riesgo de sesgo de los estudios individuales según los dominios contemplados en el QUADAS-2 y el riesgo de sesgo global del conjunto de los estudios.

Figura 2. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población pediátrica según el QUADAS-2. Estudios con PCR de amplio espectro a tiempo real. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto.

Study	Risk of bias domains					Domains:	Judgement:
	D1	D2	D3	D4	O		
Esparcia (2011)	+	!	-	+	-	D1: Patient selection D2: Index test D3: Reference standard D4: Flow & timing O: Overall	<p>+</p>
Ohlin (2012)	+	-	!	!	-		

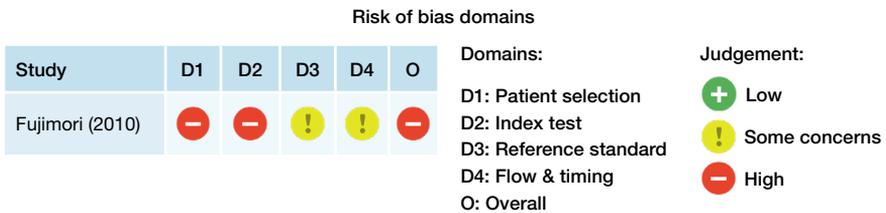
Figura 3. Resumen gráfico del riesgo de sesgo global de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población pediátrica según el QUADAS-2. Estudios con PCR de amplio espectro a tiempo real



PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica

El estudio de Fujimori y col. (52) presentó un riesgo de sesgo alto debido a la no aleatorización de la muestra y a la especificación de un umbral de detección en la prueba índice. En la figura 4 se detalla gráficamente el riesgo de sesgo de este estudio según los dominios contemplados en el QUADAS-2.

Figura 4. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población pediátrica según el QUADAS-2. Estudio con PCR múltiple a tiempo real. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto.



III.2.2 Kits comerciales identificados

La búsqueda sistemática no identificó evidencia con población pediátrica que analizara kits disponibles comercialmente con marcado CE u otras NAAT. Por este motivo, se incluyeron estudios con PCR diseñadas ad hoc (Tabla 2). Seguidamente, se describen los kits utilizados en estos estudios:

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación

Quantitect Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania): Kit para el diseño de PCR cuantitativa múltiple que permite la identificación y cuantificación de regiones diana del ADN genómico, del ADNc y el análisis de la expresión génica mediante cualquier termociclador a tiempo real como los de las compañías Applied Biosystems, Bio-Rad, Cepheid, Eppendorf, Roche y Agilent (54). Según el mismo fabricante, este test está diseñado para aplicaciones de biología molecular y no para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades (54).

De acuerdo con el fabricante, el procedimiento de este test consta de: a) Descongelación del QuantiTect Multiplex PCR Master Mix, el ADN/ADNc molde, las soluciones de cebadores, la sonda y el agua libre de ARNasas, b) Preparación de la mezcla de reacción según las especificaciones, c) Dispensación de la mezcla de reacción en los tubos de PCR individuales, d) Adición del ADN o ADNc molde (500 ng/50 µl de reacción) en los tubos individuales, e) Programación del termociclador a tiempo real según las indicaciones del fabricante, f) Inicio del programa de ciclado (40-50 ciclos de amplificación) y g) Análisis de los resultados.

Premix Ex Taq™ (n.º de catálogo RR039A) (TaKaRa Bio Inc, Japón): Kit para el diseño de PCR cuantitativa que permite la cuantificación y la detección de una gran diversidad de patógenos mediante el TaKaRa Ex Taq HS, instrumento para la amplificación de la PCR (55). Es compatible con los instrumentos Applied Biosystems 7300/7500/7500 Fast Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific), LightCycler (Roche Diagnostics), Smart Cycler System/Smart Cycler II System (Cepheid), Mx3000P (Agilent Technologies) y Thermal Cycler Dice™ Real Time System III (Cat. #TP950/TP970/TP980/TP99) (56). De acuerdo con el fabricante, este producto está validado únicamente para la investigación y no para el uso terapéutico o diagnóstico en sujetos humanos o animales (56).

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica

One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania): Kit para la transcripción reversa y PCR que permite la identificación de virus, el diagnóstico molecular y el análisis de la expresión génica (57). Según el mismo fabricante, Qiagen, este test está diseñado para aplicaciones de biología molecular y no para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades (57).

El procedimiento de este test consta de 6 etapas: a) Descongelación del ARN molde, las soluciones de cebadores, la mezcla de dNTPs, el tampón RT-PCR QIAGEN OneStep 5x, la solución Q y el agua libre de ARNasas; b) Preparación de la mezcla de reacción según las indicaciones; c) Dispensación de los volúmenes apropiados en los tubos de PCR individuales; d) Adición del ARN molde ($\leq 2 \mu\text{g}$ /reacción) a los tubos de PCR individuales; e) Programación del termociclador según las indicaciones del fabricante (25-

40 ciclos de amplificación) y f) Inicio del programa de RT-PCR.

En la siguiente tabla (tabla 2) se describen de manera resumida las características principales de los 3 kits.

Tabla 2. Características básicas de los kits identificados para el diseño ad hoc de ensayos PCR

Nombre kit comercial	Fabricante (País)	Tipo de PCR	Precio
Quantitect Multiplex PCR NoROX	Qiagen (Alemania)	PCR cuantitativa múltiple	No identificado
Premix Ex Taq™ (nº de catálogo RR039A/W)	TaKaRa Bio Inc (Japón)	PCR cuantitativa	150 € (5x1 ml) – 625 € (5x5 ml)
One Step RT-PCR	Qiagen (Alemania)	PCR a tiempo real	No identificado

III.2.3 Resultados clínicos

III.2.3.1 Resultados relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba

Los 3 estudios incluidos (51–53) para esta población reportaron resultados sobre una o más de las variables priorizadas para el dominio de utilidad diagnóstica. No obstante, ninguno de ellos aportó evidencia relativa a las variables priorizadas: falsos negativos, cocientes de probabilidad y odds ratio diagnóstica.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación

Falsos positivos

El estudio de Ohlin y col. (2012) (51), en el que se utilizó una PCR a tiempo real diseñada para el LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Alemania), detectó 31 (7,7 %) falsos positivos en las 401 muestras de sangre obtenidas a partir de 342 sujetos y analizadas mediante la PCR. Los autores no reportaron falsos positivos en las muestras analizadas mediante hemocultivo.

Sensibilidad

El estudio de Esparcia y col. (2011) (53) reportó una sensibilidad del 57,1 % (IC 95 %: 20,2–88,2 %) para la qPCR de amplio espectro realizada mediante el kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) y del 71,4 % (IC 95 %: 30,3–94,9 %) para el hemocultivo.

En cambio, Ohlin y col. (2012) (51), reportó una sensibilidad del 79 % (IC 95 %: 66–68 %) para la qPCR de amplio espectro a través del Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón). Con relación al hemocultivo, no describió la sensibilidad obtenida por esta técnica.

Especificidad

El estudio de Ohlin y col. (2012) (51) reportó una especificidad de la qPCR de amplio espectro mediante el Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón) del

90 % (IC 95 %: 86-93 %). Con relación al hemocultivo, no describió su sensibilidad.

Valores predictivos

Esparcia y col. (2011) (53) detalló unos valores predictivos negativos (VPN) del 93 % (IC 79,9–98,2 %) para la qPCR de amplio espectro mediante el kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) y del 95,2 % (IC 82,6-99,2 %) para el hemocultivo. No obstante, no reportó los valores predictivos positivos (VPP) de ninguna de las dos pruebas.

Ohlin y col. (2012) (51) por su parte, detalló unos VPP del 59 % (IC 95 %: 47-70 %) y unos VPN del 96 % (93-98 %) para la qPCR de amplio espectro realizada con el Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón). No obstante, no reportó ni VPP ni VPN del hemocultivo.

Límite de detección

El límite de detección descrito en el estudio de Esparcia y col. (2011) (53) de la qPCR de amplio espectro realizada con el Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) fue de entre 1.000 y 10.000 CFU/ml según la especie bacteriana. De manera más específica, se describieron los límites de detección de 1.000 CFU/ml para *N. meningitidis*, 10.000 CFU/ml para *Streptococcus pneumoniae*, 1.700 CFU/ml para *L. monocytogenes*, 8.000 CFU/ml para *Escherichia coli*, 2.300 CFU/ml para *Streptococcus agalactiae*. Respecto a *Enterococcus faecalis*, especie también analizada en el estudio, no se describió el límite de detección.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables: falsos negativos, precisión en la identificación del agente etiológico, cocientes de probabilidad y odds preprueba y postprueba.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica

Precisión en la identificación del agente etiológico

Según Fujimori y col. (2010) (52), la tasa de positividad en el total de sujetos (n=39) fue del 38,5 % (15/39) en la One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania) y del 15,4 % (6/39) en el hemocultivo (p=0,0039). En cuanto a los patógenos identificados, la PCR detectó *Staphylococcus* (n=2), *Enterobacteriaceae* (n=11), *Pseudomonas* (n=1) y *Colstridium leptum* (n=1), mientras que el hemocultivo detectó las especies *Staphylococcus epidermidis* (n=2), *Kebsiella neumoniae* (n=3), *Enterobacter cloacae* (n=1) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=1). Asimismo, en las 6 muestras positivas por hemocultivo, la PCR detectó el mismo tipo de patógeno. No obstante, en 9 de los 15 episodios positivos por PCR, el hemocultivo no detectó patógenos en sangre. En cambio, la tasa de positivos en los pacientes con muestras obtenidas de dos puntos distintos y con diagnóstico clínico (n=26), fue del 38,5 % (10/26) en la PCR y del 11,5 % (3/26, p=0,0156) en el hemocultivo. Finalmente, 3 de los 26 episodios fueron positivos mediante PCR y hemocultivo y se diagnosticaron

finalmente con sepsis clínica. De los 7 episodios positivos según la PCR, pero negativos por hemocultivo, hubo 4 casos con diagnóstico claro de sepsis clínica y coagulación intravascular diseminada. Por último, 3 de los 16 episodios que fueron negativos tanto en PCR como en hemocultivo se diagnosticaron finalmente de sepsis clínica.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables: falsos positivos y negativos, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, límite de detección, cocientes de probabilidad y odds preprueba y postprueba.

III.2.3.1.1 Comparativa entre los kits comerciales identificados

La evidencia reportada por los autores en cuanto a las variables relativas a la utilidad diagnóstica de la prueba es variable y, en consecuencia, dificultan la comparativa entre los distintos kits, ya que en muchas ocasiones no se reportan todas las variables de resultado o estas se reportan de manera parcial. Asimismo, algunas variables de resultado son reportadas de manera heterogénea entre los distintos autores. No obstante, según los datos detallados anteriormente y resumidos en la siguiente tabla (Tabla 3), parece ser que el test diseñado mediante el kit comercial RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón) es el que presentó mejores resultados en cuanto a utilidad diagnóstica (precisión, validez y rendimiento clínico).

Tabla 3. Comparativa de kits comerciales según variables de utilidad diagnóstica: ND: No descrito.

Kit comercial	Falsos positivos/negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad	VPP/ VPN	VPN
Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) (53)	ND	1.000 y 10.000 CFU/ml según la especie bacteriana	57,1 % (IC 95 %: 20,2-88,2 %)	ND	ND	93 % (CI 79,9-98,2 %)
Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón) (51)	31 falsos positivos/401 muestras	ND	del 79 % (IC 95 %: 66-68 %)	90 % (IC 95 %: 86-93 %)	59 % (IC 95 %: 47-70 %)	96 % (93-98 %)
One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania) (52)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

III.2.3.2 Resultados relativos a la utilidad pronóstica de la prueba

De los 3 estudios incluidos, únicamente 2 (51,53) aportaron datos relativos a las variables priorizadas para la dimensión utilidad pronóstica de la prueba. No obstante, ninguno de ellos aportó evidencia relativa a las variables

priorizadas: cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta el inicio del tratamiento, morbilidad, duración del tratamiento antimicrobiano, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a ninguna de las variables de utilidad pronóstica priorizadas: cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta el resultado, tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, morbilidad, duración del tratamiento antimicrobiano, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

PCR múltiple a tiempo real e identificación microbiológica

Tiempo hasta el resultado

Según el estudio de Esparcia y col. (2011) (53), el tiempo hasta la obtención de los resultados a través de la PCR realizada mediante el kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) fue de entre 6 y 24 h.

En cambio, en el estudio de Ohlin y col. (2012)(51), el tiempo desde la obtención de las muestras hasta el resultado fue de entre 4 y 6 horas utilizando el kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón). En ninguno de los artículos se describió el tiempo para la obtención de resultados mediante el hemocultivo.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables: cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, morbilidad, duración del tratamiento antimicrobiano, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

III.2.3.3 Resultados relativos a la seguridad

Únicamente 1 estudio aportó datos relativos a las variables priorizadas para la dimensión de seguridad (51). No obstante, ninguno de ellos aportó evidencia relativa a las variables priorizadas: efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro y tasa de fallo de la prueba.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación

Riesgo de contaminación de la muestra

Ohlin y col. (2011) (51) correlacionó 31 falsos positivos detectados con la contaminación de las muestras por DNA microbiano ajeno a ellas. En el 25,8 % (8/31) de los falsos positivos se confirmó la contaminación por *Pseudomonas*.

Asimismo, en el 50 % (6/12) de los casos de hemocultivo positivo y resultado de PCR negativo, se clasificó como contaminación presente en el cultivo. Además, 8 casos con hemocultivo positivo presentaron datos de secuenciación consistentes con contaminación de ADN.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de seguridad: efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro y tasa de fallo de la prueba.

PCR múltiple a tiempo real

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a ninguna de las variables priorizadas para el dominio de seguridad: efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro, riesgo de contaminación de la muestra y tasa de fallo de la prueba.

III.3 Resultados para la población adulta

III.3.1 Descripción y calidad de los estudios seleccionados

De los nueve estudios sobre población adulta, dos eran estudios observacionales de pruebas diagnósticas desarrollados en Austria (58) y en Suecia (59), seis eran estudios observacionales comparativos realizados en Alemania (60,61), los Países Bajos (62), Suecia (63), Italia (64) y España (65), y uno era un estudio de coste-efectividad elaborado en EUA (66). Estos estudios aportaron datos relativos a las variables priorizadas para los dominios de utilidad diagnóstica, utilidad pronóstica, seguridad y aspectos económicos. En este sentido, en el anexo 4 se presenta una matriz en la que se detallan a qué variables de resultado dan respuesta cada uno de ellos.

Asimismo, con relación a la intervención, los estudios evaluaron kits de PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación (58,60–62), PCR múltiples a tiempo real (59,62–65), PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica mediante resonancia magnética (64). Adicionalmente, se considera oportuno indicar que el estudio de coste-efectividad (66) utilizó datos de varios estudios relativos a distintos kits PCR para construir el modelo de análisis. En la tabla 4 se presentan los distintos estudios incluidos según la tipología de PCR y el kit comercial utilizado.

Tabla 4. Estudios incluidos para la población adulta según la tipología de PCR y el kit comercial utilizado

Tipología PCR / Autor – Diseño estudio	Kit comercial utilizado
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación	
Leitner, 2013 (58) – E. pruebas diagnósticas	SepsiTest (Molzym, Alemania)
Schreiber, 2013 (61) – E. observacional	SepsiTest (Molzym, Alemania)
Loonen, 2014 (62) – E. observacional	SepsiTest (Molzym, Alemania)
Nieman, 2016 (60) - E. observacional	SepsiTest (Molzym, Alemania)
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica	
Carrara, 2013 (65) – E. observacional	Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)
Loonen, 2014 (62) – E. observacional	Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)
Ljungström, 2015 (63)- E. observacional	Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)
Ziegler, 2016 (59) – E. pruebas diagnósticas	Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética	
Paggi, 2021 (64) – E. observacional	T2 Bacterial Panel Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)
PCR (datos genéricos)	
Zacharioudakis, 2019 (66) – E. coste-efectividad	Modelo económico basado en distintos kits.

3.3.1.1 Descripción de los estudios

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTest (Molzym, Alemania)

Leitner y col. (2013) (58) es un estudio de pruebas diagnósticas que tenía como objetivo comparar los test LightCycler® SeptiFast (Roche Diagnostics, Alemania) y SepsiTest™(Molzym, Alemania) con el hemocultivo y en el que participaron 57 sujetos, de los que se obtuvieron y analizaron 75 muestras. Los dos test basados en PCR se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante, a partir de muestras de sangre extraída del mismo lugar de punción utilizado para el hemocultivo. Los resultados del test LightCycler® SeptiFast no se han tenido en cuenta al no tratarse de un test disponible comercialmente. En el caso del SepsiTest (test disponible comercialmente), la identificación microbiológica de las muestras positivas se realizó por secuenciación de los amplicones en un 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, EUA). Las variables de resultado analizadas en este estudio fueron la sensibilidad, especificidad, y precisión en la identificación del agente etiológico, y el tiempo hasta el resultado.

Schreiber y col. (2013) (61) es un estudio observacional desarrollado en Alemania que tenía como objetivo comparar las PCR comerciales

SepsiTest (Molzym, Alemania), VYOO (SIRS-Lab-Jena, Alemania) y LightCycler SeptiFast (Roche) entre sí y con el hemocultivo convencional. Participaron 50 sujetos con sospecha de sepsis, sepsis o shock séptico y los test basados en PCR se ejecutaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Los dos últimos kits no se encuentran disponibles comercialmente en la actualidad, por lo que únicamente se han tenido en cuenta los resultados de la comparativa entre SepsiTest (Molzym, Alemania) y el hemocultivo. La variable de resultado analizada en este estudio fue el grado de precisión en la identificación del agente etiológico. Las variables de resultado reportadas fueron precisión en la identificación del agente etiológico y tiempo hasta los resultados.

Loonen y col. (2014) (62) es un estudio observacional retrospectivo que fue realizado en los Países Bajos que tenía como objetivo comparar las PCR comerciales SepsiTest (Molzym, Alemania) y Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) entre sí y con el hemocultivo convencional. Participaron 125 pacientes con sospecha de sepsis (valoración ≥ 2 SIRS). Los test se realizaron según el protocolo de los fabricantes. Las variables de resultado analizadas fueron sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Nieman y col. (2016) (60) es un estudio observacional que fue realizado en Alemania con el objetivo de evaluar clínicamente la aplicación de la PCR comercial SepsiTest (Molzym, Alemania) en muestras de sangre. En el estudio participaron 166 sujetos y la PCR mediante el SepsiTest (Molzym, Alemania) fue realizada según el protocolo del fabricante a partir de 4 ml de sangre obtenida por venopunción, del mismo vaso sanguíneo a partir del cual se extrajeron las muestras para realizar el hemocultivo. El análisis se llevó a cabo por secuenciación. Las variables de resultado analizadas en este estudio fueron riesgo de contaminación de las muestras, sensibilidad, especificidad, precisión en la identificación del agente etiológico, valores predictivos y tiempo hasta el resultado.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-Time Test (Seegene, Corea del Sur)

Carrara y col. (2013) (65) es un estudio observacional realizado en España, que tenía como objetivo evaluar la utilidad clínica de la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) en comparación con el hemocultivo en pacientes con sospecha de sepsis. En total participaron 267 pacientes con sospecha de sepsis, admitidos en la UCI (n=142) y en los departamentos de emergencia (n=99) y hematología (n=26). La PCR se realizó en las primeras 24 desde la obtención de las muestras y de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las variables de resultados reportadas por este estudio fueron sensibilidad, especificidad, valores predictivos y tiempo hasta resultado.

Ljungström y col. (2016) (63) es un estudio observacional realizado en Suecia, que tenía como objetivo evaluar la utilidad clínica del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) a partir de sangre total, y

del microarray Prove-it Sepsis (Mobidiag Ltd., Finlandia) a partir de DNA extraído del hemocultivo, en pacientes con sospecha de sepsis. En total participaron 375 sujetos con sospecha de sepsis de aparición comunitaria, a partir de los cuales se analizaron 382 episodios. La PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test fue realizada a partir de 1 ml de sangre extraída previamente a la administración de antibióticos. La extracción del ADN se realizó utilizando el kit SelectNA Blood Pathogen Kit (Molzym, Alemania). Para la primera PCR se utilizó el kit MagiPLEX Sepsis Amplification en un termociclador GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, EUA). A continuación, se realizó la PCR de screening en tiempo real con el kit de detección Magicplex Screening en un termociclador para qPCR CFX96 (Bio-Rad, EUA), que permitió identificar la presencia de bacterias Gram positivas o negativas, genes de resistencia y hongos. La identificación de las especies se realizó con el MagiPLEX ID 1-ID 9 Real-time Detection Kit en aquellas muestras que fueron detectadas positivas en el screening. Las variables de resultado reportadas fueron el riesgo de contaminación de las muestras, la sensibilidad, especificidad, precisión en la identificación del agente etiológico y valores predictivos, y el tiempo hasta la obtención de resultados.

Ziegler y col. (2016) (59) es un estudio de pruebas diagnósticas realizado en Suecia que tenía como objetivos comparar la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) con el hemocultivo utilizando diferentes puntos de corte del ciclo de cuantificación (Cq) en una gran cohorte de pacientes con sospecha de sepsis y evaluar la exactitud de los resultados positivos de la PCR sin apoyo de hemocultivo. En total participaron 696 sujetos con sospecha de sepsis. La PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) fue utilizada según el protocolo del fabricante, cuyo proceso descrito por los mismos autores consta de 3 fases: la amplificación inicial de los ácidos nucleicos mediante 20 µL de ADN extraído en dos reacciones distintas (2,5 horas), el cribado para la detección de 91 patógenos (en el ámbito del género) diferentes (30 minutos) y la identificación de especies a través de distintos kits a tiempo real Magicplex Sepsis ID (1-9) (30 minutos). Las variables de resultado reportadas fueron: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, número de etapas del ciclo de cuantificación y límite de detección.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Bacteria Panel (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)

Paggi y col. (2021) (64) es un estudio observacional desarrollado en Italia que tenía como objetivo evaluar la precisión del T2 Bacterial Panel Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA) para el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano y su impacto en la gestión de los pacientes en términos de duración de la terapia empírica y cambio a terapia dirigida. En total

participaron 82 sujetos de los cuales se obtuvieron y analizaron 82 muestras mediante hemocultivo y T2MR (T2 Biosystems, Lexington, EUA). La T2MR (T2 Biosystems, Lexington, EUA) se utilizó de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Las variables de resultado reportadas por este estudio fueron: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, concordancia entre pruebas, precisión en la identificación del agente etiológico, tiempo hasta el resultado, cambio en el plan de tratamiento, duración del tratamiento antimicrobiano, mortalidad y riesgo de contaminación de la muestra.

PCR (datos genéricos)

Zacharioudakis y col. (2019) (66) es un estudio de coste-efectividad que tenía como objetivo evaluar los test moleculares como adjuntos a los hemocultivos en pacientes con sepsis severa o shock séptico para lograr una terapia antimicrobiana adecuada (AAT) respecto a la terapia antimicrobiana empírica inapropiada (IAAT), basada en el síndrome clínico, los factores de riesgo del paciente y el perfil de resistencia antimicrobiana local. El análisis se basó en un modelo de árbol de decisión y se utilizaron datos genéricos acerca de los test PCR (sensibilidad, eficiencia, costes, tiempos de estancia hospitalaria asociados, etc.). Las variables de resultado descritas en este estudio fueron el coste-efectividad y el coste por paciente.

3.3.1.2 Calidad de la evidencia

Los 8 estudios con diseño de pruebas diagnósticas u observacionales incluidos para la población adulta, fueron evaluados con un riesgo de sesgo incierto.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTest (Molzym, Alemania)

El estudio de pruebas diagnósticas de Leitner y col. (2013) (58) presentó un riesgo de sesgo incierto en todos los dominios del QUADAS-2. En cambio, el estudio observacional de Loonen y col. (2014) (62) fue evaluado con un riesgo de sesgo incierto en los dominios del QUADAS-2, selección de pacientes, prueba índice y prueba de referencia. Por otro lado, Nieman y col. (2016) (60) fue evaluado con un riesgo de sesgo incierto en los dominios de selección de pacientes y prueba índice. Schreiber y col. (2013) (61), por su parte, fue evaluado con un riesgo de sesgo incierto en el dominio selección de pacientes. En las figuras 5 y 6 se detallan gráficamente el riesgo de sesgo de los estudios individuales según los dominios contemplados en el QUADAS-2 y el riesgo de sesgo global del conjunto de los estudios.

Figura 5. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR de amplio espectro. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto.

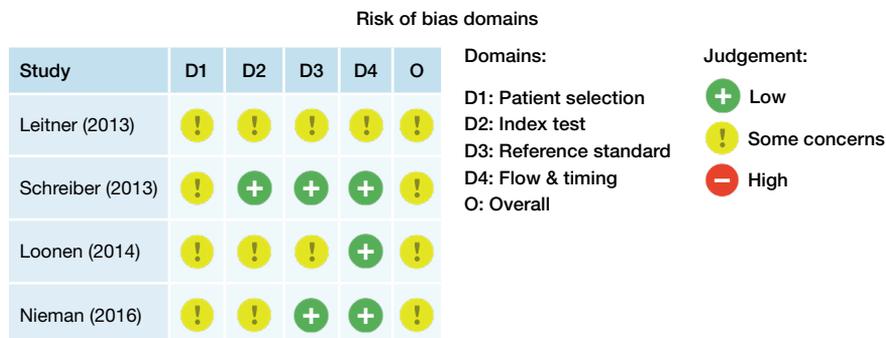
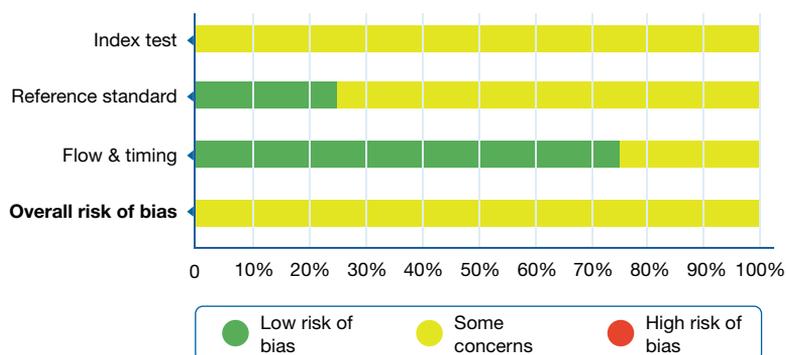


Figura 6. Resumen gráfico del riesgo de sesgo global de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR de amplio espectro



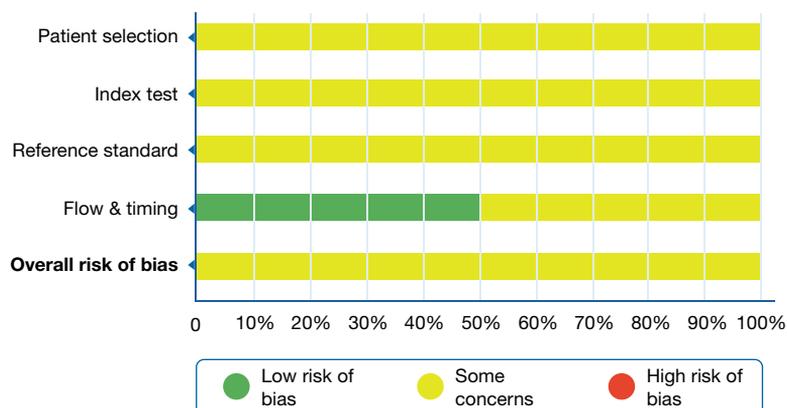
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-Time Test (Seegene, Corea del Sur)

El estudio de pruebas diagnósticas Ziegler y col. (2016) (59) y el estudio observacional de Ljunström y col. (2015) (63) fueron evaluados con un riesgo de sesgo incierto en todos los dominios del QUADAS-2. En cambio, los estudios observacionales de Carrara y col. (2013) (65) y de Loonen y col. (2014) (62) fueron evaluados con un riesgo de sesgo incierto en los dominios selección de pacientes, prueba índice y prueba de referencia. En las figuras 7 y 8 se detallan gráficamente el riesgo de sesgo de los estudios individuales según los dominios contemplados en el QUADAS-2 y el riesgo de sesgo global del conjunto de los estudios.

Figura 7. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR múltiple a tiempo real. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto.

Study	Risk of bias domains					Domains:	Judgement:
	D1	D2	D3	D4	O		
Carrara (2013)	!	!	!	+	!	D1: Patient selection	+
Loonen (2014)	!	!	!	+	!	D2: Index test	!
Ljungström (2015)	!	!	!	!	!	D3: Reference standard	-
Ziegler (2016)	!	!	!	!	!	D4: Flow & timing	
						O: Overall	

Figura 8. Resumen gráfico del riesgo de sesgo global de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR múltiple a tiempo real



PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Bacteria Panel (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)

El estudio observacional de Paggi y col. (2021) (64) fue evaluado con un riesgo de sesgo incierto. Principalmente, debido a la falta de información relativa a la interpretación de las pruebas índice y de referencia, así como la temporalización en la interpretación de los resultados. En la figura 9 se detallan gráficamente el riesgo de sesgo de este estudio según los dominios contemplados en el QUADAS-2.

Figura 9. Resumen gráfico del riesgo de sesgo de los estudios de pruebas diagnósticas y observacionales en población adulta según el QUADAS-2. PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética. En verde las dimensiones con riesgo de sesgo bajo, en amarillo las dimensiones con riesgo de sesgo incierto y en rojo las dimensiones con riesgo de sesgo alto.

Risk of bias domains						Domains:	Judgement:
Study	D1	D2	D3	D4	O		
Paggi (2021)						D1: Patient selection	Low
						D2: Index test	Some concerns
						D3: Reference standard	
						D4: Flow & timing	High
						O: Overall	

PCR datos genéricos

Por otro lado, la evaluación del estudio de coste-efectividad de Zacharioudakis y col. (2019) (66) fue considerada de calidad media debido a la baja concreción en cuanto al método utilizado, la variabilidad respecto a la procedencia de los datos seleccionados para la elaboración del modelo, la descripción parcial del horizonte temporal utilizado y la no realización de un análisis de sensibilidad.

III.3.2 Kits comerciales identificados

La búsqueda sistemática identificó evidencia con población adulta relativa a 2 kits PCR disponibles comercialmente con marcado CE cuya indicación es la identificación etiológica de la sepsis (Tabla 5). No obstante, no identificó evidencia relativa a otras NAAT. Seguidamente, se describen las características principales de cada uno de ellos:

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación

SepsiTest (Molzyn, Alemania): Test PCR de amplio espectro a tiempo real, con marcado CE, pero sin aprobación de la FDA por ahora, dirigido a las regiones 16S y 18S rDNA y seguido por la secuenciación Sanger de las muestras positivas, que permite la detección de patógenos fúngicos y bacterianos Gram negativos y Gram positivos, a partir de 1 ml de sangre (67) u otros fluidos corporales y tejidos (68). El panel del SepsiTest tiene la capacidad de identificar más de 345 bacterias y hongos entre los que destacan *Escherichia coli* (límite de detección de 40 cfu/ml), *Klebsiella pneumoniae* (límite de detección de 50 cfu/ml), *Staphylococcus aureus* (límite de detección de 20 cfu/ml), *Staphylococcus epidermidis* (límite de detección de 20 cfu/ml), *Streptococcus pneumoniae* (límite de detección de 75 cfu/ml), *Enterococcus faecalis* (límite de detección de 20 cfu/ml), *Moraxella catarrhalis* (límite de detección de 50 cfu/ml), *Pseudomonas*

aeruginosa (límite de detección de 80 cfu/ml), *Candida albicans* (límite de detección de 10 cfu/ml), y *Candida glabrata* (límite de detección de 10 cfu/ml) (69,70).

Los principales pasos del SepsisTest son: a) Enriquecimiento microbiano mediante la degradación del ADN humano, la lisis de las bacterias y hongos, y la purificación del ADN microbiano; b) Amplificación por PCR de las regiones 16S y 18S del rDNA y análisis de las secuencias de ampliaciones mediante la herramienta BLAST para la identificación de los patógenos.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica

MagicPlex (Seegene Inc, Corea del Sur): Test PCR múltiple a tiempo real con marcado CE que permite la detección e identificación de los patógenos causantes del 90 % de los casos de sepsis a partir de 1 ml de sangre (71). Concretamente, el test MagicPlex permite el cribado de más de 90 patógenos (73 bacterias Gram positivas, 12 Gram negativas y 6 hongos), la identificación de 27 patógenos (9 bacterias Gram positivas, 12 Gram negativas y 6 hongos) y la detección de los marcadores *mecA*, *vanA*, y *vanB* relacionados con la resistencia a fármacos antibióticos (71,72). Según el mismo fabricante, este test permite obtener resultados en un intervalo de entre 5 y 6 horas (71).

El test MagicPlex es compatible con los instrumentos CFX96™ Real-time PCR System (Bio-Rad, California, EUA), AB7500 Real-time PCR System v1.4 (Life Technologies, California, EUA) y el SmartCycler® II Real-time PCR System (Cepheid, California, EUA) (71).

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética

T2 Magnetic Resonance (T2MR) bacterial panel (T2Dx®, T2 Biosystems, EUA): Test PCR múltiple a tiempo real para la detección de patógenos mediante resonancia magnética, con aprobación de la FDA y marcado CE que puede detectar cinco patógenos bacterianos distintos (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*) clínicamente relevantes directamente de una muestra de sangre total (64,73). De acuerdo con el fabricante, el tiempo estimado para la obtención de resultados es de entre 3 y 5 horas (73).

En la siguiente tabla (tabla 5) se describen de manera resumida las características principales de los 3 kits.

Tabla 5. Características básicas de los test de PCR disponibles comercialmente para el diagnóstico etiológico de la sepsis

Nombre kit comercial	Fabricante (País)	Tipo de PCR	Precio
SepsisTest	Molzym (Alemania)	PCR de amplio espectro a tiempo real y secuenciación	130,15 €- 179,67 €.
MagicPlex	Seegene Inc. (Corea del Sur)	PCR múltiple a tiempo real	No identificado

Tabla 5. Características básicas de los test de PCR disponibles comercialmente para el diagnóstico etiológico de la sepsis (continuación)

Nombre kit comercial	Fabricante (País)	Tipo de PCR	Precio
T2MR	T2Dx®, T2 Biosystems (EUA)	PCR múltiple a tiempo real con identificación de patógenos mediante resonancia magnética	No identificado

Adicionalmente, durante la revisión de la literatura también se identificaron los test **Prove-it Sepsis (Mobidiag Ltd., Finlandia)** (74,75), **VYOO multiplex PCR (SIRS-Lab, Analytik Jena)** (61,76), el sistema **PCR-ESI/MS (Abbott)** (77) y el **LightCycler Septifast (Roche Diagnostics)** (67). No obstante, estos kits de diagnóstico se dejaron de comercializar a mediados del 2013 (77), en abril del 2017 (78) y a finales del 2019 (77), respectivamente. En consecuencia, no se han analizado en el presente informe.

III.3.3 Resultados clínicos

III.3.3.1 Resultados relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba

De los 9 estudios incluidos para esta población, 8 reportaron resultados sobre una o más de las variables priorizadas para el dominio de utilidad diagnóstica (58–65). No obstante, cabe señalar que ninguno de ellos aportó evidencia relativa a las variables priorizadas que informan sobre el rendimiento clínico de la prueba: cocientes de probabilidad y odds ratio diagnóstica.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania)

Sensibilidad

El estudio de Leitner y col. (2013) (58) reportó una sensibilidad global del 28,6 % (IC 95 %: 8,2-64,1 %) para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) que al compararla con el gold standard (hemocultivo) diseñado en el marco del mismo estudio aumentó hasta el 37,5 % (IC 95 %: 13,7-69,4 %). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Loonen y col. (2014) (62) reportó una sensibilidad global del SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) del 11 % cuando el hemocultivo se consideró como el gold standard. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

El estudio de Nieman y col. (2016) (60), describió una sensibilidad del 25,6 % en la totalidad de muestras analizadas, del 28,9 % a nivel del paciente y del 66,7 % al ajustar por la interpretación clínica los resultados positivos para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Especificidad

Leitner y col. (2013) (58) describió una especificidad del 85,3 % (IC 95 %: 75,0- 91,8) para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), que aumentó hasta el 86,6 % (IC 95 %: 76,4-92,8) al compararlo con el estándar de referencia (gold standard) (hemocultivo) diseñado en el mismo estudio. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Loonen y col. (2014) (62) indicó una especificidad del 96 % para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) cuando el hemocultivo se consideró el estándar de referencia (gold standard). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Valores predictivos

Loonen y col. (2014) (62) describió, para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), unos VPN del 80 % y unos VPP del 43 % cuando el hemocultivo se consideró como el estándar de referencia (gold standard). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Nieman y col. (2016) (60) describió, para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), unos VPN del 84,7 % a nivel de muestra, del 81,0 % a nivel de paciente y del 96,7 % tras la interpretación clínica de los resultados positivos y unos VPP del 23,4 % a nivel de muestra, del 27,5 % a nivel de paciente y del 53,8 % tras la interpretación clínica de los resultados positivos. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Precisión en la identificación del agente etiológico

Según Leitner y col. (2013) (58), la tasa de positividad del SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) fue del 16 % (12/75) a partir de las bases de datos de SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) y de Genbank. Cabe señalar que, en 10 muestras, el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) fue positivo y el hemocultivo negativo. Por otro lado, 5 microorganismos detectados por el hemocultivo no se observaron con el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) a pesar de estar cubiertos por el panel.

Schreiber y col. (2013) (61) describió una tasa de positividad del 12 % (6/50) para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania). En este sentido, las especies detectadas fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus constellatus*, y *Klebsiella pneumoniae*. Asimismo, en el 6 % de los casos (3/50) los resultados de la PCR fueron concordantes con el hemocultivo, en el 4 % de los casos (2/50) fueron positivos por PCR y negativos en hemocultivo y en 1 caso, el hemocultivo detectó *Staphylococcus epidermidis* mientras que la PCR detectó *Klebsiella pneumoniae*. Por otro lado, cabe señalar que el 25 % (2/8) de los patógenos considerados clínicamente relevantes detectados mediante el hemocultivo fueron detectados también por el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania). No obstante, en el 62,5 % (5/8) de los hemocultivos positivos con presencia de patógenos clínicamente relevantes, no se identificaron patógenos con la PCR.

Nieman y col. (2016) (60) describió una tasa de positividad global (muestras positivas por uno de los dos métodos o por ambos) del 33,5 % (79/236). De las 79 muestras positivas, 36 fueron consideradas clínicamente relevantes: 11 microorganismos fueron detectados por ambas técnicas, 15 únicamente por PCR y 10 únicamente por hemocultivo. Por otro lado, el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) detectó *Staphylococcus* en el 59,6 % (28/47) de las muestras y bacilos gramnegativos en el 12,8 % (6/47). En cambio, el hemocultivo detectó *Staphylococcus* en el 74,4 % (32/43) de las muestras y bacilos gramnegativos en el 4,7 % (2/43). Ambas técnicas detectaron *Candida* en una única muestra, aunque de distintas especies. Asimismo, la PCR-ST detectó más de un microorganismo en el 25,5 % (12/47) de las muestras positivas y en el 2,3 % (1/43) de los hemocultivos positivos.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables: falsos positivos y negativos, límite de detección, cocientes de probabilidad y odds preprueba y postprueba.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-Time Test (Seegene, Corea del Sur)

Sensibilidad

Carrara y col. (2013) (65) reportó una sensibilidad global de 65 % (IC 95 %: 52-76 %) para la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y de 71 % (IC 95 %: 58-82 %) para el hemocultivo.

Loonen y col. (2014) (62) reportó una sensibilidad global del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) del 37 % cuando el hemocultivo se consideró como el estándar de referencia (gold standard). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Ljungström y col. (2015) (63) determinó una sensibilidad del 64 % (IC 95 %: 51-76 %) para la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 72 % (IC 95 %: 61 - 84 %) para el hemocultivo.

En cambio, Ziegler y col. (2016) (59) estimó para el mismo test una sensibilidad global del 48 % que varió según cada una de las especies analizadas. En este sentido, el mismo autor estimó una sensibilidad del 74 % en *S. aureus*, del 54 % en *E. coli* y del 46 % en *S. pneumoniae*. Por otro lado, el mismo estudio reporta variaciones en la sensibilidad global según los valores de corte en los ciclos de cuantificación. De manera más concreta, con unos valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies *Staphylococcus* y 9.0 para el resto de especies, la sensibilidad global disminuyó al 38 %. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Especificidad

Carrara y col. (2013) (65) reportó una especificidad global de 92 % (IC 95 %: 87-95 %) para la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)

y de 88 % (IC 95 %: 83-92 %) para el hemocultivo.

Loonen y col. (2014) (62) reportó una especificidad global del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) del 77 % cuando el hemocultivo se consideró como el estándar de referencia (gold standard). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Ljungström y col. (2015) (63) describió una especificidad del 96 % (IC 95 %: 93-98) para el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 99 % (IC 95 %: 99 - 100 %) para el hemocultivo.

En cambio, Ziegler y col. (2016) (59) estimó para el mismo test una especificidad global del 66 %. No obstante, según el mismo autor, la especificidad global aumentó al 96 % cuando se establecieron unos valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies *Staphylococcus* y 9.0 para el resto de especies. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Valores predictivos

Carrara y col. (2013) (65) reportó unos VPN del 89 % (IC 95 %: 84 - 93) para la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y de 91 % (IC 95 %: 86 - 94) para el hemocultivo. Con relación a los VPP, el mismo autor describió unos valores del 71 % (IC 95 %: 57 – 82) para la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 68 % (IC 95 %: 55 – 79) para el hemocultivo.

Loonen y col. (2014) (62) describió, para el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), unos VPN del 82 % y unos VPP del 30 % cuando el hemocultivo se consideró como el estándar de referencia (gold standard). Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Ljungström y col. (2015) (63) reportó unos VPN del 94 % (91-96) para la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 94 % (92-97) para hemocultivo. Respecto a los VPP, el mismo autor describió unos valores del 73 % (IC 95 %: 60 – 85 %) para la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 98 % (IC 95 %: 93 - 100) para el hemocultivo.

Ziegler y col. (2016) (59) por su parte, para la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), mostró unos VPN globales del 87 % que variaron según los valores de corte en los ciclos de cuantificación. De manera más concreta, con unos valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies de *Staphylococcus* y 9.0 para el resto de especies, los VPN globales aumentaron hasta el 89 %. Respecto a los VPP, el mismo autor describió unos VPP globales del 23 % que variaron para cada una de las especies analizadas. De manera más concreta, calculó unos VPP del 29 % en *S. aureus*, del 40 % en *E. coli* y del 29 % en *S. pneumoniae*. Asimismo, igual que con los VPN, Ziegler y col. (2016) (59) identificó variaciones en los VPP globales según los valores de corte en los ciclos de cuantificación. Específicamente, con unos valores de

corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies *Staphylococcus* y 9.0 para el resto de especies, los VPP globales aumentaron hasta el 59 %. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Precisión en la identificación del agente etiológico

Ljungström y col. (2015) (63) describió que la precisión en la identificación del agente etiológico fue del 91 % (IC 95 %: 88 - 94 %) en la PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 95 % (IC 95 %: 92 - 97 %) en hemocultivo.

Límite de detección

Ziegler y col. (2016) (59) describió un límite de detección de 30 CFU/ml para la Magicplex Sepsis Real-Time Test. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables: falsos positivos y negativos, precisión en la identificación del agente etiológico, cocientes de probabilidad y odds preprueba y postprueba.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Bacteria Panel (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)

Falsos positivos

Paggi y col. (2021) (64) observó falsos positivos en 2 de las 82 muestras analizadas mediante la T2MR. Con relación al hemocultivo, el autor no reportó evidencia.

Falsos negativos

Paggi y col. (2021) (64) no detectó falsos negativos en la T2MR. No obstante, el mismo autor detalla que el hemocultivo falló en la identificación de 14 organismos (14/82 muestras) ($p < 0,001$).

Sensibilidad

Paggi y col. (2021) (64) describió una sensibilidad, para el T2MR (T2 Biosystems, EUA) del 100 % (IC 95 %: 86,3 - 100,0) cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 80,7 % (IC 95 %: 62,5 - 92,6) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test. Ambos valores fueron significativamente mayores que la sensibilidad descrita para el hemocultivo, que fue del 54,8 % (IC 95 %: 36,0-72,7).

Especificidad

Paggi y col. (2021) (64) describió una especificidad para el T2MR (T2 Biosystems, EUA) del 94,6 % (IC 95 %: 84,9 - 98,9 %), indistintamente de si los patógenos analizados estaban incluidos o no de base en el panel. La

especificidad descrita para el hemocultivo fue del 98,1 % (IC 95 %: 89,90 - 100 %).

Valores predictivos

Paggi y col. (2021) (64), con relación a la T2MR (T2 Biosystems, EUA), describió unos VPN del 100 %, cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 89,7 % (IC 95 %: 80,8 - 94,7 %) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test. Según el mismo autor, los VPN del hemocultivo fueron del 78,8 % (IC 95 %: 71,6 – 84,6 %). Con relación a los VPP, el mismo autor describió unos valores del 89,3 % (IC 95 %: 73,2 - 96,2 %) para la PCR, indistintamente de si los patógenos analizados estaban incluidos o no de base en el panel, y del 94,4 % (IC 95 %: 70,4 - 99,2 %) para el hemocultivo.

Precisión en la identificación del agente etiológico

Paggi y col. (2021) (64) describió que la T2MR detectó 25 de los 25 (100 %) patógenos incluidos en el panel (4 *E. coli*, 4 *S. aureus*, 9 *K. pneumoniae*, 7. *P. aeruginosa* y 1 *E. faecium*). En cambio, el hemocultivo detectó 11 de 25 patógenos (44 %) (1 *E. coli*, 1, *S. aureus*, 6 *K. pneumoniae*, 2 *P. aeruginosa* y 1 *E. faecium*). La diferencia entre las dos técnicas se consideró significativa ($p > 0.001$)

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de utilidad diagnóstica de la prueba: valores predictivos positivos y negativos, cocientes de probabilidad y odds preprueba y postprueba.

III.3.3.1.1 Comparativa entre los kits comerciales identificados

La evidencia reportada por los autores en cuanto a las variables relativas a la utilidad diagnóstica dificulta la comparativa entre los distintos kits disponibles comercialmente, ya que en muchas ocasiones no se reportan todas las variables, se reportan de manera parcial o se reportan de manera heterogénea. No obstante, según los datos detallados anteriormente y resumidos en la siguiente tabla (Tabla 6), parece ser que el kit T2MR (T2 Biosystems, EUA) es el que presenta mejores resultados a nivel analítico, seguido por el Magicplex Sepsis Real-Time Test (Seegene, Corea del Sur).

Tabla 6. Comparativa entre los kits comerciales según las variables de utilidad diagnóstica:
ND: No descrito.

Kit comercial	Falsos positivos/negativos	Límite de detección	Sensibilidad global	Especificidad global	VPP/ VPN
SepsiTest (Molzym, Alemania) (58)	ND	ND	Entre el 28,6 % (IC 95 %: 8,2-64,1) y el 37,5 % (95 %: 13.7-69.4) según análisis.	Entre el 85,3 % (IC 95 %: 75,0- 91,8) y el 86,6 % (IC 95 %: 76,4-92,8) según análisis.	ND

Tabla 6. Comparativa entre los kits comerciales según las variables de utilidad diagnóstica:
 ND: No descrito. (continuación)

Kit comercial	Falsos positivos/negativos	Límite de detección	Sensibilidad global	Especificidad global	VPP/ VPN
SepsiTest (Molzym, Alemania) (61)	ND	ND.	ND	ND	ND
SepsiTest (Molzym, Alemania) (62)	ND	ND	11 %	96 %	80 % / 43 %
SepsiTest (Molzym, Alemania) (60)	ND	ND	Entre el 25,6 % y el 66,7 % según análisis.	ND	Entre el 84,7 % y el 96,7 % según análisis/ Entre el 23,4 % y el 53,8 % según análisis
Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) (65)	ND	ND	65 % (IC 95 %: 52-76 %)	92 % (IC 95 %: 87-95 %)	89 % (IC 95 %: 84-93)/ 71 % (IC 95 %: 57-82)
Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) (62)	ND	ND	37 %	77 %	ND
Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) (63)	ND	ND	64 % (IC 95 %: 51-76)	96 % (IC 95 %: 93-98)	73 % (60-85)
Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) (59)	ND	30 CFU/ml	Entre 38 % y el 48 % según el análisis.	Entre el 66 % y el 96 % según el análisis.	Entre el 87 % y el 89 % según el análisis/ Entre el 23 % y el 59 % según el análisis
T2MR – Bacterial panel (T2Dx®, T2 Biosystems, EUA)	ND	ND	Entre el 80,7 % (IC 95 %: 62,5-92,6 %) y el 100 % (IC 95 %: 83,3-100), según análisis.	94,6 % (IC 95 %: 84,9-98,9)	Entre el 100 % y el 89,7 % (IC 95 %: 80,8-94,7 %) / 89,3 % (IC 95 %: 73,2-96,2)

III.3.3.2 Resultados relativos a la utilidad pronóstica de la prueba

De los 9 estudios con población adulta, 6 (58,60,61,63–65) reportaron datos relativos a la dimensión de utilidad pronóstica (efectividad). No obstante, ninguno de ellos aportó evidencia relativa a las variables priorizadas: tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTest (Molzzy, Alemania)

Tiempo hasta el resultado de la prueba

Leitner y col. (2013) (58) describió un tiempo entre la obtención de las muestras y la obtención de los resultados de entre 4 y 5 horas para muestras negativas y de entre 8 y 9 horas para muestras positivas, debido al análisis de secuenciación requerido por el SepsiTest (Molzzy, Alemania). En cambio, el tiempo hasta el resultado de los hemocultivos fue de hasta 7 días.

Schreiber y col. (2013) (61) determinó que el tiempo requerido hasta el resultado del SepsiTest (Molzzy, Alemania) fue de entre 6 y 8 horas. En cambio, reportó que el hemocultivo podía requerir desde 19,2 h hasta 120 h, según datos bibliográficos.

Según Nieman y col. (2016) (60), el tiempo hasta el resultado mediante el SepsiTest (Molzzy, Alemania) fue de entre 4 y 7 horas (4 horas para la PCR y 2-3 h adicionales para la secuenciación de las muestras positivas). Con relación al hemocultivo, el autor no aportó evidencia.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de utilidad pronóstica de la prueba: cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-Time Test (Seegene, Corea del Sur)

Tiempo hasta el resultado de la prueba

Carrara y col. (2013) (65) describió que el tiempo promedio requerido hasta la obtención de los resultados mediante el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) fue >13 horas y a través del hemocultivo, de 31 h (20 - 72h).

Ljunström y col. (2015) (63) indicó que el tiempo promedio requerido hasta el resultado del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) fue de 7 h, mientras que el hemocultivo requirió de 12 a 72 h de incubación hasta la detección de los cultivos positivos, además de 6-7 h para la identificación del patógeno (total: 1-3 días).

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de utilidad pronóstica de la prueba: cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta el inicio del

tratamiento correcto, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Bacteria Panel (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)

Tiempo hasta el resultado

Paggi y col. (2021) (64) reportó que el tiempo promedio requerido hasta el resultado del T2MR (T2 Biosystems, EUA) fue de 3,7 h (IQR: 3,6-4,1), mientras que el hemocultivo requirió un promedio de 116,9 h (IQR: 106,8-119,6).

Mortalidad

Paggi y col. (2021) (64) reportó la muerte del 30,5 % (25/82) de los pacientes a los 30 días post-admisión. El autor no realizó ninguna distinción ni comparativa en cuanto a los test utilizados.

Duración del tratamiento antimicrobiano

Paggi y col. (2021) (64) valoró cambios en el plan de tratamiento en dos submuestras de pacientes. Una estaba formada por 22 pacientes, de los cuales 12 tenían PCR positiva (T2MR +) y hemocultivo negativo (HC -) y 10 tenían PCR positiva (T2MR +) y hemocultivo positivo (HC +). La otra, estaba formada por 50 pacientes con PCR (T2MR -) y hemocultivo negativo (HC -). Según el autor, la duración media de la terapia empírica en los 22 pacientes con T2MR + fue de 43,26 h (IQR: 23,9 – 192,0). En los 50 pacientes con T2MR - y HC -, la duración media fue de 192 h (IQR: 192,0 – 192,0). El mantenimiento de la terapia empírica se consideró de manera arbitraria cuando la duración fue superior a las 192 h. Cabe señalar que la duración de la terapia empírica en pacientes con T2MR + fue significativamente más corta que los pacientes con T2MR - y HC - ($p < 0,001$).

Cambios en el plan de tratamiento antimicrobiano

Paggi y col. (2021) (64) valoró cambios en el plan de tratamiento en dos submuestras de pacientes. Una estaba formada por 22 pacientes, de los cuales 12 tenían PCR positiva (T2MR +) y hemocultivo negativo (HC -) y 10 tenían PCR positiva (T2MR +) y hemocultivo positivo (HC +). La otra, estaba formada por 50 pacientes con PCR (T2MR -) y hemocultivo negativo (HC -). Según el autor, se realizaron cambios en el plan de tratamiento (modificación de tratamiento empírico a tratamiento dirigido) en un 63,6 % (14/22) de los pacientes con T2MR +, mientras que solo se realizaron cambios en un 26 % (13/50) de los pacientes con T2MR -/HC-. Se realizaron cambios dentro de las primeras 24 horas en un 27,3 % (6/22) de pacientes con T2MR +, y un 2 % (1/50) de pacientes con T2-/BC-. Los cambios de tratamiento se realizaron en un 33,3 % (2/6) de pacientes con T2-/BC+. La diferencia entre

grupos (T2MR +/- HC - y T2MR +/- HC - vs. grupo con T2MR - y HC -) en cuanto al cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano se consideró significativa a las 24 h desde el inicio de la terapia (p valor: 0,002) y a lo largo de todo el tratamiento antimicrobiano (p valor: 0,004).

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de utilidad pronóstica de la prueba: tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud.

III.3.3.3 Seguridad

De los 9 estudios incluidos para la población adulta, 3 (58,60,64) reportaron resultados relativos a la dimensión de seguridad. No obstante, ninguno de ellos aportó evidencia relativa a las variables priorizadas: efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro y seguridad en el manejo de la muestra.

PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania)

Riesgo de contaminación de la muestra

Leitner y col. (2013) (58) indicó que las muestras en las que se detectó *Alkalibacterium olivapovliticus*, *Methylovorus mayus*, *Pseudomonas flavescens* y *Thiobacillus* spp. mediante el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) podrían haber sufrido una posible contaminación. Con relación al hemocultivo, el autor no aportó evidencia.

Nieman y col. (2016) (60), por su parte, describió que el 51,2 % (22/43) de los hemocultivos positivos y el 44,7 % (21/47) de las PCR positivas realizadas con el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), que equivalen al 9,3 % (22/236) y al 8,9 % (21/236) de las muestras totales analizadas, fueron muestras contaminadas por microorganismos.

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de seguridad: efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro y tasa de fallo de la prueba.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Bacteria Panel (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)

Riesgo de contaminación de la muestra

Paggi y col. (2021) (64) identificó el 2,44 % (2/82) de las muestras positivas mediante la T2MR (T2 Biosystems, EUA) como muestras positivas por posible contaminación. Según el mismo autor, en una de las muestras se identificó las especies *A. baumannii* y *K. pneumoniae* y en la otra, *S. capitis* y *S. epidermidis*. Con relación al hemocultivo, el autor no aportó evidencia.

Tasas de fallo de la prueba

Ljungström y col. (2015) (63), indicó que el control de proceso fue inválido o parcialmente inválido en el 12 % (45/383) de las muestras testadas mediante el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur). Estas muestras se volvieron a analizar mediante una dilución del ADN extraído y tras la repetición, 1 muestra no dio un resultado final y se excluyó del análisis posterior (0,3 %).

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a las variables priorizadas para el dominio de seguridad: efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro.

PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Bacteria Panel (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)

Para este tipo de PCR no se identificó evidencia relativa a ninguna de las variables priorizadas para el dominio de seguridad.

III.4 Estudios en marcha

Se realizó una búsqueda el 1 de octubre del 2022 en la base de datos clinicaltrials.gov, a partir de una adaptación de la estrategia de búsqueda utilizada en PubMed (anexo 2), para identificar estudios en marcha potencialmente relevantes para el alcance de este informe mediante la cual se identificó 1 ensayo clínico aleatorizado y 1 estudio observacional en marcha (tabla 7). El primer estudio tiene como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de la PCR digital en gotas (ddPCR, del inglés droplet digital PCR) como método adjunto al hemocultivo en pacientes mayores de 18 años con sospecha de sepsis o sepsis confirmada, en comparación con el hemocultivo solo. El segundo, tiene como objetivo evaluar la efectividad de la secuenciación masiva (NGS, del inglés Next-Generation Sequencing) en la medición cuantitativa de la carga bacteriana en las muestras de sangre de los pacientes mayores de 18 años con sepsis o shock séptico en comparación al hemocultivo. Actualmente, ambos estudios están en fase de reclutamiento.

Tabla 7. Registro de ensayos clínicos y estudios observacionales en curso en www.clinicaltrials.gov. NGS, Next Generation Sequencing

Identificador País Pacientes	Diseño del estudio	Objetivo y medidas de resultado	Estado y fecha de finalización	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	URL
NCT05190861	ECA	Evaluar la precisión diagnóstica de la PCR digital en gotas para la detección de patógenos en sangre como método adjunto al hemocultivo. Sensibilidad y especificidad (hasta 96 horas tras la recolección de muestras).	Reclutamiento: Activo Última actualización: 13/01/2022 Fecha finalización: 01/06/2023	Pacientes con >18 años, con 2 o más criterios de sepsis (temperatura >38 °C o <36 °C; 90 > ppm; tasa respiratoria >20 o PaCO2 <32 mmHg; glóbulos blancos > 12000/μL o bandas >10 %)	Pacientes embarazadas o en fase de lactancia materna; participantes en otros ensayos clínicos; condiciones de salud que pueden poner en riesgo a la persona.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05190861
NCT03356249	Observacional	Proporcionar evidencia de la efectividad de un enfoque basado en NGS en la medición cuantitativa de la carga bacteriana en las muestras de sangre de los pacientes en comparación con los hemocultivos. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y coeficiente de Cohen's kappa.	Reclutamiento: Activo Última actualización: 29/04/2021 Fecha finalización: 31/12/2021	>18 años, con sepsis (inicio ≤ 24 horas) o shock séptico (inicio ≤ 24 horas).	<18 años, pacientes con probabilidad de ser dados de alta de la UCI en las primeras 72 horas, en tratamiento paliativo, o que sufran una muerte inminente o inevitable.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03356249

IV. Consideraciones de implementación

IV.1 Aspectos económicos

IV.1.1 Población pediátrica

Ninguno de los estudios incluidos para la población pediátrica aportó información en cuanto a los aspectos económicos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre utilizadas para el diagnóstico etiológico de la sepsis.

IV.1.2 Población adulta

Únicamente el estudio de Zacharioudakis y col. (2019) (66) aportó datos relativos a una o más de las variables priorizadas relativas a los aspectos económicos. Seguidamente, se describe la evidencia reportada.

Coste-efectividad

Según el análisis de coste incremental de Zacharioudakis y col. (2019) (66), en el supuesto de una diferencia de 4 días en la duración de la estancia hospitalaria entre los pacientes en régimen de terapia antimicrobiana adecuada (AAT) determinada por el hemocultivo y PCR, y los pacientes bajo terapia antimicrobiana empírica inadecuada (IAAT) no basada en la identificación etiológica de la sepsis, el uso de métodos de diagnóstico molecular para la AAT son coste-efectivos, con un ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de -7.302 \$ por muerte evitada y de -599 \$ por cambio de IAAT a AAT. En el supuesto de que la duración de la estancia hospitalaria difiriera en 2 días entre los pacientes bajo régimen de AAT e IAAT, el RCEI sería de 1.300 \$ por muerte evitada y de 107 \$ por cambio de IAAT a AAT; y en caso de estancias hospitalarias equivalentes, el RCEI sería de 9.902 \$ por muerte evitada y de 812 \$ por cambio de IAAT a AAT. El uso de pruebas moleculares conjuntamente con los hemocultivos es más eficaz pero más costoso, con un RCEI estimado de ≤ 20.000 \$ por muerte evitada.

Coste por episodio

Zacharioudakis y col. (2019) (66), estimó un coste de 6.929 \$, 7.019 \$ y 7.109 \$ por paciente para diferencias en la duración de la estancia hospitalaria de 0, 2 y 4 días, respectivamente, entre la AAT y la IAAT, considerando una recolección simultánea de las muestras para el hemocultivo y el test PCR.

Los costes estimados por paciente cuando solo se recolectaron muestras para el diagnóstico mediante hemocultivo fueron de 6.774 \$, 6.999 \$ y 7.223 \$ para diferencias en la duración de la estancia hospitalaria de 0, 2 y 4 días, respectivamente, entre la AAT y la IAAT.

IV.2 Aspectos organizativos

IV.2.1 Población pediátrica

No se identificó ningún estudio que evaluara los aspectos organizativos derivados de la implementación o utilización de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica. Asimismo, ninguno de los estudios incluidos para la población pediátrica aportó información relativa a este dominio.

IV.2.2 Población adulta

No se identificó ningún estudio que evaluara los aspectos organizativos derivados de la implementación o utilización de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población adulta. No obstante, seguidamente se reportan algunas observaciones realizadas por parte de algunos de los autores de los estudios analizados.

En este sentido, Schreiber y col. (61) afirman que el personal técnico debidamente formado debería estar disponible las 24 h del día para poder analizar las muestras con la mayor brevedad posible, ya que de lo contrario una de las principales ventajas de las técnicas moleculares respecto al hemocultivo (el menor tiempo hasta los resultados) quedaría limitada. En este sentido, Nieman y col., (60) indican que, aunque existe la posibilidad de externalizar el análisis de las muestras mediante PCR, esto incrementaría el tiempo hasta la obtención de resultados. Asimismo, indistintamente de la externalización o no del análisis de las muestras, Ljungström et al. (63) resalta la necesidad de establecer canales eficientes de comunicación entre el personal del laboratorio y los profesionales sanitarios para la correcta organización, revisión crítica de los resultados y atención de los pacientes.

Por otro lado, según Nieman y col., (60), el SepsitTest (Molzylm, Alemania) es un método complejo en el que intervienen distintos componentes y múltiples procedimientos, hecho que conlleva un cierto riesgo de contaminación. Es por este motivo que Nieman y col., (60) y Leitner y col., (58) recomiendan la automatización de los procedimientos que conforman las técnicas moleculares para la amplificación de nucleótidos.

V. Discusión

V.1 Cuestiones metodológicas

Este informe presenta distintas fortalezas, entre las que destaca la realización de la revisión sistemática de la literatura de acuerdo con los principios descritos en la declaración PRISMA y que garantizan la transparencia y la reproductibilidad de los resultados. También, durante el proceso de desarrollo del informe se contó con la supervisión y el respaldo de una experta clínica en la materia y el informe fue sometido a una revisión externa por parte de dos profesionales expertos clínicos. Además, en el proceso de priorización de variables, a partir del cual se identificaron las variables críticas para la toma de decisiones incluidas, se contó con la opinión de 8 profesionales expertos.

No obstante, el informe también presenta algunas limitaciones metodológicas que aplican a las dos poblaciones estudiadas. Por un lado, la búsqueda bibliográfica utilizó un filtro temporal de forma que la recuperación de documentos a través de las distintas bases de datos excluyó de manera sistemática todos los estudios publicados anteriormente al 2010. Este hecho, tal como se indica en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews (79), puede haber excluido algunos estudios potencialmente relevantes en el análisis del presente informe. El uso de este filtro temporal se justifica por la constante evolución de las técnicas moleculares y por la necesidad de identificar la evidencia de los test disponibles comercialmente en el momento de la realización del informe. No obstante, a pesar de este filtro, parte de la literatura incluida tiene una antigüedad de publicación superior a los 10 años desde su publicación, aspecto que puede condicionar el nivel de confianza en los resultados obtenidos para esta población.

Por el otro lado, tal como se ha comentado en el apartado de resultados (véase el diagrama de PRISMA), un volumen considerable de los artículos recuperados fue excluido durante el cribado debido a la discontinuidad en la comercialización de los kits compuestos por paneles preestablecidos que se analizaban. Este hecho se justificó por la imposibilidad de reproducir los métodos descritos en los estudios en la práctica clínica real y por la baja utilidad de la evidencia descrita para la toma de decisiones.

Similarmente, la inclusión de estudios observacionales con un riesgo de sesgo alto o incierto influye directamente en la calidad de la evidencia reportada por estos estudios y, en consecuencia, en la descrita en este informe.

En cuarto y último lugar, no todas las variables priorizadas pudieron ser respondidas, ya que la evidencia analizada no aportó suficiente información.

Este hecho puede atribuirse a la gran cantidad de variables priorizadas, entre las cuales se pueden haber incluido variables de baja relevancia para los estudios de investigación en la materia, a pesar de las acciones realizadas para minimizar este aspecto.

V.2 Discusión de resultados relativos a la población pediátrica

V.2.1 Sobre la utilidad diagnóstica de la prueba

Para la evaluación de la utilidad diagnóstica de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica se incluyeron 3 estudios, de los cuales, 2 evaluaron la utilidad de las PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación (51,53) y 1 la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica (52).

Estos 3 estudios aportaron evidencia con relación a una o más de las siguientes variables consideradas críticas para la toma de decisiones: falsos positivos, límite de detección, sensibilidad, especificidad, precisión en la identificación del agente etiológico y valores predictivos. Por contra, ninguno de ellos aportó datos sobre de las variables falsos negativos, cocientes de probabilidad y odds ratio diagnóstica, también consideradas críticas para la toma de decisiones.

Con relación a la variable **falsos positivos**, únicamente se detectó evidencia en el estudio de Ohlin y col. (2012) (51). En este sentido, los autores de este estudio identificaron un total de 31 (7,73 %) falsos positivos en las 401 muestras, que fueron discordantes con los resultados negativos del hemocultivo y se asociaron a la contaminación de las muestras. En consecuencia, reportaron un menor número de falsos positivos en el hemocultivo que en la PCR de amplio espectro a tiempo real diseñada para el LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Alemania). Aunque finalmente se pudo confirmar la presencia de sepsis bacteriana en 7 de estas muestras positivas por PCR y negativas por hemocultivo, la sospecha de contaminación se mantuvo en las 24 (6,0 %) muestras restantes. Adicionalmente, los autores concluyeron que una PCR negativa en una muestra con hemocultivo positivo puede indicar que el hemocultivo se podría haber contaminado. Al no detectarse evidencia o datos relativos a los falsos positivos en el resto de estudios incluidos, no se pudo establecer ninguna comparativa entre los distintos kits analizados.

Sobre la **sensibilidad y la especificidad** de la PCR de amplio espectro con identificación microbiológica por microarray o secuenciación, los test diseñados ad hoc en los estudios de Esparcia y col. (2011) (53) y Ohlin y col. (2012) (51) presentaron generalmente mayores valores de especificidad que

de sensibilidad. En concreto, la sensibilidad varió entre el 57,1 % y el 79 %. En este sentido, Esparcia y col. (2011) (53) reportó una sensibilidad del 57,1 % para la PCR diseñada con el Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania). Estos valores fueron inferiores a los obtenidos por la PCR diseñada en el estudio de Ohlin y col. (2012) (51) mediante el kit RR039A (TaKaRa Bio, Inc. Japón) y que fueron 79 %. Esta divergencia en cuanto a la sensibilidad puede atribuirse, más allá de a los kits comerciales utilizados, a la carga bacteriana de las muestras y el volumen de estas (53), al punto de corte establecido para reportar un resultado positivo o al tiempo de obtención de las muestras (51). Asimismo, cabe destacar que únicamente Esparcia y col. (2011) (53) describió, además, la sensibilidad del hemocultivo, aportando un valor superior (71,4 %) respecto a la sensibilidad que identificaron para la PCR (57,1 %). No obstante, este dato no puede extrapolarse al resto de estudios, ya que esta superioridad puede ser debida a los factores anteriormente detallados (53).

En cuanto a la **especificidad**, únicamente el estudio de Ohlin y col. (2012) (51) aportó datos. Concretamente, determinó una especificidad media del kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón) del 90 %, por lo que, según los autores, la obtención de un resultado positivo por PCR podía considerarse un indicador fuerte de bacteriemia. No obstante, no se identificó evidencia en cuanto a la especificidad del hemocultivo motivo por el cual no se puede establecer ninguna comparación.

Respecto a los **VPP**, únicamente el estudio de Ohlin y col. (2012) (51) aportó datos. Concretamente, describió unos VPP del Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón) del 59 %. No obstante, el estudio no detalló los VPP del hemocultivo, ya que lo consideraron como test de referencia. Con relación a los VPN, estos fueron superiores a los VPP descritos. Concretamente, los estudios detallaron un VPN del 93 % y el 96 % en las PCR de amplio espectro mediante los kits Quantitect® Multiplex PCR NoROX (53), RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón). De los 2 estudios detallados, Esparcia y col. (53) fue el único que describió el VPN del hemocultivo, que fue ligeramente superior (95,2 %) respecto al de la PCR utilizada en su estudio. En este sentido, el elevado VPN obtenido para la PCR de amplio espectro es indicativo de su utilidad para descartar la sepsis bacteriana en sujetos no infectados que ingresan con sospecha de sepsis (80).

Con relación a la **precisión en la identificación del agente etiológico**, Fujimori y col. (2010) (52) obtuvo una mayor tasa de positividad en la PCR múltiple a tiempo real diseñada con el kit One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania), en comparación con el hemocultivo (38,5 % vs. 15,4 %; $p=0.0039$). Un aspecto significativo es que 4 de los 7 episodios positivos por PCR y negativos por hemocultivo presentaron sepsis clínica y coagulación intravascular diseminada. En consecuencia, la PCR pudo ayudar a identificar y tratar de forma dirigida la causa de la sepsis en estos pacientes. En caso de haberse utilizado el hemocultivo de forma exclusiva, el tratamiento habría

sido empírico y basado únicamente en los criterios clínicos. En este sentido, cabe señalar que, generalmente, la identificación de los agentes etiológicos mediante el hemocultivo se realiza en combinación de métodos bioquímicos o espectrometría de masas (MALDI-TOF).

Respecto a los **límites de detección**, únicamente el estudio de Esparcia y col. (2011) (53), basado en la PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación, diseñada ad hoc mediante el Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania), reportó evidencia. Concretamente, este estudio describió que los límites de detección del test en cuestión fueron de 1.000 CFU/ml para *N. meningitidis*, 10.000 CFU/ml para *Streptococcus pneumoniae*, 1.700 CFU/ml para *L. monocytogenes*, 8.000 CFU/ml para *Escherichia coli*, 2.300 CFU/ml para *Streptococcus agalactiae*. En consecuencia, se requirió la existencia de mayores concentraciones de algunos microorganismos presentes en sangre para lograr la detección de sus ácidos nucleicos mediante la PCR desarrollada, en comparación a otros (37). Al no detectarse evidencia o datos relativos a los límites de detección en el resto de estudios incluidos, no se puede establecer ninguna comparativa entre los distintos kits.

En resumen, la evidencia fue insuficiente para establecer una comparativa clara entre los distintos kits, o entre los kits y el hemocultivo. No obstante, según la evidencia analizada, los test basados en PCR de amplio espectro y PCR múltiple descritos presentaron una elevada especificidad y, en general, una sensibilidad inferior. Solamente se pudo comparar la sensibilidad y los VPN entre el hemocultivo y la PCR de amplio espectro a tiempo real con identificación microbiológica por microarray o secuenciación gracias al estudio de Esparcia y col. (53), que reportó una sensibilidad superior en el hemocultivo (71,4 % vs. 57,1 %) y un VPN similar aunque ligeramente superior en el hemocultivo (95,2 % vs. 93 %). En contraposición, la tasa de positividad fue superior mediante los test PCR que en el hemocultivo, permitiendo identificar el agente etiológico en un mayor porcentaje de los casos y lograr una identificación que correlacionó con la sepsis finalmente diagnosticada en casos en que el hemocultivo fue negativo (52). Algunos de los autores valoran la utilidad de llevar a cabo, y en paralelo, ambos métodos de identificación etiológica de las sepsis (51). No obstante, la evidencia analizada con relación a la utilidad diagnóstica de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre reportó un alto riesgo de sesgo. En consecuencia, estos resultados deben considerarse con precaución. Por otro lado, no se obtuvo evidencia relativa a las variables falsos negativos, cocientes de probabilidad u odds ratio diagnóstica, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.2.2 Sobre la utilidad pronóstica de la prueba

Para la evaluación de la seguridad, la utilidad pronóstica (efectividad) y los aspectos económicos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica se incluyeron tres estudios, de los cuales dos evaluaron la utilidad de las PCR de amplio espectro a tiempo real con identificación microbiológica por microarray o secuenciación (51,53) y uno la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica (63).

Únicamente se halló evidencia con relación a la utilidad pronóstica (efectividad) de los kits de PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación identificados en la literatura. Concretamente, Esparcia y col. (2011) (53) y Ohlin y col. (2012) (51) aportaron datos acerca de la variable priorizada: tiempo hasta el resultado.

Con relación al **tiempo hasta el resultado**, Esparcia y col. (2011) (53) indicó un tiempo variable de entre 6 y 24 horas para el ensayo diseñado con el kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX y Ohlin y col. (2012) (51), de entre 4 y 6 horas mediante el kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón). La diferencia entre ambos test se debería al protocolo utilizado en ambos estudios para la identificación microbiológica: Esparcia y col. (2011) era capaz de identificar tres especies directamente en la qPCR, mientras que el resto de muestras positivas se hibridaron en un microarray para la identificación bacteriana y solamente aquellas muestras en las que no se consiguió identificar el origen bacteriano, fueron enviadas a secuenciar. En cambio, Ohlin y col. (2012) podían identificar 6 especies mediante la qPCR y todas las muestras positivas fueron enviadas a secuenciar. Además, Esparcia y col. (2011) indicó que guardaron las muestras a 4 °C durante un máximo de 48 horas antes de la extracción de DNA, lo que significa que el tiempo desde la obtención de las muestras hasta el inicio del análisis no fue inmediato.

En resumen, las PCR permitirían, en general, obtener resultados en un menor tiempo en comparación con el hemocultivo. No obstante, el período desde la obtención de las muestras hasta los resultados puede variar por distintos factores, entre los que destacan los recursos humanos disponibles y los flujos de trabajo del laboratorio. Esta reducción del tiempo, es asociada por algunos autores a una mejora en la atención de los pacientes, la reducción de tratamientos inadecuados, la reducción de la morbilidad y de la mortalidad (81). A pesar de ello, la evidencia analizada con relación a la dimensión de utilidad pronóstica (efectividad) reportó un riesgo de sesgo de incierto a alto. Asimismo, cabe señalar que ninguno de los estudios aportó información específica sobre la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos. En consecuencia, estos resultados deben considerarse con precaución. Por otro lado, no se obtuvo evidencia relativa a las variables, cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, tiempo hasta

el inicio del tratamiento correcto, morbilidad, duración del tratamiento antimicrobiano, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.2.3 Sobre la seguridad de la prueba

De los 3 estudios incluidos, únicamente se halló evidencia en uno de ellos con relación a una de las PCR de amplio espectro a tiempo real con identificación microbiológica por microarray o secuenciación. Específicamente, se halló evidencia en el estudio de Ohlin y col. (51) que respondió a la variable priorizada: riesgo de contaminación de la muestra.

Con relación a **riesgo de contaminación de la muestra**, Ohlin y col. (2012) (51) pudo trazar la contaminación por *Pseudomonas* de 8 de las muestras consideradas falsos positivos, hasta el kit comercial utilizado para la extracción de las muestras. No obstante, no pudieron descartar otras fuentes de contaminación potenciales como los viales utilizados, el equipamiento del laboratorio o los reactivos, ya que, si bien es cierto que la contaminación de las PCR de amplio espectro es un problema frecuente debido a la gran variedad de especies bacterianas que se pueden identificar (51), mucho más amplia que en una PCR múltiple diseñada para la identificación de un número limitado de especies de interés, la contaminación de las muestras también podría haberse producido por factores ajenos a las características intrínsecas de la propia técnica. Por otro lado, cabe destacar que también describieron la presencia de contaminación en al menos 8 muestras por hemocultivo (6 de ellas fueron negativas por PCR).

En resumen, la PCR múltiple a tiempo real diseñada ad hoc por Ohlin y col. (2012) (51) mediante el kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón) parece tener un riesgo de contaminación superior respecto al hemocultivo. No obstante, los autores no pudieron identificar el origen de la contaminación de las muestras y afirmaron que esta podría haberse producido por factores ajenos a la propia técnica. Por este motivo, y considerando que la evidencia analizada presentó un riesgo de sesgo alto y que únicamente se basa en un estudio, estos valores en cuanto al riesgo de contaminación deben de considerarse con precaución. Por otro lado, no se obtuvo evidencia relativa a las variables efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro y tasas de fallo de la prueba, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.2.4 Sobre los aspectos económicos

Tal como se ha descrito, ninguno de los estudios incluidos reportó evidencia relativa a una o más de las variables priorizadas para el dominio

de aspectos económicos para la población pediátrica.

V.3 Discusión de resultados relativos a la población adulta

V.3.1 Sobre la utilidad diagnóstica de la prueba

Para la evaluación de la utilidad diagnóstica de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre para el diagnóstico etiológico de la sepsis y el shock séptico en población adulta se incluyeron 8 estudios de los cuales, 3 utilizaron la PCR de amplio espectro a tiempo real con identificación microbiológica por secuenciación mediante el SepsisTest (Molz ym, Alemania) (58,60,61), 3 utilizaron la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica mediante el Magicplex Sepsis Real-time Test (59,63,65), 1 analizó a la vez el SepsisTest (Molz ym, Alemania) y el Magicplex Sepsis Real-time Test (62), y 1 analizó el T2 Bacterial Panel Magnetic Resonance (T2MR) (64).

Estos ocho estudios aportaron evidencia con relación a una o más de las siguientes variables consideradas críticas para la toma de decisiones: falsos positivos, falsos negativos, sensibilidad, especificidad, límite de detección, precisión en la identificación del agente etiológico y valores predictivos. No obstante, ninguno de ellos aportó datos acerca de las variables cocientes de probabilidad y odds ratio diagnóstica, también consideradas críticas para la toma de decisiones.

Con relación a la variable **falsos positivos**, únicamente se detectó evidencia en el estudio incluido para el análisis de la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Concretamente, el estudio de Paggi y col. (2021) (64) identificó un total de 2 (2,44 %) falsos positivos en las 82 muestras analizadas mediante la PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA). No obstante, el autor no describió falsos positivos hallados en los hemocultivos, por lo que no se puede establecer ninguna comparación entre las dos técnicas. Por otro lado, el autor únicamente halló falsos negativos en el hemocultivo al fallar en la identificación de 14 microorganismos de las 82 muestras analizadas. La diferencia de falsos negativos entre la PCR T2MR y el hemocultivo se consideró estadísticamente significativa. Al no encontrar otra evidencia relativa a estas dos variables, no puede establecerse una comparación clara entre los distintos test comerciales analizados y el hemocultivo con respecto a falsos positivos y falsos negativos. Asimismo, debido al riesgo de sesgo evaluado como incierto de este estudio, estos datos deben considerarse con prudencia.

Con relación a **sensibilidad**, se halló evidencia en tres de los cuatro estudios incluidos para la evaluación de la PCR de amplio espectro a tiempo

real e identificación microbiológica por secuenciación SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) (58,60,62), en cuatro de los estudios incluidos para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y en el estudio analizado para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Específicamente, para el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), Leitner y col. (2013) (58) describió una sensibilidad global del 28,6 % (IC 95 %: 8,2-64,1 %) que al compararla con el estándar de referencia (gold standard) (hemocultivo) diseñado en el marco del mismo estudio aumentó hasta el 37,5 % (IC 95 %: 13,7-69,4 %). Por su parte, Loonen y col. (2014) (62) reportó una sensibilidad global del 11 % y Nieman y col. (2016) (60) del 25,6 % en la totalidad de muestras analizadas, del 28,9 % a nivel del paciente y del 66,7 % al ajustar por la interpretación clínica los resultados positivos. Cabe señalar que ni Leitner y col. (2013) (58), ni Loonen y col. (2014) (62) o Nieman y col. (2016) (60) detallaron la sensibilidad del hemocultivo. Por otro lado, respecto a la sensibilidad del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), en el estudio de Carrara y col. (2013) (65) fue del 65 % (IC 95 %: IC 95 %: 52-76 %), Loonen y col. (2014) (62) del 37 %, en el de Ljungström y col. (2015) (63) del 64 % (IC 95 %: IC 95 %: 51-76 %) y en el de Ziegler y col. (2016) (59) del 48 % para la totalidad de las muestras, del 74 % para la especie *S. Aureus*, del 54 % para el *E. coli* y del 46 % para la *S. pneumoniae*. De los 4 estudios, únicamente Ljungström y col. (2015) (63) describió la sensibilidad del hemocultivo que según él fue del 72 % (IC 95 % : 61 - 84 %). Es decir, un valor superior al del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur). Finalmente, Paggi y col. (2021) (64) describió una sensibilidad, para el T2MR (T2 Biosystems, EUA), superior a los test descritos anteriormente. Concretamente, la sensibilidad de la T2MR fue del 100 % (IC 95 %: IC 95 %: 86,3 - 100,0) cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 80,7 % (IC 95 %: IC 95 %: 62,5 - 92,6) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test. Según la evidencia analizada, parece ser que el T2MR tiene una sensibilidad superior al hemocultivo, al SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) y al Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur). A excepción del T2MR (T2 Biosystems, EUA), la baja sensibilidad del SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) y del Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), podría ser debida a la cantidad de sangre reducida analizada mediante la PCR en comparación con el hemocultivo (50 µl vs. 8-10 ml) (60). En este sentido, Nieman y col. (2016) (60), indica que este aspecto se puede mejorar utilizando 50 µl de aluato y 10 µl de ADN en la PCR, aunque la cantidad de sangre analizada en un frasco de hemocultivo siga siendo 50 veces mayor. Similarmente, Ljungström y col. (2015) describió, haciendo referencia a Loonen y col. (2014) (62) y Carrara y col. (2013) (65), que la diferencia detectada entre los distintos estudios podría ser debida a la concentración de

microorganismos por cantidad de sangre analizada en las muestras incluidas. Sin contradecir la evidencia descrita, debido al riesgo de sesgo incierto, estos datos deben de considerarse con prudencia.

Respecto a la **especificidad**, los valores promedios fueron superiores a la sensibilidad. En este sentido, se halló evidencia en dos de los estudios (58,62) incluidos para la evaluación de la PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación SepsisTest (Molz y col. (2013) (58) Alemania), cuatro (59,62,63,65) para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y uno (64) para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Concretamente, para el SepsisTest (Molz y col. (2013) (58) describió una especificidad global del 85,3 % (IC 95 %: 75,0– 91,8), que aumentó hasta el 86,6 % (IC 95 %: 76,4– 92,8) al compararlo con el gold estándar (hemocultivo) que diseñaron ad hoc y Loonen y col. (2014) (62) por su parte, indicó una especificidad para el mismo test del 96 %. Ninguno de los dos autores describió la especificidad del hemocultivo. Por otro lado, respecto a la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), Carrara y col. (2013) (65) reportó una especificidad global de 92 % (IC 95 %: 87–95 %), Loonen y col. (2014) (62) del 77 %, Ljungström y col. (2015) (63) del 96 % (IC 95 %: 93–98) y Ziegler y col. (2016) (59) del 66 % que aumentó al 96 % cuando se establecieron valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies *Staphylococcus* y 9.0 para el resto de especies. De estos estudios, únicamente los de Carrara y col. (2013) (65) y Ljungström y col. (2015) (63) aportaron datos en cuanto a la especificidad del hemocultivo. En este sentido, detallaron que el hemocultivo presentó una especificidad del 88 % (IC 95 %: 83–92 %) y del 99 % (IC 95 %: 99 - 100 %) respectivamente. Estos valores fueron superiores a los obtenidos por el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) en los estudios de Loonen y col. (2014) (62) y Ziegler y col. (2016) (59), pero inferiores a los de Carrara y col. (2013) (65) y Ljungström y col. (2015) (63). Finalmente, Paggi y col. (2021) (64) describió una especificidad, para el T2MR (T2 Biosystems, EUA), ligeramente superior a los test descritos anteriormente. Concretamente, la especificidad descrita por el autor para este test fue del 94,6 % (IC 95 %: 84,9 - 98,9 %), indistintamente de si los patógenos analizados estaban incluidos o no de base en el panel. Respecto a la especificidad del hemocultivo, Paggi y col. (2021) (64) detalló una especificidad del 98,1 % (IC 95 %: 89,90 - 100 %). De acuerdo con estos datos, la T2MR (T2 Biosystems, EUA) parece tener una especificidad promedia superior al SepsisTest (Molz y col. (2013) (58) Alemania) y al Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) pero no al hemocultivo. Adicionalmente, el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) parece tener una especificidad superior al SepsisTest (Molz y col. (2013) (58) Alemania). No obstante, sin

contradecir la evidencia descrita y debido al riesgo de sesgo incierto, estos datos deben de considerarse con prudencia.

Respecto a los **VPN**, dos estudios aportaron datos respecto a la PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación SepsisTest (Molzylm, Alemania), cuatro con relación a la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y uno aportó datos de los VPN de la PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Específicamente, con relación al SepsisTest (Molzylm, Alemania), Loonen y col. (2014) (62) describió unos valores del 80 % y Nieman y col. (2016) (60) del 84,7 % a nivel de muestra, del 81,0 % a nivel de paciente y del 96,7 % tras la interpretación clínica de los resultados positivos. Respecto a los VPN de la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), Carrara y col. (2013) (65) describió unos VPN del 89 % (IC 95 %: IC 95 %: 84 - 93), Loonen y col. (2014) (62) del 82 %, Ljungström y col. (2015) (63) del 94 % (91-96) y Ziegler y col. (2016) (59) del 87 % que ascendieron al 89 % al modificar los valores de corte en los ciclos de cuantificación a 6.0 para las especies *Staphylococcus* y 9.0 para el resto de especies. Finalmente, Paggi y col. (2021) (64) describió para la T2MR (T2 Biosystems, EUA), unos VPN del 100 %, cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 89,7 % (IC 95 %: IC 95 %: 80,8 - 94,7 %) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test. Respecto al hemocultivo, únicamente Paggi y col. (2021) (64) aportó datos. Concretamente, describió unos VPN del 78,8 % (IC 95 %: IC 95 %: 71,6 – 84,6 %). De acuerdo con los valores descritos, parece ser que la T2MR (T2 Biosystems, EUA) presenta unos VPN más altos en comparación al SepsisTest (Molzylm, Alemania) o el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y al hemocultivo. De hecho, el hemocultivo parece tener VPN inferiores a los tres test analizados. No obstante, al no encontrarse evidencia relativa a los valores predictivos del hemocultivo en el resto de estudios, la comparativa entre esta técnica y los kits SepsisTest (Molzylm, Alemania) o el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) debe considerarse con precaución. De la misma forma, a causa del riesgo de sesgo de la evidencia evaluado como incierto, estos datos deben interpretarse con prudencia.

Respecto a los **VPP**, 2 estudios (60,62) aportaron datos respecto a la PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuencia SepsisTest (Molzylm, Alemania), cuatro (59,62,63,65) sobre la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y uno (64) sobre la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica T2MR (T2 Biosystems, EUA). Específicamente, para el SepsisTest (Molzylm, Alemania) Loonen y col. (2014) (62) detalló unos VPP del 43 % y Nieman y col. (2016) (60) del 23,4 % a nivel de muestra, del 27,5 % a nivel de paciente y del 53,8 %

tras la interpretación clínica de los resultados positivos. Ninguno de los dos estudios aportó datos relativos a los VPP del hemocultivo. Para el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), Loonen y col. (2014) (62) describió unos VPP del 30 %, Ljungström y col. (2015) (63) del 73 % (IC 95 %: IC 95 %: 60 – 85 %) y Ziegler y col. (2016) (59) del 23 % para el global de las muestras, del 29 % en muestras con *S. Aureus*, del 40 % en muestras con *E. coli* y del 29 % en muestras con *S. pneumoniae*. Asimismo, Carrara y col. (2013) (65) y Ljungström y col. (2015) (63) aportaron datos sobre los VPP del hemocultivo. Concretamente, estos autores indicaron unos valores del 68 % (IC 95 %: IC 95 %: 55 – 79) y del 98 % (IC 95 %: IC 95 %: 93 - 100), respectivamente. En este sentido, cabe señalar que el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) presentó unos VPP inferiores a los del hemocultivo. Finalmente, Paggi y col. (2021) (64) describió para la T2MR (T2 Biosystems, EUA), unos VPP del 89,7 % (IC 95 %: IC 95 %: 80,8 - 94,7 %) y para el hemocultivo unos VPP del 94,4 % (IC 95 %: IC 95 %: 70,4 - 99,2 %). De acuerdo con la evidencia descrita, parece ser que de manera global el hemocultivo presenta unos VPP más elevados respecto a la PCR, indistintamente de la tipología, y que las PCR múltiples a tiempo real tiene VPP superiores a las PCR de amplio espectro. No obstante, debido al número de estudios analizados y el riesgo de sesgo incierto de la evidencia analizada, estos valores deben de considerarse con prudencia.

Con relación a la **precisión en la identificación del agente etiológico**, únicamente se halló evidencia en uno de los estudios incluidos para la evaluación de las PCR de amplio espectro Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y en uno de los estudios para la evaluación de la PCR de amplio espectro con identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). En este sentido, con relación al Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), Ljungström y col. (2015) (63) reportó una tasa de precisión del 91 % para la primera y Paggi y col. (2021) (64) del 100 % para la segunda. Los mismos autores aportaron una tasa de precisión del hemocultivo del 95 % (92-97) y del 44 %, respectivamente. De acuerdo con estos datos, parece ser que el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) tiene una tasa de precisión parecida a la del hemocultivo. En cambio, la T2MR (T2 Biosystems, EUA) la tasa de precisión parece ser superior a la del hemocultivo. No obstante, la evidencia identificada se considera insuficiente para determinar la superior de una u otra tecnología con relación a esta variable. El resto de estudios basados en los distintos tipos de PCR descritos, no establecieron una tasa exacta de precisión, por lo que no se puede establecer una comparativa clara entre ellos. Por otro lado, cabe señalar que Leitner y col. (58) indicó que 10 de las muestras positivas mediante el Sepsitest (Molzylm, Alemania) no lo fueron en el hemocultivo y que 5 microorganismos identificados a través del hemocultivo no lo fueron mediante la PCR a pesar de estar cubiertos por el panel. También, en el estudio de Schreiber y col. (61), el Sepsitest (Molzylm,

Alemania) no detectó la presencia de patógenos clínicamente relevantes en 5 de las 8 muestras positivas en el hemocultivo. Asimismo, de acuerdo con Nieman y col. (60) de las 36 muestras consideradas clínicamente relevantes, 11 fueron positivas a través del hemocultivo y el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), 15 únicamente mediante el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) y 10 únicamente mediante el hemocultivo. Sin contradecir la evidencia descrita, debido al riesgo de sesgo incierto, estos datos deben de considerarse con prudencia.

Respecto a los **límites de detección**, únicamente se halló evidencia en uno de los estudios incluidos para el análisis de la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur). Concretamente, el estudio de Zieggler y col. (2016) describió un límite de detección de 30 CFU/ml para la Magicplex Sepsis Real-Time Test. Ninguno de los otros autores, reportó evidencia relativa a esta variable, por lo que no puede establecerse ninguna comparativa entre los distintos test comerciales analizados. Debido al número de estudios analizados y al riesgo de sesgo del estudio que fue evaluado como incierto, esta superioridad debe de considerarse con prudencia.

En resumen, la PCR múltiple a tiempo real con identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA), parece tener mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN que la PCR múltiple a tiempo real MagicPlex Sepsis Real-time Test y que PCR de amplio espectro SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) y similares al hemocultivo. Por otro lado, la PCR múltiple a tiempo real MagicPlex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) parece tener una mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN que la PCR de amplio espectro SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania). No obstante, de manera general, las PCR parecen tener valores inferiores en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos respecto al hemocultivo. Por otro lado, la T2MR (T2 Biosystems, EUA) parece tener una mejor precisión en la identificación del agente etiológico que la PCR de amplio espectro Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur). No obstante, la evidencia analizada con relación a la utilidad diagnóstica de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre presentó un riesgo de sesgo de incierto. En consecuencia, estos resultados deben considerarse con precaución. Por otro lado, no se obtuvo evidencia relativa a las variables cocientes de probabilidad y odds ratio diagnóstica, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.3.2 Sobre la utilidad pronóstica de la prueba

Para la evaluación de la utilidad pronóstica (efectividad) se incluyeron 6 estudios, de los cuales, tres aportaron datos relativos a la PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación

SepsiTest (Molzylm, Alemania) y dos con relación a la PCR múltiples a tiempo real para la identificación microbiológica Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) (63,65) y uno respecto a la PCR de múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Específicamente, estos estudios aportaron datos respecto las variables priorizadas: tiempo hasta el resultado, mortalidad, duración del tratamiento antimicrobiano y cambios en el plan de tratamiento antimicrobiano.

Con relación a **cambios en el plan de tratamiento antimicrobiano**, únicamente se halló evidencia en el estudio de Paggi y col. (2021) (64) y en consecuencia sobre el T2MR (T2 Biosystems, EUA). Concretamente, este autor reportó cambios en el plan de tratamiento (modificación de tratamiento empírico a tratamiento dirigido) en un 63,6 % (14/22) de los pacientes con PCR positiva, mientras que solo se realizaron cambios en un 26 % (13/50) de los pacientes con PCR negativa y hemocultivo negativo. Se realizaron cambios dentro de las primeras 24 horas en un 27,3 % (6/22) de pacientes con PCR positiva, un 2 % (1/50) de pacientes con PCR negativa y hemocultivo negativo y en el 33,3 % (2/6) de los pacientes con PCR negativa y hemocultivo positivo. Las diferencias en los cambios de tratamiento se consideraron significativas.

Sobre la **mortalidad** únicamente se halló evidencia en el estudio de Paggi y col. (2021) (64) y en consecuencia relacionada con el T2MR (T2 Biosystems, EUA). En este estudio, se describió la muerte del 30,5 % (25/82) de los pacientes a los 30 días desde su ingreso. Al no realizar ninguna diferenciación entre la PCR y el hemocultivo, no es posible realizar ninguna inferencia en cuanto al impacto que tiene el uso de las PCR para el diagnóstico etiológico de la sepsis en la mortalidad.

Con relación al **tiempo hasta el resultado**, se halló evidencia en tres de los cuatro estudios incluidos para la evaluación de la PCR de amplio espectro a tiempo real SepsiTest (Molzylm, Alemania), en dos de los cuatro estudios incluidos para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y en el estudio incluido para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Respecto al SepsiTest (Molzylm, Alemania), Leitner y col. (2013) (58) indicó que el tiempo hasta la obtención de los resultados fue de entre 4 y 5 horas para las muestras negativas y entre 8 y 9 horas para las muestras positivas, Schreiber y col. (2013) (62) de entre 6 y 8 horas y Nieman y col. (2016) (60) de entre 4 y 7 horas. Respecto el Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur), Carrara y col. (2013) (65) indicó que el tiempo promedio hasta el resultado fue superior a las 13 h y Ljunström y col. (2015) (63) de 7 h. Finalmente, con relación a T2MR (T2 Biosystem, EUA), Paggi y col. (2021) (64) indicó un tiempo promedio de 3,7 h (IQR: 3,6-4,1). Con relación al hemocultivo, Leitner y col. (2013) (58) describió un tiempo hasta el resultado de hasta 7 días, Schreiber y col.

(2013) (61) de entre 19,2 h a 120 h, Carrara y col. (2013) (65) de 31 h (20 - 72 h), Ljunström y col. (2015) (63) de 12-72 h hasta la detección de cultivos positivos, además de 6-7 h adicionales para la identificación del patógeno, y Paggi y col. (2021) (64) de 116,9 h (IQR: 106,8-119,6). Acorde con esta evidencia, parece ser que las PCR, indistintamente del kit comercial utilizado, permiten obtener resultados con un tiempo inferior respecto al hemocultivo. Esta afirmación sigue en la línea de otras investigaciones y se considera una de las principales ventajas de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre respecto al hemocultivo (82). Por otro lado, respecto a la variabilidad de tiempo descrita en cuanto a tiempo hasta el resultado observado entre un mismo kit, puede ser debida al protocolo y a los flujos de trabajo del hospital o del laboratorio donde se analizaron las muestras. Sin contradecir la evidencia descrita, debido al riesgo de sesgo incierto de los estudios, estos datos deben de considerarse con precaución.

Respecto a **duración del tratamiento antimicrobiano**, únicamente se halló evidencia en el estudio de Paggi y col. (2021) (64) y en consecuencia sobre el T2MR (T2 Biosystems, EUA). Concretamente, este autor reportó una duración media del tratamiento empírico de 20,3 h (IQR: 8,6 - 31,3 h). Asimismo, detalló que la duración media del tratamiento antimicrobiano empírico y el cambio a tratamiento dirigido fue significativamente menor en los pacientes en los que la PCR múltiple a tiempo real fue positiva y el hemocultivo negativo que aquellos en los que ambas técnicas fueron negativas (43,26 h; IQR: 23,9 – 192,0 vs. 192 h; IQR: 192,0 – 192,0). Si bien es cierto que se considera un hallazgo relevante a nivel clínico, debido a que la evidencia únicamente procede de un estudio con riesgo de sesgo incierto, estos datos deben ser considerados con precaución.

En resumen, parece ser que los kits de PCR analizados permiten la obtención de resultados con un tiempo menor respecto al hemocultivo. Este hecho es una de las principales ventajas de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre para el diagnóstico etiológico de la sepsis y se asocia con la mejora de la atención de los pacientes debido a la posibilidad de seleccionar la terapia a partir de sus hallazgos. No obstante, los estudios analizados presentaron un riesgo de sesgo incierto, por lo que los resultados descritos deben ser interpretados con precaución. Por otro lado, no se obtuvo evidencia relativa a las variables, tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto, morbilidad, ratios de superinfección y calidad de vida relacionada con la salud, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.3.3 Sobre la seguridad de la prueba

Para la evaluación de la seguridad, se incluyeron 3 estudios, de los cuales dos aportaron datos relativos a la PCR de amplio espectro a tiempo real

e identificación microbiológica por secuenciación SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), y uno con relación a la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). En estos tres estudios se halló evidencia respecto a las variables de resultado priorizadas: riesgo de contaminación de la muestra y tasas de fallo de la prueba.

Respecto a la variable **riesgo de contaminación de la muestra**, se halló evidencia en dos de los estudios incluidos para el análisis de la PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) y uno de los estudios incluidos para la evaluación de la PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética T2MR (T2 Biosystems, EUA). Concretamente, con relación al SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania), Leitner y col. (2013) (58) indicó que las muestras en las que se detectó *Alkalibacterium olivapovliticus*, *Methylovorus mayus*, *Pseudomonas flavescens* y *Thiobacillus* spp. mediante el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) podrían haber sufrido una posible contaminación y Nieman y col. (2016) (60) que el 44,7 % (21/47) de las PCR positivas realizadas y el 51,2 % (22/43) de los hemocultivos positivos que equivalen al 8,9 % (21/236) y al 9,3 % (22/236) de las muestras totales analizadas, fueron muestras contaminadas por microorganismos. Por otro lado, respecto al T2MR (T2 Biosystems, EUA), Paggi y col. (2021) (64) identificó el 2,44 % (2/82) de las muestras positivas mediante PCR como muestras positivas por posible contaminación. Según el mismo autor, en una de las muestras se identificó las especies *A. baumannii* y *K. pneumoniae* y en la otra, *S. capitis* y *S. epidermidis*. Según la evidencia analizada, el riesgo de contaminación del SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) respecto al hemocultivo parece ser ligeramente inferior. No obstante, debido a la ausencia de evidencia relativa a otros test y que esta proviene de un único estudio con riesgo de sesgo incierto, estos datos deben ser considerados con precaución.

Con relación a la **tasa de fallo de la prueba**, únicamente el estudio de Ljungström y col. (2015) (63) aportó resultados al respecto. Concretamente, el autor describió que el control de proceso fue inválido o parcialmente inválido en 45 (12 %) de las 383 muestras testadas mediante la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur). En este sentido, los autores reportaron en la discusión que el fabricante no les ofreció información adicional sobre los motivos por los que el proceso es marcado como inválido, pero hipotetizaron que podría haber sido causado por una alta concentración de ADN que hubiera inhibido la PCR o el proceso de purificación (63). Al no encontrarse otra evidencia relativa a esta variable en el resto de estudio, no puede realizarse ninguna comparación.

En resumen, parece ser que el riesgo de contaminación de las muestras es inferior en el SepsiT_{est} (Molz_{ym}, Alemania) respecto al hemocultivo. No obstante, al ser un único estudio y con riesgo de sesgo incierto, estos resultados deben considerarse con precaución. Por otro lado, no se obtuvo

evidencia relativa a las variables de efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro y tasas de fallo de la prueba, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.3.4 Sobre los aspectos económicos

Únicamente el de Zacharioudakis y col. (2019) (66) respondió a una o más variables priorizadas para la dimensión de aspectos económicos. Concretamente, aportó datos en cuanto a las variables “coste-efectividad” y “coste por episodio”.

En este sentido, parece ser que el uso de métodos de diagnóstico molecular para la elección y dirección del tratamiento antimicrobiano fue coste-efectiva en comparación a la terapia empírica inadecuada, incluso cuando el uso de estas tecnologías no implicaba una reducción de la estancia hospitalaria. No obstante, cabe señalar que el análisis económico realizado en este estudio se basa en la definición de sepsis del año 2003 y utilizando datos de estudios observacionales de baja calidad, por lo que los mismos autores afirmaron que es necesario realizar nuevos estudios de coste-efectividad a partir de la definición propuesta por el task force del año 2016 (1) y de datos de ensayos clínicos aleatorizados. En consecuencia, y considerando la calidad del estudio en cuestión, estos resultados deben ser considerados con precaución. Por otro lado, cabe señalar que no se obtuvo evidencia relativa a las variables coste-utilidad, duración de la estancia hospitalaria, duración de la estancia en UCI y coste por episodio, por lo que se requieren estudios adicionales de calidad con bajo riesgo de sesgo y que comparen la PCR con el hemocultivo o con otras PCR.

V.4 Lagunas de conocimiento

Las referencias incluidas en el presente estudio ponen de manifiesto una baja disponibilidad de evidencia científica de calidad que dé respuesta a las variables consideradas para el presente informe en cuanto a los dominios, utilidad diagnóstica, utilidad pronóstica, seguridad y aspectos económicos, así como una alta heterogeneidad entre estudios. En este sentido, para la población pediátrica, únicamente se han identificado 3 estudios de pruebas diagnósticas con riesgo de sesgo alto (51–53). Para la población adulta, se han identificado 6 estudios observacionales (60–65) con riesgo de sesgo incierto, 2 estudios observacionales de pruebas diagnósticas con riesgo de sesgo incierto (58,59) y 1 estudio de coste-efectividad con calidad moderada (66).

Considerando el perfil de evidencia y las lagunas de conocimiento que se detallan a la siguiente tabla (tabla 8), se recomienda realizar estudios

sobre técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre mediante PCR y sus variantes (PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), PCR de amplio espectro (a tiempo real o no) y PCR múltiple (a tiempo real o no)) comercialmente disponibles que dispongan de marcado CE, que consideren las variables de interés con respecto a la utilidad diagnóstica, utilidad pronóstica, seguridad y coste-efectividad, y que establezcan una comparativa directa y exhaustiva con el hemocultivo u otros comparadores potencialmente relevantes para el ámbito de interés.

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo.

1. Perfil de evidencia de la nueva tecnología

Justificación para el uso de la tecnología. Mejoras que aporta en relación con la tecnología actual

Indicación de la tecnología

Población	Pacientes con cualquier edad y sexo con sospecha de sepsis, sepsis, sepsis grave, shock séptico, o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso.
Intervención	Diagnóstico etiológico mediante técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre por qPCR o PCR en tiempo real, PCR de amplio espectro y PCR múltiple.
Comparador/es	Diagnóstico mediante hemocultivo.

Dominio: seguridad + utilidad pronóstica (efectividad)

Diseños de estudios	Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales o estudios observacionales de pruebas diagnósticas con procesos de seguimiento (follow-up) superiores a los 3 años.			
Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Falsos positivos	Número de falsos positivos	Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 31/401 muestras	Alto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 2/82 muestras Hemocultivo: ND	Incierto
Falsos negativos	Número de falsos negativos	Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): no se observaron falsos negativos. Hemocultivo: 1/82 muestras	Incierto
Límite de detección	CFU/ml	Esparcia y col. (53), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania): 1.000 – 10.000 CFU/ml según especie	Alto
		Ziegler y col. (2016) (59), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 30 CFU/ml	Incierto.

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Sensibilidad	% (IC 95 %)	Esparcia y col. (53), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania): 57,1 % (IC 95 %: IC 95 %: 20,2-88,2 %) vs. Hemocultivo: 71,4 % (IC 95 %: IC 95 %: 30,3-94,9 %).	Alto
		Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 79 % (IC 95 %, 66-68 %)	Alto
		Leitner y col. (58), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 37,5 % (IC 95 %: IC 95 %: 13,7-69,4)	Incierto
		Loonen, 2014 (62), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 11 %	Incierto
		Nieman y col. (60), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 25,6 % en la totalidad de muestras analizadas, del 28,9 % a nivel del paciente y del 66,7 % al ajustar por la interpretación clínica los resultados positivos.	Incierto
		Carrara, 2013 (65) – E. observacional	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 65 % (IC 95 %: IC 95 %: 52-76 %) vs. 71 % (58-82 %) hemocultivo.	Incierto
		Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 64 % (51-76) vs. Hemocultivo: 72 % (61-84)	Alto
		Ziegler y col. (2016) (59), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 48 % en la totalidad de la muestra analizada, del 74 % en <i>S. Aureus</i> , del 54 % en <i>E. coli</i> y del 46 % en <i>S. pneumoniae</i> . Al modificar los valores de corte en los ciclos de cuantificación a 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies, la sensibilidad global disminuyó al 38 %.	Incierto
		Paggi y col. (2021) (64) estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 100 % (IC 95 %: IC 95 %: 86,3 - 100,0) cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 80,7 % (IC 95 %: IC 95 %: 62,5 - 92,6) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test. Hemocultivo 54,8 % (IC 95 %: IC 95 %: 36,0-72,7).	Incierto

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Especificidad	% (IC 95 %)	Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 90 % (IC 95 %: 86-93 %)	Alto
		Leitner y col. (58), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR SepsisTest (Molzzy, Alemania): 86,6 % (IC 95 %: IC 95 %: 76,4-92,8)	Incierto
		Loonen, 2014 (62), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsisTest (Molzzy, Alemania): 96 % SepsisTest y PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 77 Magicplex	Incierto
		Nieman, 2016 (60), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsisTest (Molzzy, Alemania): 82,9 % especificidad del SepsisTest según totalidad muestras analizadas, 79,7 % en cuanto al paciente, 94,4 % ajustada a postinterpretación clínica de los resultados positivos.	Incierto
		Carrara, 2013 (65), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 65 % (IC 95 %: IC 95 %: 52-76 %) Hemocultivo: 71 % (58-82 %)	Incierto
		Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 96 % (93-98) vs. Hemocultivo: 99 % (99-100).	Alto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 94,6 % (IC 95 %: IC 95 %: 84,9 - 98,9 %). Hemocultivo: 98,1 % (IC 95 %: IC 95 %: 89,90 - 100 %)	Incierto
		Ziegler y col. (2016) (59), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 66 % en la totalidad de la muestra analizada y del 96 % cuando se establecieron unos valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies.	Incierto

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Valores predictivos	VPN	Esparcia y col. (53), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania): 93 % (IC 79,9–98,2 %) vs. Hemocultivo: 95,2 % (IC 82,6–99,2 %).	Alto
		Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 96 % (93-98 %)	Alto
		Loonen, 2014 (62), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 80 % SepsiTtest y 82 % Magicplex Sepsis Real-time Test	Incierto
		Nieman y col. (60), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsiTtest (Molzylm, Alemania): 84,7 % con respecto a la muestra, del 81,0 % con respecto al paciente y del 96,7 % tras la interpretación clínica de los resultados positivos.	Incierto
		Carrara, 2013 (65), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 89 % (IC 95 %: 84 - 93) vs. Hemocultivo: 91 % (IC 95 %: 86 - 94)	Incierto
		Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 94 % (91-96) vs. Hemocultivo: 94 % (92-97).	Alto
		Zieggler y col. (2016) (59), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 87 % para la totalidad de la muestra y del 89 % cuando los valores de corte en los ciclos de cuantificación se establecieron en 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies.	Incierto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 100 %, cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 89,7 % (IC 95 %: 80,8 - 94,7 %) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test.	Incierto
	VPP	Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 59 % (IC 95 %, 47-70 %)	Alto
		Loonen, 2014 (62), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsiTtest (Molzylm, Alemania): 43 % PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 30 % para el Magicplex Sepsis Real-Time Test.	Incierto
Nieman y col. (60), estudio observacional (p. adulta)		PCR SepsiTtest (Molzylm, Alemania): 23,4 % con respecto a la muestra, del 27,5 % con respecto al paciente y del 53,8 % tras la interpretación clínica de los resultados positivos.	Incierto	

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Valores predictivos	VPP	Carrara, 2013 (65), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 71 % (IC 95 %: 57 – 82) para la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) y del 68 % (IC 95 %: 55 – 79) para el hemocultivo.	
		Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 73 % (60-85) vs. Hemocultivo: 98 % (93-100).	Alto
		Ziegler y col. (2016) (59), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 23 % en la totalidad de la muestra, del 29 % en <i>S. Aureus</i> , del 40 % en <i>E. coli</i> y del 29 % en <i>S. pneumoniae</i> . Los VPP para valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies fue del 59 %.	Incierto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 89,3 % (IC 95 %: 73,2 - 96,2 %). Hemocultivo: 94,4 % (IC 95 %: 70,4 - 99,2 %).	Incierto
Tasas de fallo de la prueba	%	Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 12 % de las muestras	Alto
Precisión en la identificación del agente etiológico	Tasa de positividad	Fujimori y col. (52), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR One Step RT-PCR (Qiagen): 38,5 % (15/39) vs. Hemocultivo: 15,4 % (6/39) (p=0.0039).	Alto
		Leitner y col. (58), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR SepsitTest (Molz ym, Alemania): 16 % (12/75)	Incierto
		Schreiber y col. (61), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 12 % (6/50)	Incierto
		Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 95 % (92-97) en hemocultivo, 91 % (88-94) en PCR Multiplex y 94 % (01-96) en la Prove-it Sepsis.	Incierto
		Nieman y col. (60), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsitTest (Molz ym, Alemania): 33,5 % (79/236)	Incierto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 100 % (25/25) de los patógenos incluidos en el panel. Hemocultivo 44 % (11/25) (p<0,001)	Incierto.

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Riesgo de contaminación de las muestras	Número de muestras contaminadas	Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 31 falsos positivos, 8 de las cuales fueron por contaminación por pseudomonas Hemocultivo: 6/12 casos de hemocultivo positivo y resultado de PCR negativo se clasificaron como contaminación del hemocultivo.	Alto
		Leitner y col. (58), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): posible contaminación en 3 muestras.	Incierto
		Nieman y col. (60), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 44,7 % de las muestras analizadas vs. Hemocultivo: 51,2 %.	Incierto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 2,44 % (2/82)	Incierto
Tiempo hasta el resultado	Horas	Esparcia y col. (53), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania): 6-24 horas.	Alto
		Ohlin y col. (51), estudio de pruebas diagnósticas (p. pediátrica)	PCR Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón): 4-6 horas.	Alto
		Leitner y col. (58), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 4-5 horas para las muestras negativas y 8-9 horas para muestras positivas.	Incierto
		Schreiber y col. (61), estudio de pruebas diagnósticas (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 6-8 horas para vs. hemocultivo: 19,2-120 h.	Incierto
		Carrara, 2013 (65), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): >13 h Hemocultivo: 31 h (20-72 h)	Incierto
		Ljungström y col. (63), estudio observacional (p. adulta)	PCR Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): 7 h Hemocultivo: 6-7 h.	Incierto
		Nieman y col. (60), estudio observacional (p. adulta)	PCR SepsiTst (Molzzy, Alemania): 4-7 h.	Incierto
		Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): 3,7 h (IQR: 3,6-4,1). Hemocultivo: 116,9 h (IQR: 106,8-119,6)	Incierto

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudio incluido/ tipo de estudio (población)	Efecto	Riesgo de sesgo
Cambios en el plan de tratamiento	Proporción de cambios	Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	Cambios indistintamente del tiempo en pacientes con PCR+: 63.6 % (14/22) de los pacientes. Cambios en pacientes con PCR- y hemocultivo-: 26 % (13/50) (p valor: 0,004). Cambios a las <24 h en pacientes con PCR+: 27,3 % (6/22). Cambios en pacientes con PCR- y hemocultivo-: 2 % (1/50). (p valor 0,002)	Incierto
Mortalidad	Número de muertes a los 30 días	Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	No diferenciación entre PCR T2M (T2Biosystems, EUA) y hemocultivo: 30,5 % (25/82)	Incierto
Duración tratamiento antimicrobiano	Tiempo promedio en horas (IC 95 %)	Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	Tiempo promedio en pacientes con PCR +: 43,26 h (IQR: 23,9 – 192,0). Tiempo promedio en pacientes con PCR - y hemocultivo - : 192 h (IQR: 192,0 – 192,0) (p> 0,001).	Incierto
Coste-efectividad	ICER	Zacharioudakis y col. (66), análisis de coste-efectividad (p. adulta)	ICER de -7.302 \$ por muerte evitada y de -599 \$ por cambio de IAAT a AAT	Incierto
Coste por episodio	\$/paciente/día	Zacharioudakis y col. (66), análisis de coste-efectividad (p. adulta)	Hemocultivo + PCR: 6.929 \$, 7.019 \$ y 7.109 \$/paciente para diferencias entre la AAT y la IAAT de 0, 2 y 4 días de hospitalización. Hemocultivo: 6.774 \$, 6.999 \$ y 7.223 \$/paciente para diferencias entre la AAT y la IAAT de 0, 2 y 4 días de hospitalización.	Incierto

2. Lagunas de conocimiento

Resultados de la evaluación (revisión sistemática)

Variable crítica	Número de estudios	Tipo de estudios	Resultados	Riesgo de sesgo	Nivel de confianza de los resultados
Utilidad diagnóstica					
Falsos positivos	Población pediátrica: 1 Población adulta: 1	Población pediátrica: Estudio de pruebas diagnósticas Población adulta: Estudio observacional	Población pediátrica: 31/401 muestras Población adulta: 2/82 muestras en la PCR	Alto	Bajo
Falsos negativos	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1	Paggi y col. (2021) (64), estudio observacional (p. adulta)	PCR T2MR (T2 Biosystems, EUA): no se observaron falsos negativos. Hemocultivo: 1/82 muestras	Incierto	Incierto

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Número de estudios	Tipo de estudios	Resultados	Riesgo de sesgo	Nivel de confianza de los resultados
Límite de detección	Población pediátrica: 1 Población adulta: 1	Población pediátrica: Estudios de pruebas diagnósticas.	Población pediátrica: 57,1 % - 79 % PCR vs. 71,4 % hemocultivo. Población adulta: 25,6 % - 80,7 % PCR vs. 72 % hemocultivo.	Alto	Bajo
Sensibilidad	Población pediátrica: 2 Población adulta: 7	Población pediátrica: Estudios de pruebas diagnósticas. Población adulta: Estudios de pruebas diagnósticas y observacionales.	Población pediátrica: 57,1 % - 79 % PCR vs. 71,4 % hemocultivo. Población adulta: 25,6 % - 80,7 % PCR vs. 72 % hemocultivo.	Alto	Bajo
Especificidad	Población pediátrica: 1 Población adulta: 7	Población pediátrica: estudio de pruebas diagnósticas. Población adulta: Estudios de pruebas diagnósticas y estudio observacional	Población pediátrica: 90 % (IC 95 %: 86-93 %) PCR Población adulta: 86,6 % (IC 95 %: 76,4-92,8) - 96 % (93-98) PCR vs. 99 % (99-100) hemocultivo.	Alto	Bajo
Precisión en la identificación del agente etiológico	Población pediátrica: 1 Población adulta: 5	Población pediátrica: Estudio de pruebas diagnósticas. Población adulta: estudio de pruebas diagnósticas y observacionales.	Población pediátrica: 38,5 % (15/39) PCR vs. 15,4 % (6/39) hemocultivo ($p=0.0039$). Población adulta: 12 (6/50) - 33,5 % (79/236) PCR	Alto	Bajo
Valores predictivos	Población pediátrica: 2 Población adulta: 6	Población pediátrica: estudios de pruebas diagnósticas. Población adulta: estudios observacionales y de pruebas diagnósticas.	Población pediátrica: • VPP: 59 % (IC 95 %, 47-70 %) PCR • VPN: 93 % (IC 79,9-98,2 %) - 96 % (93-98 %) PCR vs. 95,2 % (IC 82,6-99,2 %) hemocultivo. Población adulta: • VPP: PCR: 23,4 % - 89,3 % PCR vs. 94,4 % - 98 % hemocultivo. • VPN: 84,7 % - 94 % PCR vs. 94 % hemocultivo.	Alto	Bajo
Cocientes de probabilidad			ND		
Odds ratio diagnóstica			ND		

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Número de estudios	Tipo de estudios	Resultados	Riesgo de sesgo	Nivel de confianza de los resultados
Seguridad					
Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro			ND		
Riesgo de contaminación de la muestra	Población pediátrica: 1 Población adulta: 3	Población pediátrica: estudio de pruebas diagnósticas Población adulta: estudio observacional	Población pediátrica: 31 falsos positivos, 8 de las cuales fueron por contaminación por pseudomonas (PCR) Población adulta: 2,44 % - 44,7 % de las muestras analizadas por PCR y el 51,2 % por hemocultivo.	Alto	Bajo
Tasas de fallo de la prueba (debido al control interno, reactivos, etc.)	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1	Población pediátrica: ND Población adulta: estudio observacional	Población pediátrica: ND Población adulta: 12 % de las muestras	Incierto	Incierto
Utilidad pronóstica (efectividad)					
Tiempo hasta el resultado	Población pediátrica: 2 Población adulta: 7	Población pediátrica: estudio de pruebas diagnósticas. Población adulta: 2 estudios de pruebas diagnósticas y 1 estudio observacional.	Población pediátrica: 4-24 horas PCR. Población adulta: 3,7 - 9 horas PCR vs. 19,2 - 120 horas hemocultivo.	Bajo	Moderado
Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1	Población pediátrica: ND Población adulta: estudio observacional	Población pediátrica: ND Población adulta: Cambios indistintamente del tiempo en pacientes con PCR+: 63,6 % (14/22) de los pacientes. Cambios en pacientes con PCR- y hemocultivo-: 26 % (13/50) (p valor: 0,004). Cambios a las <24 h en pacientes con PCR+: 27,3 % (6/22). Cambios en pacientes con PCR- y hemocultivo-: 2 % (1/50). (p valor 0,002)	Incierto	Moderado

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Número de estudios	Tipo de estudios	Resultados	Riesgo de sesgo	Nivel de confianza de los resultados
Mortalidad	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1	Población pediátrica: ND Población adulta: estudio observacional	Población pediátrica: ND Población adulta: 30,5 %	Incierto	Moderado
Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto	ND				
Morbilidad	ND				
Duración del tratamiento antimicrobiano	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1	Población pediátrica: ND Población adulta: estudio observacional	Población pediátrica: ND Población adulta: Tiempo promedio en pacientes con PCR +: 43,26 h (IQR: 23,9 – 192,0). Tiempo promedio en pacientes con PCR - y hemocultivo - : 192 h (IQR: 192,0 – 192,0) (p> 0,001).	Incierto	Moderado
Ratios de superinfección	ND				
Calidad de vida relacionada con la salud	ND				
Aspectos económicos					
Coste-utilidad	ND				
Coste-efectividad	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1	Población pediátrica: ND Población adulta: Análisis de coste-efectividad.	Población pediátrica: ND Población adulta: ICER de -7.302 \$ por muerte evitada y de -599 \$ por cambio de IAAT a AAT	Incierto	Moderado
Duración de la estancia hospitalaria	ND				
Duración de la estancia en UCI	ND				

Tabla 8. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento (Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015). ND, no disponible; NS; No significativo. (continuación)

Variable crítica	Número de estudios	Tipo de estudios	Resultados	Riesgo de sesgo	Nivel de confianza de los resultados
Coste por episodio	Población pediátrica: 0 Población adulta: 1		Población pediátrica: ND Población adulta: Hemocultivo + PCR: 6.929 \$, 7.019 \$ y 7.109 \$/ paciente para diferencias entre la AAT y la IAAT de 0, 2 y 4 días de hospitalización; Hemocultivo: 6.774 \$, 6.999 \$ y 7.223 \$/ paciente para diferencias entre la AAT y la IAAT de 0, 2 y 4 días de hospitalización.	Incierto	Moderado

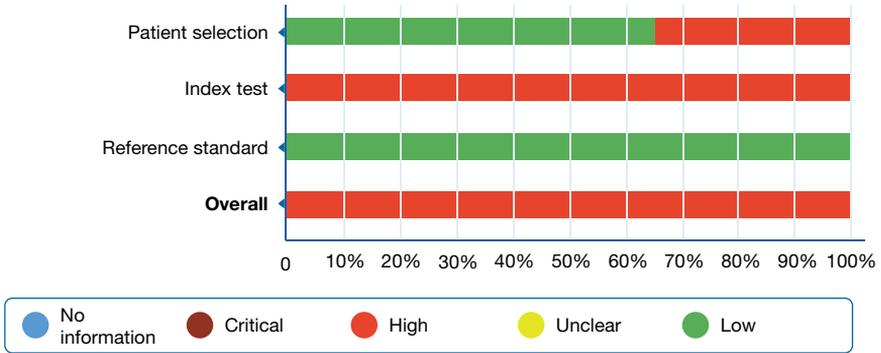
V.5 Aplicabilidad de los resultados

V.5.1 Población pediátrica

La aplicabilidad de los resultados de los estudios relativos a la población pediátrica se consideró baja. Los motivos por los cuales se hizo este juicio básicamente se reducen a tres. En primer lugar, únicamente un estudio, Esparcia, 2011 (53), fue realizado en el contexto español. Los dos restantes fueron, realizados en Suecia (51) y Japón (52). En segundo lugar, ninguno de los kits utilizados para la población pediátrica, incluyendo el estudio desarrollado en el contexto español, disponen del marcado CE. Es decir, el test diagnóstico se basaba en PCR diseñadas ad hoc para el estudio. En tercer lugar, también se considera que los resultados tienen una baja aplicabilidad debido al riesgo de sesgo de los estudios analizados que en todos los casos fue valorado mediante el QUADAS-2 como alto.

En la figura 10 se detalla la aplicabilidad de los resultados de manera gráfica de acuerdo con los dominios del QUADAS-2 para la población pediátrica.

Figura 10. Aplicabilidad de los resultados de los estudios incluidos para la población pediátrica.

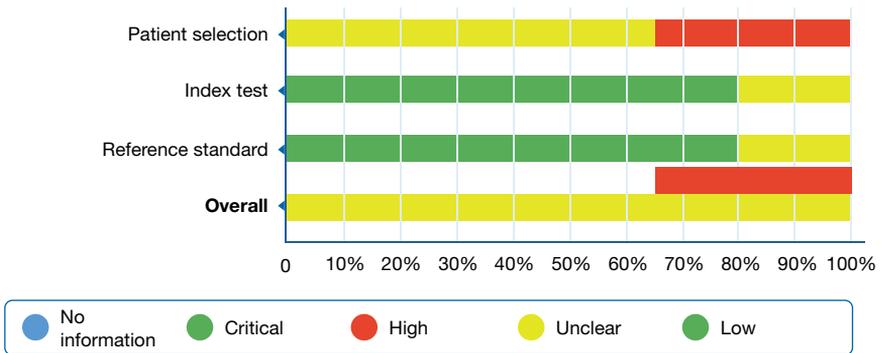


V.5.2. Población adulta

La aplicabilidad de los resultados de los estudios relativos a la población adulta se consideró entre baja e incierta. Los motivos por los cuales se hizo este juicio básicamente se reducen a tres. En primer lugar, únicamente un estudio, Carrara (65) fue realizado en el contexto español. El resto, fueron realizados en Austria (58), Alemania (60,61), Italia (64), Países Bajos (62)(63) y Suecia (59). En segundo lugar, los protocolos aplicados para la obtención y el análisis de las muestras fueron en algunos casos heterogéneos. En tercer lugar, también se considera que los resultados tienen una baja aplicabilidad debido al riesgo de sesgo de los estudios analizados que en todos los casos fue valorado mediante el QUADAS-2 como incierto.

En la figura 11 se detalla la aplicabilidad de los resultados de manera gráfica de acuerdo con los dominios del QUADAS-2 para la población adulta.

Figura 11. Aplicabilidad de los resultados de los estudios incluidos para la población adulta.



VI. Conclusiones

VI.1 Población pediátrica

La evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica, la utilidad pronóstica, la seguridad y los aspectos económicos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre (qPCR o PCR a tiempo real, PCR de amplio espectro y PCR múltiple a tiempo real o no) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica es limitada. Este hecho se acentúa al considerarse únicamente los artículos en los que se evalúan test disponibles comercialmente a día de hoy y que dispongan de marcado CE. En este sentido, únicamente se identificaron 3 estudios con diseños observacionales que cumplieran con los criterios de inclusión para esta población. Los kits PCR para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población pediátrica identificados mediante el análisis de estos estudios fueron:

1. PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación: Kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) y Kit RR039A (TaKaRa Bio Inc., Japón).
2. PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: One Step RT-PCR (Qiagen, Alemania).

Respecto a la calidad de la evidencia, los estudios analizados fueron evaluados con un riesgo de sesgo elevado, principalmente por factores relacionados con el diseño del estudio o con la interpretación de las pruebas índice o de referencia. Por este motivo, y debido también a la fecha de publicación de los estudios (>10 años), los resultados descritos anteriormente y las conclusiones que se presentan a continuación deben de considerarse con precaución.

Con relación a la utilidad diagnóstica, la utilidad pronóstica y la seguridad de estas técnicas, el presente informe concluye que:

1. Las PCR generalmente presentan menor sensibilidad que especificidad. Asimismo, tienen una sensibilidad de menor espectro a la de los hemocultivos. No obstante, este dato no puede extrapolarse al resto de estudios.
2. La principal ventaja de las PCR en comparación al hemocultivo

es la obtención de resultados en un tiempo relativamente menor, siempre y cuando exista una coordinación correcta con el laboratorio que analiza las muestras. El principal inconveniente es el riesgo de contaminación de las muestras.

3. Todos los estudios incluidos utilizaron la PCR de forma complementaria al hemocultivo y no como un método sustitutorio o alternativo. Por este motivo, y considerando los puntos anteriores, los autores de este informe consideran que las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos deberían utilizarse como un método complementario al estándar de referencia (gold standard) (hemocultivo) y no como una tecnología sustitutoria de este.

VI.2 Población adulta

La evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica, la utilidad pronóstica, la seguridad y los aspectos económicos de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre (qPCR o PCR a tiempo real, PCR de amplio espectro y PCR múltiple a tiempo real o no) para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población adulta es limitada. Este hecho se acentúa al considerarse únicamente los artículos en los que se evalúan test disponibles comercialmente a día de hoy y que dispongan de marcado CE. En este sentido, únicamente se identificaron 8 estudios con diseños observacionales y 1 evaluación económica que cumplieran con los criterios de inclusión para esta población. Los kits PCR para el diagnóstico etiológico de la sepsis en población adulta identificadas mediante el análisis de estos estudios fueron:

1. PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTest (Molzym, Alemania).
2. PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: Kit Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)
3. PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética T2 Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA).

Respecto a la calidad de la evidencia, los estudios analizados fueron evaluados mediante el QUADAS-2 con un riesgo de sesgo incierto, principalmente por factores relacionados con el diseño del estudio o con la interpretación de las pruebas índice o de referencia. Por este motivo, los resultados descritos anteriormente y las conclusiones que se presentan a continuación deben de considerarse con precaución.

Con relación a la utilidad diagnóstica, la utilidad pronóstica (efectividad), la seguridad, y los aspectos económicos de estas técnicas, el

presente informe concluye que:

1. Las PCR analizadas presentan generalmente menor sensibilidad que especificidad. Asimismo, el SepsiTest (Molzym, Alemania) y el Magicplex Sepsis Real-Time Test (Seegene, Corea del Sur), a diferencia del T2MR (T2 Biosystems, EUA), presentaron una sensibilidad y una especificidad menor en comparación al hemocultivo. Por el contrario, los valores predictivos de estos test parecen ser superiores a los del hemocultivo.
2. La principal ventaja de las PCR en comparación al hemocultivo es la obtención de resultados en un tiempo relativamente menor cuando se trabaja de forma coordinada con el laboratorio que analiza las muestras, aspecto que algunos autores asocian con la selección temprana de un tratamiento antimicrobiano adecuado y una reducción en cuanto a la duración del tratamiento.
3. El principal inconveniente es el riesgo de contaminación de las muestras, motivo por el cual algunos autores aconsejan automatizar el máximo número de actividades que se ejecutan en el proceso de análisis, así como aplicar protocolos y medidas de higiene.
4. Todos los estudios incluidos utilizaron la PCR de forma complementaria al hemocultivo y no como un método sustitutorio o alternativo. Por este motivo, y considerando los puntos anteriores, los autores de este informe consideran que las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos deberían utilizarse como un método complementario al estándar de referencia (gold standard) y no como una tecnología sustitutoria de este.

VI.3 Consideraciones sobre investigación futura

1. Se aconseja realizar estudios de pruebas diagnósticas y ECA con kits PCR diseñados específicamente para la detección de la sepsis en sangre en población infantil, ya que podrían facilitar, siempre que la evidencia lo respalde, su implementación en el SNS de manera homogénea.
2. Se recomienda que los futuros estudios enfocados a la evaluación de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos para el diagnóstico etiológico de la sepsis y el shock séptico reporten las variables de resultado de acuerdo con los estándares para la

información de pruebas de precisión o exactitud diagnóstica (83). Asimismo, más allá de las variables de resultado específicamente relacionadas con la precisión y la exactitud diagnóstica, los estudios deberían aportar resultados en cuanto al impacto de estos test en la atención sanitaria de los pacientes (p. ej., en la selección de la terapia microbiana), la calidad de vida de estos, la morbilidad y la mortalidad. Adicionalmente, también deberían reportarse resultados más exhaustivos en cuanto al impacto económico derivado de la utilización de las técnicas moleculares de amplificación de nucleótidos en sangre.

3. Adicionalmente, otras líneas de investigación futura deberían estudiar si mediante técnicas moleculares es posible diferenciar si la disfunción orgánica en una sepsis se debe a la bacteriemia/viremia o a la desregulación inmune secundaria, y cuál es el impacto de esta discriminación en la individualización del tratamiento y en los resultados de salud de los pacientes.

VII. Referencias

1. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2022;315(8):801–10.
2. Borges M, Candel F, Ferrer R, Vidal P, Zaragoza R. Código Sepsis. Documento de Consenso. 2014. 5–60 p.
3. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. Vol. 37, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2019. p. 335–40.
4. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A. Epidemiological trends of sepsis in the analysis of incidence , mortality , and associated costs in Spain. 2018;1–11.
5. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet [Internet]. 2020;395(10219):200–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
6. Vila J, Dolores M, Salavert M, Bosch J. Métodos de diagnóstico rápido en microbiología clínica : necesidades clínicas. 2017;35(1):41–6.
7. Gómez Cortés B. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría. 2017;
8. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, Rafia R, Uttley L, Stevens J, et al. Sepsis: the LightCycler SeptiFast Test MGRADE®, SeptiTest™ and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016;20(46):1–246.
9. Edmiston CE, Garcia R, Barnden M, DeBaun B, Johnson HB. Rapid diagnostics for bloodstream infections: A primer for infection preventionists. Am J Infect Control [Internet]. 2018;46(9):1060–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.02.022>
10. Garibyan L, Avashia N. Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). Eurosurveillance. 2013;18(4):1–8.
11. Renvoisé A, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V, Aubry A. Broad-range PCR : Past , present , or future of bacteriology ? Med Mal Infect [Internet]. 2013;43(8):322–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.06.003>
12. Markoulatos P, Sifakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: A practical approach. J Clin Lab Anal. 2002;16(1):47–51.
13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(8):775–87.
14. Antonucci E, Gleeson PJ, Annoni F, Agosta S, Orlando S, Taccone FS, et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. Shock. 2017;47(5):560–6.
15. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-

- Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): An analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr.* 2018;16(1):1–11.
16. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Registro de Actividad de Atención Especializada - RAE - CMBD [Internet]. 2022. Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/rae-cmbd>
 17. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, Rafia R, Uttley L, Stevens J, et al. Sepsis: the LightCycler SeptiFast Test MGRADE (R), SepsiTTest (TM) and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* (Rockv). 2016;20(46).
 18. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1).
 19. Public Health England. Investigation of blood cultures (for organisms other than *Mycobacterium* species). *Bacteriology.* 2015;9(3):1–27.
 20. Salas A, Carlos CVJ, Antón G, Martínez Q. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. *Secip - Seup* [Internet]. 2016;1–76. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/>,
 21. University of Michigan Health. Blood Culture - Test overview. 2020.
 22. Sánchez Bermejo R, Rincón Fraile B, Cortés Fadrique C, Fernández Centeno E, Peña Cueva S, De las Heras Castro EM. Blood cultures ... What they tell you and what you do. *Enferm Glob.* 2012;11(2):146–63.
 23. Ombet S, Barbé B, Affolabi D, Ronat JB, Lompo P, Lunguya O, et al. Best Practices of Blood Cultures in Low- and Middle-Income Countries. *Front Med.* 2019;6(June).
 24. Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, Blackwood B, McAuley D, Perkins GD, et al. Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review. *Health Technol Assess.* 2015;19(35):1–142.
 25. Cendejas-Bueno E, Romero-Gómez MP, Mingorance J. The challenge of molecular diagnosis of bloodstream infections. *World J Microbiol Biotechnol.* 2019;35(4):65.
 26. Panday RSN, Lammers EMJ, Alam N, Nanayakkara PWB. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: A sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASI) trial. *Crit Care.* 2019;23(1):1–9.
 27. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Front Microbiol.* 2016;7(MAY):1–13.
 28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Recomendaciones sobre guías de tratamiento antimicrobiano. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. 2017;
 29. Marco F. Métodos moleculares para el diagnóstico de septicemia. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2017;35(9):586–92.
 30. Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley I. Towards Detection Directly From Whole Blood : Current and Emerging Technologies for Rapid Diagnosis of Microbial Infections Without. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):1–26.
 31. National Center for Biotechnology Information. Polymerase Chain Reaction (PCR) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/techpcr/>
 32. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2008;101(4):437–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60323-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60323-7)
 33. Green MR, Sambrook J. Polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Protoc.* 2019;2019(6):436–56.

34. Waters D, Shapter F. The Polymerase Chain Reaction (PCR): General Methods. In: *Cereal Genomics: Methods and Protocols*. 2014. p. 97–115.
35. Grohmann L, Barbante A, Eriksson R, Gatto F, Georgiveva T, Huber I, et al. *Guidance document on multiplex real-time PCR methods*. Luxembourg; 2021.
36. Méndez-álvarez S, Pérez-roth E. La PCR múltiple en microbiología clínica. 2003;183–92.
37. Kralik P, Ricchi M. A basic guide to real time PCR in microbial diagnostics: Definitions, parameters, and everything. *Front Microbiol*. 2017;8(FEB):1–9.
38. Oksuz E, Malhan S, Unal S, Arslan H, Metan G, Kavuncubasi S, et al. *Health Technology Assessment Report on the Rapid Molecular Diagnostic Tests Used for Identifying the Causing Agent in the Blood Sample in Sepsis*. 2019.
39. Parlamento Europeo Consejo de la Unión Europea. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios. D Of la Unión Eur [Internet]. 2017;2013(2):175. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1533830965624&uri=CELEX:32017R0746%0Ahttps://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&qid=1533830965624&from=ES>
40. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. REGLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se deroga la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión [Internet]. 2017. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=es>
41. Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. [Internet]. Asociación Española de Pediatría (AEP); 2013. p. 7–680. Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
42. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado*. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006.
43. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 [Internet]. Vol. 2. 2016. Available from: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
44. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y MLT y LGM. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias.
45. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
46. Aguayo-albasini L, Vi BF. Sistema GRADE : clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. *Cirugía Española*. 2016;92(2):82–8.
47. Ciapponi A. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para reportar revisiones sistemáticas. *Evidencia, Actual en la práctica ambulatoria*. 2021;24(3):e002139.
48. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
49. Ciapponi A. QUADAS-2 : instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2 : an instrument for the evaluation of the quality of diagnostic precision studies. *Evidencia* [Internet]. 2015;22–6. Available from: <http://www.foroaps.org/files/64fe85009abba8c506e903ad190dbc17.pdf>
50. Lopez de Argumedo M, Reviriego E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. [Internet]. Vol. Report No., Ministerio de Sanidad

- y Consumo. 2006. 99 p. Available from: <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>
51. Ohlin A, Backman A, Ewald U, Schollin J, Björkqvist M. Diagnosis of neonatal sepsis by broad-range 16S real-time polymerase chain reaction. *Neonatology* [Internet]. 2012;101:241–6. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00997919/full>
 52. Fujimori M, HKNSMNKM, Shoji H. Efficacy of bacterial ribosomal {RNA}-targeted reverse transcription-quantitative {PCR} for detecting neonatal sepsis: a case control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2010;10:53. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00997910/full>
 53. Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R, et al. Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011;69(2):153–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.022>
 54. Qiagen. *QuanTect Multiplex PCR Handbook*. 2011.
 55. TaKaRa Bio Inc. Premix Ex Taq DNA polymerase for real-time PCR [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 1]. Available from: [https://www.takarabio.com/products/real-time-pcr/real-time-pcr-kits/qpcr-with-probe-detection/premix-ex-taq-dna-polymerase-\(perfect-real-time\)](https://www.takarabio.com/products/real-time-pcr/real-time-pcr-kits/qpcr-with-probe-detection/premix-ex-taq-dna-polymerase-(perfect-real-time))
 56. Takara Bio Inc. RR039Q Premix Ex Taq TM (Perfect Real Time) Product Manual. 2020;
 57. Qiagen. *QIAGEN OneStepRT-PCR Handbook*. 2012;(October):1–37.
 58. Leitner E, Kessler HH, Spindelboeck W, Hoenigl M, Putz-Bankuti C, Stadlbauer-Köllner V, et al. Comparison of two molecular assays with conventional blood culture for diagnosis of sepsis. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2013;92(3):253–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2012.12.012>
 59. Ziegler I, Fagerstro A, Stralin K, Mölling P. Evaluation of a Commercial Multiplex PCR Assay for Detection of Pathogen DNA in Blood from Patients with Suspected Sepsis. 2016;1–15.
 60. Nieman AE, Savelkoul PHM, Beishuizen A, Henrich B, Lamik B, MacKenzie CR, et al. A prospective multicenter evaluation of direct molecular detection of blood stream infection from a clinical perspective. *BMC Infect Dis*. 2016;16:314.
 61. Schreiber J, Nierhaus A, Braune SA, de Heer G, Kluge S. Comparison of three different commercial PCR assays for the detection of pathogens in critically ill sepsis patients. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin*. 2013;108(4):311–8.
 62. Loonen AJM, De Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014;9(1):1–7.
 63. Ljungström L, Enroth H, Claesson BEB, Ovemyr I, Karlsson J, Fröberg B, et al. Clinical evaluation of commercial nucleic acid amplification tests in patients with suspected sepsis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:199.
 64. Paggi R, Cenci E, Socio GV De, Belati A, Marini D, Gili A, et al. Accuracy and Impact on Patient Management of New Tools for Diagnosis of Sepsis : Experience with the T2 Magnetic Resonance Bacteria Panel. 2021;
 65. Carrara L, Navarro F, Turbau M, Seres M, Morán I, Quintana I, et al. Molecular diagnosis of bloodstream infections with a new dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR assay. *J Med Microbiol*. 2013;62(PART 11):1673–9.
 66. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Shehadeh F, Mylonakis E. Cost-effectiveness of molecular diagnostic assays for the therapy of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(5). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066245859&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0217508&partnerID=40&md5=2d2fe9283e1bbdf8aba1a0ecc463219f>

67. Stevenson M, Pandor A, James MMS, Rafia R, Uttley L, Stevens J, et al. Sepsis: The lightcycler septifast test MGRADE®, SepsiT_{est}™ and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(46).
68. Molzym. Molecular Pathogen Diagnosis. SepsiT_{est}-UMD CE IVD [Internet]. 2021. Available from: <https://www.molzym.com/clinical-diagnostics/products/pathogen-diagnosis>
69. Molzym. Broad-Range MDx - Broad-Range MDx SepsiT_{est}™ -UMD Identify. Bremen; 2015.
70. Molzym. SepsiT_{est}. Pathogen DNA Extraction and PCR Analysis. 2014. p. 1–40.
71. Seegene. Magicplex-Sepsis-Real-time-Test.pdf. 2018.
72. Seegene. Magicplex Sepsis Real-tiem Test [Internet]. 2022. Available from: https://www.seegene.com/assays/magicplex_sepsis_realtime_test#
73. T2Biosystems. T2Bacteria Panel [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 11]. Available from: <https://www.t2biosystems.com/products-technology/t2bacteria-panel/>
74. Tissari P, Mero S, Savolainen L, Tarkka L. The Mobidiag Prove-it sepsis PCR and microarray platform: A 2-centre study designed to validate a system for speciating blood culture bacterial isolates within 3 hours. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009;15(S4):S532–3. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=70071826>
75. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018;24(9):944–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.007>
76. Bloos F, Sachse S, Kortgen A, Pletz MW, Lehmann M, Straube E, et al. Evaluation of a Polymerase Chain Reaction Assay for Pathogen Detection in Septic Patients under Routine Condition: An Observational Study. *PLoS One*. 2012;7(9):1–8.
77. D’Onofrio V, Salimans L, Bedenić B, Cartuyvels R, Barišić I, Gyssens IC. The clinical impact of rapid molecular microbiological diagnostics for pathogen and resistance gene identification in patients with sepsis: A systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):1–10.
78. Özenci V, Patel R, Ullberg M, Strålin K. Demise of Polymerase Chain Reaction/ Electrospray Ionization-Mass Spectrometry as an Infectious Diseases Diagnostic Tool. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):452–5.
79. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021.
80. Liu CL, Ai HW, Wang WP, Chen L, Hu HB, Ye T, et al. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. *Arch Pediatr*. 2014;21(2):162–9.
81. Bhat BV, Prasad, P, Ravi Kumar, VB, Harish, BN, Krishnakumari, K, Rekha, A, Manjunath, G, Adhisivam, B, Shruthi B. Syndrome Evaluation System (SES) versus Blood Culture (BACTEC) in the Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis—A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2016;83(5):370–9. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01153481/full>
82. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, Rafia R, Uttley L, Stevens J, et al. Sepsis: the LightCycler SeptiFast Test MGRADE (R), SepsiT_{est} (TM) and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2016;20(46):1–246. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84976634202&doi=10.3310%2Fhta20460&partnerID=40&md5=b6b6c4fea9c8060184eae4d4dc95e0a0>

83. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015 – An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. 2015;1–5.
84. Ohlin A, Bäckman A, Ewald U, Schollin J, Björkqvist M. Diagnosis of neonatal sepsis by broad-range 16S real-time polymerase chain reaction. *Neonatology*. 2012;101(4):241–6.
85. Fujimori M, Hisata, K, Nagata, S, Matsunaga, N, Komatsu, M, Shoji H. Efficacy of bacterial ribosomal RNA-targeted reverse transcription-quantitative PCR for detecting neonatal sepsis: a case control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2010;10:53. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00997910/full>
86. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Shehadeh F, Mylonakis E. Cost-effectiveness of molecular diagnostic assays for the therapy of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *PLoS One*. 2019;14(5).

VIII. Anexos

ANEXO 1. Priorización de variables de resultado

A1.1. Metodología

Proceso de identificación y selección de potenciales variables de resultado

Durante el mes de abril del 2020, se ejecutó una búsqueda exploratoria en las bases de datos PubMed (últimos 10 años) y la de la iniciativa Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) por parte de un documentalista (TP) para identificar variables de resultado relevantes a partir de informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), GPC, ensayos clínicos, estudios observacionales comparativos, RS y metaanálisis.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda exploratoria utilizada para la elaboración de esta lista preliminar de variables de resultado, fue la siguiente:

Tabla 9. Palabras clave y estrategia de búsqueda en PubMed para la detección de variables de resultado relevantes

Palabras clave y estrategia de búsqueda en PubMed
#1 "Sepsis"[Mesh] OR septic*[title] OR "bloodstream infection"[Tiab] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh] OR "blood culture"[Tiab] OR ("Shock, Septic/blood"[Mesh] OR "Shock, Septic/diagnosis"[Mesh]) OR "bacteremia"[Tiab] OR "fungemia"[Tiab] OR "bloodstream bacteria"[Tiab] OR "candidemia"[Tiab]
#2 "diagnosis"[Tiab] OR ("rapid"[Tiab] OR "molecular"[Tiab] OR "early"[Tiab]) AND "diagnosis"[Tiab] OR ("bacteria identification"[Tiab] OR "identification"[Tiab])
#3 "Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "nucleotide amplification"[Tiab] OR Real-Time Polymerase Chain Reaction[Mesh] OR (("real time"[title] OR rapid[title] OR quantitative[title]) AND (PCR*[title] OR polymeras*[title] OR qPCR[title]))
#4 #1 AND #2 AND #3
#5 "systematic review"[title] OR (systematic[title] AND review[title]) OR systematic[sb] OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR "systematic review"[pt] OR Metaanal*[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt]
#6 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[title] OR trial*[title]
#7 comparative study[pt] OR (comparative[Tiab] AND study[Tiab]) or comparison[title]

Tabla 9. Palabras clave y estrategia de búsqueda en PubMed para la detección de variables de resultado relevantes (continuación)

Palabras clave y estrategia de búsqueda en PubMed

#8 “costs and cost analysis”[MeSH] OR “cost-benefit analysis”[MeSH] OR “cost allocation”[MeSH] OR “cost control”[MeSH] OR “cost of illness”[MeSH] OR “cost savings”[MeSH] OR “cost sharing”[MeSH] OR cost[title] OR costs[title] OR “cost-effectiveness”[Tiab] OR “cost-utility”[Tiab]

#9 “evaluation”[Tiab] OR “assessment”[Tiab] OR “health technology assessment”[Tiab] OR (“health”[Tiab] AND “assessment”[Tiab]) OR (“technology”[Tiab] AND “assessment”[Tiab]) OR “health technology assessment”[pt] OR “assessment”[pt]

#10 “guideline”[Tiab] OR “guideline”[pt] “clinical practice guidelines”[Tiab] OR (“clinical”[Tiab] AND “practice”[Tiab] AND “guideline”[Tiab]) OR “clinical guideline”[Tiab] OR “clinical guide”[Tiab]

Fecha de búsqueda: 18/04/2020

Límite temporal: 10 años

#11 #4 AND 5 (14 resultados)

#12 #4 AND 6 (18 resultados)

#13 #4 AND 7 (124 resultados)

#14 #4 AND 8 (20 resultados)

#15 #4 AND 9 (127 resultados)

#16 #4 AND #5 AND #10 (19 resultados)

Selección de grupos de interés

Grupo de pacientes

Se contactó con la European Patient’s Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) y con la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) para identificar representantes de los distintos grupos de pacientes con el objetivo de que participaran en el proceso de priorización de variables de resultado. No obstante, no se consiguió recibir el contacto de ningún paciente, paciente experto o representante de pacientes que pudiera realizar dicho cometido.

Grupo de profesionales

Se contactó con distintos profesionales sanitarios mediante la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el Grupo de Trabajo Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (SEIMC), el Grupo de Enfermedades Infecciosas de la SEMG, y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) para identificar los expertos clínicos que finalmente participaron en el proceso de priorización de variables (véase apartado de información preliminar).

Priorización de las variables de resultado

Finalmente, en el proceso de priorización de variables de resultado participaron 8 profesionales clínicos seleccionados, basándose en su

experiencia en el campo específico en el que se centra el informe y sin conflictos de interés de acuerdo con los datos reportados por ellos mismos, previamente a su participación, mediante el documento de declaración de intereses y confidencialidad de AQuAS. De manera específica, con lo que respecta al perfil clínico de estos/as profesionales, cabe destacar que todos/as eran médicos, especialistas en infecciones y microbiología, de los cuales 3 eran especialistas en población pediátrica, 2 eran miembros de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y 1 pertenecía al Grupo de trabajo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (SEIMC). Por otro lado, de los 8 profesionales clínicos, 4 desarrollaban su actividad profesional principal en Barcelona, 1 en Almería, 1 en Murcia, 1 en Valencia y 1 en Santiago de Compostela.

Para llevar a cabo la tarea de priorización, se envió a todos los expertos clínicos de manera individual y a través de correo electrónico la lista preliminar de variables de resultado (n=24) que fueron identificadas mediante la búsqueda exploratoria, junto con instrucciones detalladas para realizar la tarea en cuestión. Específicamente, los profesionales podían puntuar cada variable de resultado entre el 1 y el 9, según consideraran que la variable de resultado era poco importante para la toma de decisiones (puntuaciones 1-3), importante pero no crítica (4-6) o crítica para la toma de decisiones (7-9). Además, se dejó un espacio en el formulario donde los profesionales de la salud podían incluir nuevas variables de resultado que consideraran de interés. Se calculó la media de las puntuaciones de los ocho profesionales clínicos para todas las variables (36 iniciales).

En este sentido, se informó a los participantes que únicamente se considerarán para la elaboración del informe aquellas variables de resultado que obtuvieran una media que se incluyese entre 7-9 puntos, es decir, las consideradas como “críticas” para la toma de decisiones.

A1.2. Resultados

A partir de la búsqueda ejecutada en PubMed y en la base de datos de la iniciativa Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) se identificaron y listaron 36 variables de resultado agrupadas en 4 dominios distintos: a) Utilidad diagnóstica (n = 10); b) Seguridad (n=4); c) Utilidad pronóstica (efectividad) (n=13); Aspectos económicos (n=9).

Todas las variables de resultado incluidas en la lista preliminar fueron consideradas importantes para la toma de decisiones, pues obtuvieron una puntuación media mayor o igual a 4 (Tabla 10). En concreto, 24 fueron puntuadas como críticas para la toma de decisiones (8,1 de puntuación media), 11 como importantes, pero no críticas (6,4 de puntuación media).

A continuación, se detallan las variables de resultado priorizadas (puntuación media \pm desviación estándar) para cada dimensión:

- Utilidad diagnóstica de la tecnología (n=9): falsos positivos ($8,7 \pm 0,6$), falsos negativos ($8,7 \pm 0,6$), límite de detección (9 ± 0), sensibilidad ($8,9 \pm 0,4$), especificidad ($8,6 \pm 0,5$), precisión en la identificación del agente etiológico ($8,5 \pm 0,9$), valores predictivos ($8,3 \pm 1,4$), cocientes de probabilidad ($7,6 \pm 1,7$) y odds ratio diagnóstica ($7,4 \pm 1,7$).
- Utilidad pronóstica de la tecnología (n=8): tiempo hasta el resultado ($8,5 \pm 0,5$), cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano ($8,3 \pm 1,2$), mortalidad ($8,3 \pm 1$), tiempo hasta el inicio del tratamiento correcto ($8,1 \pm 1,1$), ratios de infección resistente ($7,9 \pm 1$), morbilidad ($7,6 \pm 1,1$), duración del tratamiento antimicrobiano ($7,5 \pm 1,1$), ratios de superinfección ($7 \pm 0,9$) y calidad de vida relacionada con la salud ($7 \pm 0,9$).
- Seguridad (n=3): efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro ($8,3 \pm 1$), riesgo de contaminación de la muestra ($7,7 \pm 1,2$) y tasa de fallo de la prueba ($7,4 \pm 1,2$).
- Aspectos económicos (n=5): coste-utilidad ($8,5 \pm 0,5$), coste-efectividad ($8,4 \pm 0,5$), duración de la estancia hospitalaria ($8,1 \pm 0,4$), duración de la estancia en UCI ($8 \pm 0,5$) y coste por episodio ($7,6 \pm 0,9$).

Tabla 10. Puntuaciones medias y DS obtenidas en el ejercicio de priorización de variables de resultado realizado por un grupo de 8 profesionales clínicos expertos en la materia objeto de estudio.

VARIABLES DE RESULTADO	Media	DS
Utilidad diagnóstica		
Falsos positivos (fiabilidad)	8,7	0,6
Falsos negativos (fiabilidad)	8,7	0,6
Límite de detección* (rendimiento clínico)	9	0,0
Sensibilidad (validez)	8,9	0,4
Especificidad (validez)	8,6	0,5
Precisión en la identificación del agente etiológico (validez)	8,5	0,9
Tiempo hasta el resultado	8,5	0,5
Valores predictivos positivos y negativos (validez)	8,3	1,4
Cocientes de probabilidad (rendimiento clínico)	7,6	1,7
Odds ratio diagnóstica (rendimiento clínico)	7,4	1,7
Utilidad diagnóstica		
Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	8,3	1,2
Mortalidad	8,3	1

Tabla 10. Puntuaciones medias y DS obtenidas en el ejercicio de priorización de variables de resultado realizado por un grupo de 8 profesionales clínicos expertos en la materia objeto de estudio. (continuación)

VARIABLES DE RESULTADO	Media	DS
Utilidad diagnóstica		
Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto	8,1	1,1
Ratios de infección resistente	7,9	1
Morbilidad	7,6	1,1
Duración del tratamiento antimicrobiano	7,5	1,1
Ratios de superinfección	7	0,9
Calidad de vida relacionada con la salud	7	0,9
Cambios en la gravedad de la enfermedad a lo largo del tiempo	6,4	2,3
Número de pruebas innecesarias realizadas	6,4	1,1
Número de calibraciones requeridas	6	0,8
Ratios de readmisión	6	1,1
Número de etapas del ciclo diagnóstico	5,4	2,9
Seguridad		
Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	8,3	1
Riesgo de contaminación de la muestra	7,7	1,2
Tasas de fallo de la prueba (debido al control interno, reactivos, etc.)	7,3	1,2
Seguridad en el manejo de la muestra	6,9	2,7
Aspectos económicos y relacionados		
Coste-utilidad	8,5	0,5
Coste-efectividad	8,4	0,5
Duración de la estancia hospitalaria	8,1	0,4
Duración de la estancia en UCI	8	0,5
Coste por episodio	7,6	0,9
Coste fijo de mantenimiento y control de calidad	6,5	1,7
Coste de materiales y consumibles	6,4	1
Coste en recursos humanos y formación	6,3	1,7
Coste capital inicial	6	1,9

En verde: variables consideradas críticas para la toma de decisiones (puntuaciones 7-9). En amarillo: variables consideradas importantes, pero no críticas para la toma de decisiones.

* variable/s adicional/es reportadas por los profesionales.

Adicionalmente, cabe señalar que a pesar de que se priorizó la variable “ratios de infección resistente” esta fue reconsiderada y excluida durante el desarrollo del informe debido a que de acuerdo con los expertos consultados, este aspecto lo determina un antibiograma y no un NAAT o PCR.

ANEXO 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Tabla 11. Estrategias de búsqueda original (febrero 2021)

Bases de datos y fecha de búsqueda	Términos de búsqueda
PubMed/ MEDLINE Límite temporal: 2010 – Febrero del 2021	<p>#1 ((“molecul*”[Title] AND (“diagnos*”[Title] OR “detec*”[Title] OR “identif*”[Title/Abstract] OR “test*”[Title] OR “assay*”[Title])) OR “molecular diagnostic techniques”[MeSH Terms] AND (“nucleic acid amplification techniques”[MeSH Terms] OR “amplif*”[Title/Abstract]))</p> <p>#2 “Polymerase Chain Reaction”[MeSH Terms] OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction”[MeSH Terms] OR “Polymerase Chain Reaction”[Title/Abstract] OR “PCR”[Title/Abstract] OR (“real time”[Title] OR “rapid”[Title] OR “quantitative”[Title] OR “multiplex”[Title/Abstract] OR “Multiplex Polymerase Chain Reaction”[MeSH Terms] OR “broad-range”[Title/Abstract]) AND (“PCR”[Title] OR “polymeras*”[Title] OR “qPCR”[Title]))</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 Animals [mh] NOT humans [mh]</p> <p>#5 #3 NOT #4</p> <p>#6 (“Sepsis”[MeSH Terms] OR “Sepsis”[Title] OR “septic”[Title] OR “septicem*”[Title/Abstract] OR (“Blood”[Title] OR “bloodstream”[Title]) AND (“infect*”[Title] OR “microbi*”[Title] OR “pathogen”[Title] OR “poison”[Title] OR “antimicrob*”[Title])) OR (“bloodstream infection”[Title/Abstract] OR “Neonatal Sepsis”[MeSH Terms] OR “blood culture”[Title/Abstract] OR “shock, septic”[MeSH Terms] OR “bacteremia”[Title/Abstract] OR “fungemia”[Title/Abstract] OR “bloodstream bacteria”[Title/Abstract] OR “candidemia”[Title/Abstract] OR “Systemic Inflammatory Response Syndrome”[MeSH Terms] OR “Systemic Inflammatory Response Syndrome”[Title/Abstract] OR (“SIRS”[Title] AND “infect*”[All Fields]))</p> <p>#7 #5 AND #6</p> <p>#8 ((systematic[title] AND (review*[title] OR overview*[title])) OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR Systematic[sb] OR “systematic review”[pt] OR Metaanal[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt] OR (“CADTH Technol Overv”[Journal] OR “Ont Health Technol Assess Ser”[Journal] OR “Health Technol Assess”[Journal] OR “Issues Emerg Health Technol”[Journal])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[title] OR trial*[title] OR “clinical trial”[tiab] OR multicenter study[pt] OR Random Allocation[Mesh] OR Double Blind Method[Mesh] OR Single Blind Method[Mesh] OR (double[title] AND blind[title]) OR Clinical Trials as Topic[Mesh] OR random*[Title] OR trial*[Title] OR “clinical trial”[Title/Abstract]))</p> <p>#9 #5 AND #8</p> <p>#10 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[title] OR trial*[title] OR multicenter study[pt] OR Random Allocation[Mesh] OR Double Blind Method[Mesh] OR Single Blind Method[Mesh] OR (double[title] AND blind[title])</p> <p>#11 costs and cost analysis[Mesh] OR “cost-benefit analysis”[Mesh] OR “cost allocation”[Mesh] OR “cost control”[Mesh] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[title] OR economics[sh]</p>

Tabla 11. Estrategias de búsqueda original (febrero 2021) (continuación)

Bases de datos y fecha de búsqueda	Términos de búsqueda
PubMed/ MEDLINE	#12 #5 AND #11
Límite temporal: 2010 – Febrero del 2021	#13 ((Patient*[title] OR consumer*[title] OR citizen*[title] OR user*[title]) AND (preferen*[title] OR particip*[title] OR satisf*[title] OR accepta*[title] OR percep*[title] OR expectation*[title] OR attitude*[title] OR knowledge[title] OR decision*[title] OR "point of view"[title] OR value*[title] OR role[title] OR experience*[title] OR background*[title] OR behav*[title] OR barrier*[title] OR facilitator*[title] OR choice*[title] OR perspective*[title])) OR Patient Satisfaction[Mesh] OR "Patient Preference"[Mesh] OR "Attitude to Health" [Mesh] OR "Patient Reported Outcome Measures"[Mesh] OR "Patient Reported Experience Measure**"[tiab] OR PREMs[title] OR "patient reported experience measure**"[tiab])
	#14 #5 AND #13
Biblioteca Cochrane – Registro Central de Ensayos Controlados	#1 (molecul* NEAR/2 (diagnos* OR detec* OR identif* OR test* OR assay*)) OR TEMA (molecular NEAR/2 diagnostic NEAR/2 techn*) AND ((nucle* NEAR/2 acid NEAR/2 amplif* OR amplif*) OR TEMA ((Polymerase NEAR/2 Chain NEAR/2 React*) OR PCR OR RT-PCR OR qPCR) AND ("real time" OR rapid OR quick OR quantitative OR multiplex OR "broad-range"))
Límite temporal: 2010 – Febrero del 2021	#2 (Sepsis OR Septic OR Septicem*) OR ((Blood OR Bloodstream* OR SIRS) NEAR/2 (infect* OR microbi* OR pathogen* OR poison* OR antimicrob* OR bacter* OR fung* OR candidem*)) OR (Systemic NEAR/2 Inflammator* NEAR/2 Response NEAR/2 Syndrome)
	#8 ((systematic[title] AND (review*[title] OR overview*[title])) OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR Systematic[sb] OR "systematic review"[pt] OR Metaanal*[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt] OR ("CADTH Technol Overv"[Journal] OR "Ont Health Technol Assess Ser"[Journal] OR "Health Technol Assess"[Journal] OR "Issues Emerg Health Technol"[Journal])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[title] OR trial*[title] OR "clinical trial**"[tiab] OR multicenter study[pt] OR Random Allocation[Mesh] OR Double Blind Method[Mesh] OR Single Blind Method[Mesh] OR (double[title] AND blind[title]) OR Clinical Trials as Topic[Mesh] OR random*[Title] OR trial*[Title] OR "clinical trial**"[Title/Abstract])
	#3 #1 AND #2
Web of Science via plataforma FECYT	#1 TEMA (molecul* NEAR/2 (diagnos* OR detec* OR identif* OR test* OR assay*)) OR TEMA (molecular NEAR/2 diagnostic NEAR/2 techn*) AND ((nucle* NEAR/2 acid NEAR/2 amplif* OR amplif*) OR TEMA ((Polymerase NEAR/2 Chain NEAR/2 React*) OR PCR OR RT-PCR OR qPCR) AND ("real time" OR rapid OR quick OR quantitative OR multiplex OR "broad-range"))
Límite temporal: 2010 – Febrero del 2021	#3 #1 AND #2
	#4 TÍTULO: ((systematic AND (review* OR overview*)) OR metaanaly* OR meta-analy*)
	#5 #3 AND #4
	#6 TÍTULO=(trial* OR random* OR (double NEAR/2 blind) OR (single NEAR/2 blind)
	#7 #3 AND #6
	#8 TÍTULO: (cost OR costs OR econom* OR expenditur* OR pharmacoekonom* OR reimburs* OR finan* OR funding OR price* OR pricing OR budget*)

Tabla 11. Estrategias de búsqueda original (febrero 2021) (continuación)

Bases de datos y fecha de búsqueda	Términos de búsqueda
Web of Science via plataforma FECYT	#9 #3 AND #8
Límite temporal: 2010 – Febrero del 2021	#10 TÍTULO: ((patient* OR consumer* OR citizen* OR user*) NEAR/3 (preferen* OR particip* OR satis* OR accepta* OR percep* OR expectation* OR attitude* OR knowledge OR decision* OR "point of view" OR value* OR role OR experience* OR background* OR behav* OR barrier* OR facilitator* OR choice* OR perspective*))
	#11 #3 AND #10
SCOPUS	#1 TITLE ABSTRACT KEYWORDS (molecul* W/2 (diagnos* OR detec* OR identif* OR test* OR assay*)) OR TITLE ABSTRACT KEYWORDS (molecular W/2 diagnostic W/2 techn*) AND ((nucle* W/2 acid W/2 amplif*) OR amplif*) OR TITLE ABSTRACT KEYWORDS ((Polymerase W/2 Chain W/2 React*) OR PCR OR RT-PCR OR qPCR) AND ("real time" OR rapid OR quick OR quantitative OR multiplex OR "broad-range")
Límite temporal: 2010 – Febrero del 2021	#2 TITLE ABSTRACT KEYWORDS (Sepsis OR Septic OR Septicem*) OR ((Blood OR Bloodstream* OR SIRS) W/2 (infect* OR microbi* OR pathogen* OR poison* OR antimicrob* OR bacter* OR fung* OR candidem*)) OR (Systemic W/2 Inflammator* W/2 Response W/2 Syndrome)
	#3 #1 AND #3
	#4 TITLE ((systematic AND (review* OR overview*)) OR metaanaly* OR meta-analy*)
	#5 #3 AND #4
	#6 TITLE (trial* OR random* OR (double W/2 blind) OR (single W/2 blind))
	#7 #3 AND #6
	#8 TITLE (cost OR costs OR econom* OR expenditur* OR pharmacoconom* OR reimburs* OR finan* OR funding OR price* OR pricing OR budget*)
	#9 #3 AND #8
	#10 TITLE ((patient* OR consumer* OR citizen* OR user*) W/3 (preferen* OR particip* OR satis* OR accepta* OR percep* OR expectation* OR attitude* OR knowledge OR decision* OR "point of view" OR value* OR role OR experience* OR background* OR behav* OR barrier* OR facilitator* OR choice* OR perspective*))
	#11 #3 AND #10

Tabla 12. Estrategia de búsqueda actualizada (julio 2022)

Bases de datos y fecha de búsqueda	Términos de búsqueda
<p>PubMed/ MEDLINE</p> <p>Límite temporal: 2010</p>	<p>(((((("molecul*" [Title] AND ("diagnos*" [Title] OR "detec*" [Title] OR "identif*" [Title/Abstract] OR "test*" [Title] OR "assay*" [Title])) OR "molecular diagnostic techniques" [MeSH Terms] AND ("nucleic acid amplification techniques" [MeSH Terms] OR "amplif*" [Title/Abstract]) OR ("Polymerase Chain Reaction" [MeSH Terms] OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction" [MeSH Terms] OR "Polymerase Chain Reaction" [Title/Abstract] OR "PCR" [Title/Abstract] OR ("real time" [Title] OR "rapid" [Title] OR "quantitative" [Title] OR "multiplex" [Title/Abstract] OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" [MeSH Terms] OR "broad-range" [Title/Abstract]) AND ("PCR" [Title] OR "polimeras*" [Title] OR "qPCR" [Title]))) NOT (Animals [mh] NOT humans [mh])) AND (("Sepsis" [MeSH Terms] OR "Sepsis" [Title] OR "septic" [Title] OR "septicem*" [Title/Abstract] OR ("Blood" [Title] OR "bloodstream*" [Title]) AND ("infect*" [Title] OR "microbi*" [Title] OR "pathogen*" [Title] OR "poison*" [Title] OR "antimicrob*" [Title])) OR ("bloodstream infection*" [Title/Abstract] OR "Neonatal Sepsis" [MeSH Terms] OR "blood culture" [Title/Abstract] OR "shock, septic" [MeSH Terms] OR "bacteremia" [Title/Abstract] OR "fungemia" [Title/Abstract] OR "bloodstream bacteria" [Title/Abstract] OR "candidemia" [Title/Abstract] OR "Systemic Inflammatory Response Syndrome" [MeSH Terms] OR "Systemic Inflammatory Response Syndrome" [Title/Abstract] OR ("SIRS" [Title] AND "infect*" [All Fields]))) AND ((((systematic [title] AND (review* [title] OR overview* [title])) OR Cochrane Database Syst Rev [ta] OR Systematic [sb] OR "systematic review" [pt] OR Metaanal* [title] OR meta-analysis [title] OR Meta-Analysis [pt] OR ("CADTH Technol Overv" [Journal] OR "Ont Health Technol Assess Ser" [Journal] OR "Health Technol Assess" [Journal] OR "Issues Emerg Health Technol" [Journal])) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR clinical trial [pt] OR random* [title] OR trial* [title] OR "clinical trial*" [tiab] OR multicenter study [pt] OR Random Allocation [Mesh] OR Double Blind Method [Mesh] OR Single Blind Method [Mesh] OR (double [title] AND blind [title]) OR Clinical Trials as Topic [Mesh] OR random* [Title] OR trial* [Title] OR "clinical trial*" [Title/Abstract]) OR (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR clinical trial [pt] OR random* [title] OR trial* [title] OR multicenter study [pt] OR Random Allocation [Mesh] OR Double Blind Method [Mesh] OR Single Blind Method [Mesh] OR (double [title] AND blind [title])) OR (costs and cost analysis [Mesh] OR "cost-benefit analysis" [Mesh] OR "cost allocation" [Mesh] OR "cost control" [Mesh] OR cost [ti] OR costs [ti] OR econom* [title] OR economics [sh]) OR ((Patient* [title] OR consumer* [title] OR citizen* [title] OR user* [title] AND (preferen* [title] OR particip* [title] OR satisf* [title] OR accepta* [title] OR percep* [title] OR expectation* [title] OR attitude* [title] OR knowledge [title] OR decision* [title] OR "point of view" [title] OR value* [title] OR role [title] OR experience* [title] OR background* [title] OR behav* [title] OR barrier* [title] OR facilitator* [title] OR choice* [title] OR perspective* [title])) OR Patient Satisfaction [Mesh] OR "Patient Preference" [Mesh] OR "Attitude to Health" [Mesh] OR "Patient Reported Outcome Measures" [Mesh] OR "Patient Reported Experience Measure*" [tiab] OR PREMs [title] OR "patient reported experience measure*" [tiab]))</p>
<p>Biblioteca Cochrane – Registro Central de Ensayos Controlados</p> <p>Límite temporal: 2010</p>	<p>((molecul* NEAR/2 (diagnos* OR detec* OR identif* OR test* OR assay*)) OR (molecular NEAR/2 diagnostic NEAR/2 techn*) AND ((nucle* NEAR/2 acid NEAR/2 amplif*) OR amplif*) OR ((Polymerase NEAR/2 Chain NEAR/2 React*) OR PCR OR RT-PCR OR qPCR) AND ("real time" OR rapid OR quick OR quantitative OR multiplex OR "broad-range")):ti,ab,kw</p> <p>((Sepsis OR Septic OR Septicem*) OR ((Blood OR Bloodstream* OR SIRS) NEAR/2 (infect* OR microbi* OR pathogen* OR poison* OR antimicrob* OR bacter* OR fung* OR candidem*)) OR (Systemic NEAR/2 Inflammator* NEAR/2 Response NEAR/2 Syndrome)):ti,ab,kw</p>

Tabla 12. Estrategia de búsqueda actualizada (julio 2022) (continuación)

Bases de datos y fecha de búsqueda	Términos de búsqueda
<p>Web of Science via plataforma FECYT</p> <p>Límite temporal: 2010</p>	<p>TS=((molecul* NEAR/2 (diagnos* OR detec* OR identif* OR test* OR assay*)) OR (molecular NEAR/2 diagnostic NEAR/2 techni*) AND ((nucle* NEAR/2 acid NEAR/2 amplif*) OR amplif*) OR ((Polymerase NEAR/2 Chain NEAR/2 React*) OR PCR OR RT-PCR OR qPCR) AND ("real time" OR rapid OR quick OR quantitative OR multiplex OR "broad-range"))</p> <p>TS=((Sepsis OR Septic OR Septicem*) OR ((Blood OR Bloodstream* OR SIRS) NEAR/2 (infect* OR microbi* OR pathogen* OR poison* OR antimicrob* OR bacter* OR fung* OR candidem*)) OR (Systemic NEAR/2 Inflammator* NEAR/2 Response NEAR/2 Syndrome))</p> <p>TI=((systematic AND (review* OR overview*)) OR metaanaly* OR meta-analy*)</p> <p>TI=(trial* OR random* OR (double NEAR/2 blind) OR (single NEAR/2 blind))</p> <p>TI=(cost OR costs OR econom* OR expensur* OR pharmacoconom* OR reimburs* OR finan* OR funding OR price* OR pricing OR budget*)</p> <p>TI=((patient* OR consumer* OR citizen* OR user*) NEAR/3 (preferen* OR particip* OR satisf* OR accepta* OR percep* OR expectation* OR attitude* OR knowledge OR decision* OR "point of view" OR value* OR role OR experience* OR background* OR behav* OR barrier* OR facilitator* OR choice* OR perspective*))</p> <p>#3 OR #4 OR #5 OR #6</p> <p>#7 AND #2 AND #1</p> <p>PY=(2010-2022)</p> <p>#8 AND #9</p>
<p>SCOPUS</p> <p>Límite temporal: 2010</p>	<p>((TITLE(((systematic AND (review* OR overview*)) OR metaanaly* OR meta-analy*))) OR (TITLE(trial* OR random* OR (double W/2 blind) OR (single W/2 blind))) OR (TITLE((cost OR costs OR econom* OR expensur* OR pharmacoconom* OR reimburs* OR finan* OR funding OR price* OR pricing OR budget*))) OR (TITLE(((patient* OR consumer* OR citizen* OR user*) W/3 (preferen* OR particip* OR satisf* OR accepta* OR percep* OR expectation* OR attitude* OR knowledge OR decision* OR "point of view" OR value* OR role OR experience* OR background* OR behav* OR barrier* OR facilitator* OR choice* OR perspective*)))))) AND (TITLE-ABS-KEY((Sepsis OR Septic OR Septicem*) OR ((Blood OR Bloodstream* OR SIRS) W/2 (infect* OR microbi* OR pathogen* OR poison* OR antimicrob* OR bacter* OR fung* OR candidem*)) OR (Systemic W/2 Inflammator* W/2 Response W/2 Syndrome))) AND (TITLE-ABS-KEY((molecul* W/2 (diagnos* OR detec* OR identif* OR test* OR assay*)) OR (molecular W/2 diagnostic W/2 techni*) AND ((nucle* W/2 acid W/2 amplif*) OR amplif*) OR ((Polymerase W/2 Chain W/2 React*) OR PCR OR RT-PCR OR qPCR) AND ("real time" OR rapid OR quick OR quantitative OR multiplex OR "broad-range")))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2010))</p>

ANEXO 3. Listado de estudios excluidos según motivo de exclusión fase texto completo

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72)

Referencia	Motivo principal de exclusión
1. Alvarez J, Mar J, Varela-Ledo E, Garea M, Matinez-Lamas L, Rodriguez J, et al. Cost analysis of real-time polymerase chain reaction microbiological diagnosis in patients with septic shock. <i>Anaesth Intensive Care</i> [Internet]. 2012;40(6):958–63. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84871867383&doi=10.1177%2F0310057x1204000606&partnerID=40&md5=fb094c6a9d773dbf8be745a83d7b1187	Kit no disponible comercialmente
2. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR Diagnosis of Invasive Candidiasis: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Microbiol</i> . 2011;49(2):665–70.	Diseño
3. Avolio M, Diamante P, Modolo ML, De Rosa R, Stano P, Camporese A. Direct molecular detection of pathogens in blood as specific rule-in diagnostic biomarker in patients with presumed sepsis: our experience on a heterogeneous cohort of patients with signs of infective systemic inflammatory response syndrome. <i>Shock</i> . 2014;42(2):86–92.	Kit no disponible comercialmente
4. Azzari C, Canessa C, Lippi F, Moriando M, Indolfi G, Nieddu F, et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. <i>Vaccine</i> . 2014;32(10):1187–91.	Comparador
5. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat J-M, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> /S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. <i>Clin Infect Dis</i> . 2010;51(9):1074–80.	Población
6. Bhat BV, Prasad, P, Ravi Kumar, VB, Harish, BN, Krishnakumari, K, Rekha, A, Manjunath, G, Adhisivam, B, Shruthi B, Bhat BV, Prasad P, Ravi Kumar VB, Harish BN, et al. Syndrome Evaluation System (SES) versus Blood Culture (BACTEC) in the Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis—A Randomized Controlled Trial. <i>Indian J Pediatr</i> [Internet]. 2016 May;83(5):370–9. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01153481/full	Kit no disponible comercialmente
7. Bhat V, Prasad, P, Ravi Kumar, BV, Harish, BN, Adishivam, B, Shruti B. Impact of syndrome evaluation system (SES) on outcomes of neonatal sepsis-a randomized-controlled trial. <i>Indian J Crit care Med</i> [Internet]. 2015;19(13):S4-. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01654946/full	Diseño
8. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3-β-D-glucan, Aspergillus PCR, multifungal DNA-microarray, and Aspergillus azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2016;22(10):862–8.	Población
9. Boch T, Spiess B, Heinz W, Cornely OA, Schwerdtfeger R, Hahn J, et al. Aspergillus specific nested PCR from the site of infection is superior to testing concurrent blood samples in immunocompromised patients with suspected invasive aspergillosis. <i>Mycoses</i> . 2019;62(11):1035–42.	Intervención
10. Bravo D, Blanquer J, Tormo M, Aguilar G, Borrás R, Solano C, et al. Diagnostic accuracy and potential clinical value of the LightCycler SeptiFast assay in the management of bloodstream infections occurring in neutropenic and critically ill patients. <i>Int J Infect Dis</i> . 2011;15(5):e326–331.	Población
11. Brenner T, Decker SO, Grumaz S, Stevens P, Bruckner T, Schmoch T, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSIS-Trial) Study protocol of a prospective, observational, noninterventional, multicenter, clinical trial. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2018;97(6).	Diseño
12. Brown J, Paladino JA. Impact of rapid methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> polymerase chain reaction testing on mortality and cost-effectiveness in hospitalized patients with bacteraemia: a decision model. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(7):567–75.	Diseño

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72). (continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
13. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of practices to increase timeliness of providing targeted therapy for inpatients with bloodstream infections: A laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. <i>Clin Microbiol Rev</i> [Internet]. 2015;29(1). Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84948186061&doi=10.1128%2FCMR.00053-14&partID=40&md5=6ce37c187d1350ea5b7d412a511f56eb	Diseño
14. Cambau E, Durand-Zaleski, I, Bretagne, S, Buisson, CB, Cordonnier, C, Duval, X, Herwegh, S, Pottecher, J, Courcol, R, Bastuji-Garin, S, Lefort, A, Mantz, J, Pease, S, Lavagna, L, Nicolas-Chanoine, MH, Leflon, V, Marcon, E, Ruimy, R, Andreumont, A, Lebras., Delhaes L. Performance and economic evaluation of the molecular detection of pathogens for patients with severe infections: the EVAMICA open-label, cluster-randomised, interventional crossover trial. <i>Intensive Care Med</i> [Internet]. 2017;1–13. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01366964/full	Kit no disponible comercialmente
15. Cebej-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Martínón-Sánchez JM, Justicia-Grande A, et al. Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. <i>PLoS One</i> . 2016;11(2):e0146599.	Población
16. Chen K, Malik AA, Sheng YJ, Ahmed S, Sun C, Deng CL, et al. Clinical Utility of Molecular Tests for Guiding Therapeutic Decisions in Bloodstream Staphylococcal Infections: A Meta-Analysis. <i>Front Pediatr</i> [Internet]. 2021;9. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85113310106&doi=10.3389%2Ffped.2021.713447&partnerID=40&md5=9ab2345cb290a3fb5452fdd4026a20c0	Diseño
17. Chu X, Di C, Chang P, Li L, Feng Z, Xiao S, et al. Lactylated Histone H3K18 as a Potential Biomarker for the Diagnosis and Predicting the Severity of Septic Shock. <i>Front Immunol</i> . 2021;12.	Intervención
18. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. <i>Int J Antimicrob Agents</i> [Internet]. 2015;46(2):140–9. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84937250568&doi=10.1016%2Fj.ijantimicag.2015.04.007&partnerID=40&md5=efe2d44b4b07f1d255ae232cf370db05	Diseño
19. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, Donnelly JP, Loeffler J, Jones BL, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2019;(9). Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009551.pub4	Población
20. D'Onofrio V, Salimans L, Bedenić B, Cartuyvels R, Barišić I, Gyssens IC. The clinical impact of rapid molecular microbiological diagnostics for pathogen and resistance gene identification in patients with sepsis: A systematic review. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2020;7(10):1–10.	Diseño
21. de Graaf H, Sukhtankar P, Arch B, Ahmad N, Lees A, Bennett A, et al. Duration of intravenous antibiotic therapy for children with acute osteomyelitis or septic arthritis: a feasibility study. <i>Health Technol Assess</i> . 2017;21(48):1–164.	Intervención
22. den Brand M PRPCARABFJ, van den Dungen FA. Development of a multiplex real-time (PCR) assay for the rapid diagnosis of neonatal late onset sepsis. <i>J Microbiol Methods</i> [Internet]. 2014;106:8–15. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01344319/full	Población
23. Draz NI, Taha, SE, Abou Shady, NM, Abdel Ghany YS. Comparison of broad range 16S rDNA PCR to conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn. <i>Egypt J Hum Med Genet</i> [Internet]. 2013;14:403–11. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01344310/full	Objetivo
24. Eubank TA, Long SW, Perez KK. Role of Rapid Diagnostics in Diagnosis and Management of Patients With Sepsis. <i>J Infect Dis</i> . 2020;222.	Diseño
25. Garcia-Elorriaga G, Cortes-Torres N, Ballesteros-Del-Olmo JC, Del Rey-Pineda G, Gonzazae-Bonilla C. The usefulness of the buffy coat smear and panbacterial polymerase chain reaction in early diagnosis of neonatal sepsis. <i>Rev Investig Clin</i> [Internet]. 2012;64. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00997911/full	Intervención

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72) (continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
26. Granato PA, Unz MM, Widen RH, Silbert S, Young S, Heflin KL, et al. Clinical Evaluation of the iCubate iC-GPC Assay for Detection of Gram-Positive Bacteria and Resistance Markers from Positive Blood Cultures. <i>J Clin Microbiol.</i> 2018;56(9).	Población
27. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. <i>Crit Care.</i> 2011;15(2):R77.	Comparador
28. Higgins AM, Brooker JE, Mackie M, Cooper DJ, Harris AH. Health economic evaluations of sepsis interventions in critically ill adult patients: a systematic review. <i>J intensive care.</i> 2020;8:5.	Diseño
29. Idelevich EA, Niederbracht, Y, Tafelski, S, Nachtigall, I, Berdel, WE, Peters, G, Silling, G, Becker K. Clinical Value of the SeptiFast Multiplex PCR test in hematologic patients with neutropenic fever or sepsis: interim study results. <i>Int J Med Microbiol [Internet].</i> 2011;301:7. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01020109/full	Diseño
30. Istanbulu K, Köksal N, Çetinkaya M, Özkan H, Yakut T, Karkucak M, et al. The potential utility of real-time PCR of the 16S-rRNA gene in the diagnosis of neonatal sepsis. <i>Turk J Pediatr.</i> 2019;61(4):493–9.	Intervención
31. Idelevich EA, Silling, G, Niederbracht, Y, Penner, H, Sauerland, MC, Tafelski, S, Nachtigall, I, Berdel, WE, Peters, G, Becker K. Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia: a randomized controlled study. <i>Med Microbiol Immunol [Internet].</i> 2015;204(5):585–92. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01255144/full	Kit no disponible comercialmente
32. Kasper DC, Altioik I, Mechtler TP, Böhm J, Straub J, Langgartner M, et al. Molecular detection of late-onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: Proof-of-concept. <i>Neonatology.</i> 2013;103(4):268–73.	Kit no disponible comercialmente
33. Kyriazopoulou E, Karageorgos A, Liaskou-Antoniou L, Koufargyris P, Safarika A, Damoraki G, et al. BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel for Severe Lower Respiratory Tract Infections: Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>Infect Dis Ther [Internet].</i> 2021;10(3). Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02287527/full	Intervención
34. Lee YT, Huang TW, Liu IF, Kuo SC, Yang YS, Lin PY, et al. The prediction values of carbapenemase detection methods and carbapenem susceptibility testing for clinical outcomes of patients with <i>Acinetobacter</i> bacteremia under carbapenem treatment. <i>J Microbiol Immunol Infect.</i> 2022;55(2).	Población
35. Lehmann LE, Herpichboehm B, Kost GJ, Kollef MH, Stüber F. Cost and mortality prediction using polymerase chain reaction pathogen detection in sepsis: evidence from three observational trials. <i>Crit Care.</i> 2010;14(5):R186.	Kit no disponible comercialmente
36. Liu CL, Ai HW, Wang WP, Chen L, Hu HB, Ye T. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. <i>Arch Pediatr [Internet].</i> 2014;21(2). Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01344314/full	Kit no disponible comercialmente
37. Lucignano B, Ranno, S, Liesenfeld, O, Pizzorno, B, Putignani, L, Bernaschi P. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. <i>J Clin Microbiol [Internet].</i> 2011;49(6):2252–8. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00997938/full	Kit no disponible comercialmente
38. Mancini N, Sambri V, Corti C, Ghidoli N, Tolomelli G, Paolucci M, et al. Cost-effectiveness of blood culture and a multiplex real-time PCR in hematological patients with suspected sepsis: an observational propensity score-matched study. <i>Expert Rev Mol Diagn.</i> 2014;14(5):623–32.	Kit no disponible comercialmente
39. Markota A, Sinkovič A. Mortality, intensive care treatment, and cost evaluation: Role of a polymerase chain reaction assay in patients with sepsis. <i>J Int Med Res.</i> 2018;46(1):79–88.	Kit no disponible comercialmente
40. Millar M, Zhou W, Skinner R, Pizer B, Hennessy E, Wilks M, et al. Accuracy of bacterial DNA testing for central venous catheter-associated bloodstream infection in children with cancer. <i>Health Technol Assess.</i> 2011;15(7):1–114.	Población

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72) (continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
41. Mongelli G, Romeo MA, Denaro C, Gennaro M, Fraggetta F, Stefani S. Added value of multi-pathogen probe-based real-time PCR SeptiFast in the rapid diagnosis of bloodstream infections in patients with bacteraemia. <i>J Med Microbiol.</i> 2015;64(7):670–5	Población
42. Morrissey SM, Nielsen M, Ryan L, Al Dhanhani H, Meehan M, McDermott S, et al. Group B streptococcal PCR testing in comparison to culture for diagnosis of late onset bacteraemia and meningitis in infants aged 7-90 days: a multi-centre diagnostic accuracy study. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2017;36(7):1317–24.	Población
43. Mponponsoo K, Leal J, Spackman E, Somayaji R, Gregson D, Rennert-May E. Mathematical model of the cost-effectiveness of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification (BCID) Panel molecular rapid diagnostic test compared with conventional methods for identification of <i>Escherichia coli</i> bloodstream infections. <i>J Antimicrob Chemother</i> [Internet]. 2022;77(2). Available from: %3CGo	Intervención
44. Mwaigwisya S, Assiri RAM, O’Grady J. Emerging commercial molecular tests for the diagnosis of bloodstream infection. <i>Expert Rev Mol Diagn.</i> 2015;15(5):681–92.	Diseño
45. Niederbracht Y, Idelevich, EA, Penner, H, Berdel, WE, Peters, G, Silling, G, Becker K. Applicability of a commercial multiplex PCR test for identification of true blood stream infections with coagulase-negative staphylococci in neutropenic hematological patients. <i>Int J Med Microbiol</i> [Internet]. 2013;303:13-. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01006555/full	Diseño
46. Nygren D, Holm K. Invasive infections with <i>Fusobacterium necrophorum</i> including Lemierre’s syndrome: an 8-year Swedish nationwide retrospective study. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2020;26(8):1089.e7-1089.e12.	Población
47. O’Dwyer MJ, Starczewska MH, Schrenzel J, Zacharowski K, Ecker DJ, Sampath R, et al. The detection of microbial DNA but not cultured bacteria is associated with increased mortality in patients with suspected sepsis—a prospective multi-centre European observational study. <i>Clin Microbiol Infect</i> [Internet]. 2017;23(3):208.e1-208.e6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.010	Población
48. Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. <i>Pediatrics.</i> 2011;128(4).	Diseño
49. Pammi M, Flores A, Versalovic J, Leeflang MM. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. <i>Cochrane database Syst Rev.</i> 2017;2(2):CD011926.	Diseño
50. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A, Cenci E, et al. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. <i>J Clin Microbiol.</i> 2012 Apr;50(4):1285–8.	Kit no disponible comercialmente
51. Rodrigues C, Siciliano, RF, Filho, HC, Charbel, CE, De Carvalho Sarahyba Da Silva, L, Baiardo Redaelli, M, De Paula Rosa Passetti, AP, Franco, MRG, Rossi, F, Zeigler, R, De Backer, D, Franco, RA, De Almeida, JP, Rizk, SI, Fukushima, JT, Landoni, G, Uip, Strabelli TM V, Rodrigues C, Siciliano RF, Filho HC, Charbel CE, et al. The effect of a rapid molecular blood test on the use of antibiotics for nosocomial sepsis: a randomized clinical trial. <i>J intensive care</i> [Internet]. 2019;7(1). Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069753600&doi=10.1186%2Fs40560-019-0391-3&partnerID=40&md5=752ed8530b1fe8a2dddabde674694d23	Kit no disponible comercialmente
52. Rodrigues C DSMSFHHCCCEDCS da SLRFFMRGSRF, Strabelli TM V. Rapid molecular test ((SeptiFast)) reduced time for adjustment of antibiotic treatment in comparison with conventional blood cultures in critically ill sepsis patients: a randomized controlled clinical trial (preliminary results). <i>Crit Care</i> [Internet]. 2013;17. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01009946/full	Diseño
53. Rostad CA, Kanwar N, Yi J, Morris CR, Bard JD, Leber A, et al. A multicenter evaluation of viral bloodstream detections in children presenting to the Emergency Department with suspected systemic infection. <i>BMC Pediatr.</i> 2021;21(1).	Población

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72)(continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
54. Rutanga JP, Nyirahabimana T. Clinical Significance of Molecular Diagnostic Tools for Bacterial Bloodstream Infections: A Systematic Review. <i>Interdiscip Perspect Infect Dis</i> [Internet]. 2016;2016. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85000642890&doi=10.1155%2F2016%2F6412085&partnerID=40&md5=0f0246736d9a81e0e7a651da432281e8	Intervención
55. Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez AM, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2011;30(11):957–61.	Población
56. Schaub N, Boldanova T, Noveanu M, Arenja N, Hermann H, Twerenbold R, et al. Incremental value of multiplex real-time PCR for the early diagnosis of sepsis in the emergency department. <i>Swiss Med Wkly</i> . 2014 Feb;144:w13911.	Kit no disponible comercialmente
57. Shaat SS, El Shazly SA, Badr Eldin MM, Barakat SS, Hashish MH. Role of polymerase chain reaction as an early diagnostic tool for neonatal bacterial sepsis. <i>J Egypt Public Heal Assoc</i> [Internet]. 2013;88(3). Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01344316/full	Intervención
58. Shehadeh F, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. Cost-effectiveness of rapid diagnostic assays that perform directly on blood samples for the diagnosis of septic shock. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> [Internet]. 2019;94(4). Available from: %3CGo	Intervención
59. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, Rafia R, Uttley L, Stevens J, et al. Sepsis: the LightCycler SeptiFast Test MGRADE®, SepsiTst™ and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2016;20(46):1–246.	Diseño
60. Straub J, Paula H, Mayr M, Kasper D, Assadian O, Berger A, et al. Diagnostic accuracy of the ROCHE Septifast PCR system for the rapid detection of blood pathogens in neonatal sepsis-A prospective clinical trial. <i>PLoS One</i> . 2017;12(11).	Intervención
61. Su G, Fu Z, Hu L, Wang Y, Zhao Z, Yang W. 16S ribosomal ribonucleic acid gene polymerase chain reaction in the diagnosis of bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One</i> [Internet]. 2015;10(5). Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84930653597&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0127195&partnerID=40&md5=5f52e2ecf35f51975fa31466c69e39dd	Diseño
62. Tafelski S, Nachtigall I, Adam T, Bereswill S, Faust J, Tamarkin A, Trefzer T, Deja M, Idelevich EA, Wernecke, K-D, Becker K, Spies C. Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis. <i>J Int Med Res</i> [Internet]. 2015;43(3):364–77. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01084256/full	Kit no disponible comercialmente
63. Teranishi H, Ohzono N, Inamura N, Kato A, Wakabayashi T, Akaike H, et al. Detection of bacteria and fungi in blood of patients with febrile neutropenia by real-time PCR with universal primers and probes. <i>J Infect Chemother Off J Japan Soc Chemother</i> . 2015 Mar;21(3):189–93.	Población
64. Timbrook TT, Morton JB, Mcconeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. <i>Clin Infect Dis</i> [Internet]. 2017;64(1):15–23. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85015228931&doi=10.1093%2Fcid%2Fciw649&partnerID=40&md5=d56178c1912dfe66d097cc4e2b3de034	Diseño
65. Tröger B, Härtel C, Buer J, Dördelmann M, Felderhoff-Müser U, Höhn T, et al. Clinical Relevance of Pathogens Detected by Multiplex PCR in Blood of Very-Low-Birth Weight Infants with Suspected Sepsis - Multicentre Study of the German Neonatal Network. <i>PLoS One</i> . 2016;11(7):e0159821.	Kit no disponible comercialmente
66. van de Groep K, Bos MP, Varkila MRJ, Savelkoul PHM, Ong DSY, Derde LPG, et al. Moderate positive predictive value of a multiplex real-time PCR on whole blood for pathogen detection in critically ill patients with sepsis. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> . 2019;38(10):1829–36.	Kit no disponible comercialmente
67. Vincent J-L, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. <i>Crit Care Med</i> . 2015;43(11):2283–91.	Kit no disponible comercialmente

Tabla 13. Estudios recuperados mediante la búsqueda sistemática excluidos y motivo de exclusión (N=72) (continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
68. Walker B, Powers-Fletcher M V, Schmidt RL, Hanson KE. Cost-Effectiveness Analysis of Multiplex PCR with Magnetic Resonance Detection versus Empiric or Blood Culture-Directed Therapy for Management of Suspected Candidemia. <i>J Clin Microbiol.</i> 2016;54(3):718–26.	Intervención
69. Wallet F, Loiez C, Herwegh S, Courcol RJ. Usefulness of real-time PCR for the diagnosis of sepsis in ICU-acquired infections. <i>Infect Disord Drug Targets.</i> 2011;11(4):348–53.	Kit no disponible comercialmente
70. Wang Y, Zhao JY, Yao YH, Yang L, Zhao D, Liu SQ. The Accuracy of 16S rRNA Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. <i>Biomed Res Int [Internet].</i> 2021;2021. Available from: %3CGO	Diseño
71. Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, Blackwood B, McAuley D, Perkins GD, et al. Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review. <i>Health Technol Assess.</i> 2015;19(35):1–142.	Diseño
72. Warhurst G, Maddi S, Dunn G, Ghrew M, Chadwick P, Alexander P, et al. Diagnostic accuracy of SeptiFast multi-pathogen real-time PCR in the setting of suspected healthcare-associated bloodstream infection. <i>Intensive Care Med.</i> 2015 Jan;41(1):86–93.	Kit no disponible comercialmente

Tabla 14. Estudios recuperados mediante la búsqueda manual excluidos y motivo de exclusión (N=22) (continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
1. Avolio M, Diamante P, Zamparo S, Modolo ML, Grosso S, Zigante P, et al. Molecular identification of bloodstream pathogens in patients presenting to the emergency department with suspected sepsis. <i>Shock.</i> 2010;34(1):27–30.	Kit no disponible comercialmente
2. Bloos F, Sachse S, Kortgen A, Pletz MW, Lehmann M, Straube E, et al. Evaluation of a Polymerase Chain Reaction Assay for Pathogen Detection in Septic Patients under Routine Condition: An Observational Study. <i>PLoS One.</i> 2012;7(9):1–8.	Kit no disponible comercialmente
3. García-Elorriaga G, Corteés-Torres N, Ballesteros-del-Olmo JC, Del Rey-Pineda G, González-Bonilla C. The usefulness of the buffy coat smear and panbacterial polymerase chain reaction in early diagnosis of neonatal sepsis. <i>Rev Investig Clin.</i> 2012;64(3):275–83.	Kit no disponible comercialmente
4. Herne V, Nelovkov A, Kütt M, Ivanova M. Diagnostic performance and therapeutic impact of LightCycler SeptiFast assay in patients with suspected sepsis. <i>Eur J Microbiol Immunol.</i> 2013;3(1):68–76.	Kit no disponible comercialmente
5. Ibarra JO, Valdez PT, Mendez EV, Rojas AL, Flores GL, Bocanegra AC, et al. Evaluation of the light-cycler® septifast test in newborns with suspicion of nosocomial sepsis. <i>Iran J Pediatr.</i> 2015;25(1):1–6.	Kit no disponible comercialmente
6. Liu CL, Ai HW, Wang WP, Chen L, Hu HB, Ye T, et al. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. <i>Arch Pediatr.</i> 2014;21(2):162–9.	Kit no disponible comercialmente
7. Lodes U, Bohmeier B, Lippert H, König B, Meyer F. PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS. <i>Langenbeck's Arch Surg.</i> 2012;397(3):447–55.	Kit no disponible comercialmente
8. MacVane SH, Hurst JM, Boger MS, Gnann JW. Impact of a rapid multiplex polymerase chain reaction blood culture identification technology on outcomes in patients with vancomycin-resistant Enterococcal bacteremia. <i>Infect Dis (Auckl).</i> 2016;48(10):732–7.	Población

Tabla 14. Estudios recuperados mediante la búsqueda manual excluidos y motivo de exclusión (N=22) (continuación)

Referencia	Motivo principal de exclusión
9. Maubon D, Hamidfar-Roy R, Courby S, Vesin A, Maurin M, Pavese P, et al. Therapeutic impact and diagnostic performance of multiplex PCR in patients with malignancies and suspected sepsis. <i>J Infect.</i> 2010;61(4):335–42.	Kit no disponible comercialmente
10. Mauro M V., Cavalcanti P, Perugini D, Noto A, Sperli D, Giraldi C. Diagnostic utility of LightCycler SeptiFast and procalcitonin assays in the diagnosis of bloodstream infection in immunocompromised patients. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> [Internet]. 2012;73(4):308–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.006	Kit no disponible comercialmente
11. Obara H, Aikawa N, Hasegawa N, Hori S, Ikeda Y, Kobayashi Y, et al. The role of a real-time PCR technology for rapid detection and identification of bacterial and fungal pathogens in whole-blood samples. <i>J Infect Chemother.</i> 2011;17(3):327–33.	Kit no disponible comercialmente
12. Onnberg A, Ziegler I, Toros B, Stralin K, Molling P. Magicplex™ sepsis real-time PCR for rapid detection of pathogens in patients with suspected sepsis. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona, Spain, May 10-13 2014 (ECCMID 2014). O268	Diseño
13. Rath PM, Saner F, Paul A, Lehmann N, Steinmann E, Buer J, et al. Multiplex PCR for rapid and improved diagnosis of bloodstream infections in liver transplant recipients. <i>J Clin Microbiol.</i> 2012;50(6):2069–71.	Kit no disponible comercialmente
14. Raukas E, Leit-Teetlaus A, Laaring Ü, Pulk R. Evaluation of new real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal pathogens in patient with suspected bacteraemia. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, London, UK, March 31 -April 2 2012 (ECCMID 2012). P1798.	Diseño
15. Schreiber J, Nierhaus A, Braune SA, de Heer G, Kluge S. Comparison of three different commercial PCR assays for the detection of pathogens in critically ill sepsis patients. <i>Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin.</i> 2013;108(4):311–8.	Kit no disponible comercialmente
16. Shaat SS, El Shazly SA, Badr Eldin MM, Barakat SS, Hashish MH. Role of polymerase chain reaction as an early diagnostic tool for neonatal bacterial sepsis. <i>J Egypt Public Health Assoc.</i> 2013;88(3):160–4.	Kit no disponible comercialmente
17. Sitnik R, Marra AR odrigue., Petroni RC ardos., Ramos OP ereir. S, Martino MDV all., Pasternak J, et al. SeptiFast for diagnosis of sepsis in severely ill patients from a Brazilian hospital. <i>Einstein (Sao Paulo).</i> 2014;12(2):191–6.	Kit no disponible comercialmente
18. Torres-Martos E, Pérez-Ruiz M, Pedrosa-Corral I, Peña-Caballero M, Jiménez-Valera MM, Pérez-Ramírez MD, et al. Evaluación de la técnica LightCycler® SeptiFast en recién nacidos y lactantes con sospecha de sepsis. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin.</i> 2013;31(6):375–9.	Kit no disponible comercialmente
19. Wang B, Jessamine P, Desjardins M, Toye B, Ramotar K. Direct mecA polymerase chain reaction testing of blood culture bottles growing Gram-positive cocci and the clinical potential in optimizing antibiotic therapy for staphylococcal bacteremia. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> [Internet]. 2013;75(1):37–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.014	Población
20. Wellinghausen N, Kochem AJ, Disqué C, Mühl H, Gebert S, Winter J, Matten J, Sakka SG. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. <i>J Clin Microbiol.</i> 2009 Sep;47(9):2759-65. doi: 10.1128/JCM.00567-09.	Población
21. Yanagihara K, Kitagawa Y, Tomonaga M, Tsukasaki K, Kohno S, Seki M, et al. Evaluation of pathogen detection from clinical samples by real-time polymerase chain reaction using a sepsis pathogen DNA detection kit. <i>Crit Care.</i> 2010;14(4):1–7	Población
22. Zboromyrska Y, Almela M, Mata C, Hurtado JC, Melción C, Cobos N, Marco F, Vila J. Evaluation of the Magicplex™ Sepsis Real-time Test for the rapid diagnosis of bloodstream infections. 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Berlin, Germany, April 27-30 2013 (ECCMID 2013). eP773.	Diseño

ANEXO 4. Matriz de evidencia estudios incluidos

A4.1 Población pediátrica

Tabla 15. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) de utilidad diagnóstica y seguridad por estudios incluidos

Autor y año, (ID)	Tipo de PCR	Outcomes utilidad diagnóstica de la prueba									Outcomes seguridad		
		Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad	Valores predictivos	Precisión en la identificación del gente	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	Riesgo de contaminación de la muestra	Tasas de fallo de la prueba
Estudio de pruebas diagnósticas													
Fujimori, 2010 (52)	PCR en tiempo real	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No
Esparcia, 2011 (53)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Ohlin, (51)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No

Tabla 16. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) utilidad pronóstica y consideraciones de implementación de tipo económico por estudios incluidos para la población pediátrica

Autor y año, (ID)	Tipo de PCR	Utilidad pronóstica de la prueba								Aspectos económicos y relacionados				
		Tiempo hasta el resultado	Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Mortalidad	Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto	Morbilidad	Duración del tratamiento antimicrobiano	Ratios de superinfección	Calidad de vida relacionada con la salud	Coste-utilidad	Coste-efectividad	Duración de la estancia hospitalaria	Duración de la estancia en UCI	Coste por episodio
Estudio de pruebas diagnósticas														
Fujimori, 2010 (52)	PCR en tiempo real	No	No	No	No		No	Sí	No	No	No	No	No	No
Esparcia, 2011 (53)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Ohlin, (51)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

A4.2 Población adulta

Tabla 17. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) de utilidad diagnóstica y seguridad por estudios incluidos

Autor y año, (ID)	Tipo de PCR	Outcomes utilidad diagnóstica de la prueba									Outcomes seguridad		
		Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad	Valores predictivos	Precisión en la identificación del gente	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	Riesgo de contaminación de la muestra	Tasas de fallo de la prueba
Estudio de pruebas diagnósticas													
Leitner, 2013 (58)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzzy, Alemania)	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Zieggler, 2016 (59)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: T2MR (T2 Biosystems, EUA)	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No
Estudios observacionales													
Schreiber, 2013 (61)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzzy, Alemania)	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Estudios observacionales													
Loonen, 2014 (62)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzzy, Alemania) y PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No
Carrara, 2013 (65)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No
Ljungström, 2015 (63)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí

Tabla 17. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) de utilidad diagnóstica y seguridad por estudios incluidos (continuación)

Autor y año, (ID)	Tipo de PCR	Outcomes utilidad diagnóstica de la prueba									Outcomes seguridad		
		Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad	Valores predictivos	Precisión en la identificación del gente	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	Riesgo de contaminación de la muestra	Tasas de fallo de la prueba
Estudios observacionales													
Nieman, 2016 (60)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsitTest (Molzylm, Alemania)	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
Paggi, 2021 (64)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
Estudios de coste-efectividad													
Zacharioudakis, 2019 (66)	PCR (datos genéricos)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Tabla 18. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) utilidad pronóstica y consideraciones de implementación de tipo económico por estudios incluidos para la población adulta

Autor y año, (ID)	Tipo de PCR	Utilidad pronóstica de la prueba								Aspectos económicos y relacionados				
		Tiempo hasta el resultado	Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Mortalidad	Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto	Morbilidad	Duración del tratamiento antimicrobiano	Ratios de superinfección	Calidad de vida relacionada con la salud	Coste-utilidad	Coste-efectividad	Duración de la estancia hospitalaria	Duración de la estancia en UCI	Coste por episodio
Estudio de pruebas diagnósticas														
Leitner, 2013 (58)	PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzym, Alemania)	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Ziegler, 2016 (59)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Estudios observacionales														
Schreiber, 2013 (61)	PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzym, Alemania)	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Loonen, 2014 (62)	PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzym, Alemania) y PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Carrara, 2013 (65)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Ljungström, 2015 (63)	PCR múltiple en tiempo real para la identificación microbiológica: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur)	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Nieman, 2016 (60)	PCR de amplio espectro en tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación: SepsiTst (Molzym, Alemania)	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Paggi, 2021 (64)	PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética: T2 Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA)	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No

Tabla 18. Matriz de evidencia: variables de resultado (outcomes) utilidad pronóstica y consideraciones de implementación de tipo económico por estudios incluidos para la población adulta (continuación)

Autor y año, (ID)	Tipo de PCR	Utilidad pronóstica de la prueba								Aspectos económicos y relacionados				
		Tiempo hasta el resultado	Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Mortalidad	Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto	Morbilidad	Duración del tratamiento antimicrobiano	Ratios de superinfección	Calidad de vida relacionada con la salud	Coste-utilidad	Coste-efectividad	Duración de la estancia hospitalaria	Duración de la estancia en UCI	Coste por episodio
Estudios de coste-efectividad														
Zacharioudakis, 2019 (66)	PCR (datos genéricos)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí

ANEXO 5. Características de los estudios incluidos

A5.1 Población pediátrica

Tabla 19. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población pediátrica.

Referencia (primer autor y año)	País	Objetivo	Diseño	Características de la intervención (I) y control ©	Calidad de la evidencia estudio
Dominio en el que aporta resultados	Ámbito o contexto		Período de reclutamiento		
			Número de participantes		
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray y/o secuenciación					
Esparcia, 2011 (53) Utilidad diagnóstica, utilidad pronóstica (efectividad)	España Contexto hospitalario	Evaluar la precisión diagnóstica de una técnica molecular basada en el gen bacteriano 16S rDNA para la meningitis bacteriana, la sepsis neonatal de inicio temprano y la peritonitis bacteriana espontánea.	Estudio de pruebas diagnósticas. Noviembre del 2005 – Enero del 2007 83 pacientes de los cuales se obtuvieron 105 muestras (58 de líquido cefalorraquídeo y 47 de sangre).	I: PCR de amplio espectro (16S rDNA PCR) mediante el kit Quantitect® Multiplex PCR NoROX (Qiagen, Alemania) y cebadores universales y específicos de especie (<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>L. Monocytogenes</i> para la detección de la sepsis neonatal) marcados con fluorocromos para la detección de la señal por PCR cuantitativa. Las muestras positivas para los cebadores universales y negativas para los cebadores específicos de especie fueron hibridadas en un microarray de baja densidad (LCD array CSF 2.0, Chipron) para la identificación bacteriana. Las muestras, cuyo resultado en el LCD array no permitió la identificación de los microorganismos presentes, fueron enviadas a secuenciar en un ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). También se secuenciaron las muestras positivas por PCR o array que fueron negativas en el hemocultivo. C: Hemocultivo	Riesgo de sesgo alto.
Ohlin, 2012 (84) Utilidad diagnóstica, seguridad y utilidad pronóstica (efectividad).	Suecia Contexto hospitalario	Desarrollar y evaluar una PCR a tiempo real de amplio espectro para la detección de DNA bacteriano en muestras de sangre de niños con sospecha de sepsis neonatal.	Estudio de pruebas diagnósticas. Octubre del 2007 – Noviembre del 2009 317 infantes de los que se obtuvieron 368 muestras	I: PCR a tiempo real diseñada ad hoc para el LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Se utilizaron los cebadores RW01 y DG74 conjuntamente con el cebador universal RDR245, que dio como resultado un amplicón de 380 pares de bases de la diana bacteriana 16S-rDNA. Además, se utilizaron 6 cebadores específicos de especie. C: Hemocultivo	Riesgo de sesgo alto.

Tabla 19. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población pediátrica.(continuación)

Referencia (primer autor y año) Dominio en el que aporta resultados	País Ámbito o contexto	Objetivo	Diseño Período de reclutamiento Número de participantes	Características de la intervención (I) y control ©	Calidad de la evidencia estudio
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Fujimori, 2010 (85) Utilidad diagnóstica	Japón Contexto hospitalario	Identificar agentes etiológicos en casos de sepsis neonatal diagnosticada clínicamente, utilizando una PCR cuantitativa de la transcripción reversa de secuencias diana del rRNA bacteriano (BrRNA-RT-qPCR), y realizar comparaciones con los resultados del hemocultivo convencional. También se pretende evaluar si el test qPCR puede detectar rRNA de organismos en pacientes con sepsis neonatal y cultivo	Estudio de pruebas diagnósticas. Febrero del 2009 - agosto del 2009. 36 pacientes de los cuales se obtuvieron 65 muestras de 39 episodios.	I: PCR a partir de 1.5-3 ml de sangre y mediante el One Step RT-PCR kit (Qiagen). Se utilizó el ARN extraído de la muestra de sangre y de 12 pares de cebadores con diana en secuencias del 16S rARN de distintas especies bacterianas previamente descritos en la literatura. C: Hemocultivo a partir de 1.5-3 ml de sangre. Cada muestra de sangre fue subdividida en dos botellas: una aeróbica y otra anaeróbica (92F y 93F, Becton Dickinson, Tokyo, Japan), que fueron procesadas mediante un sistema automático de cultivo (Bactec 9240, Becton Dickinson) durante la primera hora posterior a su obtención.	Riesgo de sesgo alto.

A5.2 Población adulta

Tabla 20. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población adulta.

Referencia (primer autor y año)	País	Objetivo	Diseño	Características de la intervención (I) y control ©	Calidad de la evidencia estudio
Dominio en el que aporta resultados	Ámbito o contexto		Período de reclutamiento		
			Número de participantes		
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray y/o secuenciación					
Leitner, 2013 (58) Utilidad diagnóstica, seguridad y utilidad pronóstica (efectividad).	Austria Contexto hospitalario	Comparar los ensayos disponibles comercialmente LightCycler® SeptiFast (Roche Diagnostics, Alemania) y SepsisTest™ (Molzym, Alemania), con el hemocultivo.	Estudio de pruebas diagnósticas. Noviembre del 2005 – Enero del 2007 83 pacientes de los cuales se obtuvieron 105 muestras (58 de líquido cefalorraquídeo y 47 de sangre).	I: PCR con los kits LightCycler® SeptiFast (Roche Diagnostics, Alemania) y el SepsisTest™ (Molzym, Alemania), a partir de sangre extraída del mismo lugar de punción que para el hemocultivo, siguiendo las instrucciones del fabricante. En el caso del SepsisTest, la identificación microbiológica de las muestras positivas se realizó por secuenciación de los amplicones en un Applied Biosystems Sequencer 3130 Genetic Analyzer. C: Hemocultivo a partir de 3 sets de botellas aeróbicas y anaeróbicas cultivadas mediante el sistema BACTEC 9240 (BD Diagnostic Systems, EUA) durante un máximo de 7 días. Los cultivos positivos fueron sometidos a identificación bioquímica y a test de susceptibilidad.	Riesgo de sesgo incierto.
Utilidad diagnóstica y utilidad pronóstica (efectividad).	Contexto hospitalario	Comparar 3 test PCR comerciales entre ellos y con el hemocultivo convencional.	Abril 2009 - Julio 2009. 50 pacientes.	I: PCR con los kits SepsisTest (Molzym), VYOO (SIRS-Lab) y LightCycler SeptiFast (Roche) siguiendo las instrucciones de los productores. El DNA se extrajo a partir de 5 ml de sangre, en un termino máximo de 24 h. C: Hemocultivo de acuerdo con los estándares de la German Society of Hygiene and Microbiology (DGHM) y mediante el sistema Bactec® 9240 / 9120 (BD Diagnostics, Alemania). En caso de crecimiento bacteriano se subcultivó en placas McConkey o Schaedler (crecimiento anaeróbico) y se determinó la sensibilidad a antibióticos.	Riesgo de sesgo incierto.
Loonen, 2014 (62) Utilidad diagnóstica	Países Bajos Contexto hospitalario	Comparar las PCR comerciales SepsisTest (Molzym, Alemania) y Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) entre sí y con el hemocultivo convencional.	Estudio observacional Noviembre – diciembre de 2011 y Octubre – diciembre de 2012 125 pacientes de los que se analizaron 125 muestras	I: PCR comerciales SepsisTest (Molzym, Alemania) y Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) según protocolo descrito por los respectivos fabricantes. C: Hemocultivo	Riesgo de sesgo incierto.

Tabla 20. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población adulta.(continuación)

Referencia (primer autor y año)	País	Objetivo	Diseño	Características de la intervención (I) y control ©	Calidad de la evidencia estudio
Dominio en el que aporta resultados	Ámbito o contexto		Período de reclutamiento Número de participantes		
Nieman, 2016 (60) Utilidad diagnóstica, seguridad y utilidad pronóstica (efectividad).	Alemania Contexto hospitalario	Evaluar clínicamente la aplicación de una PCR comercial de rDNA 16s/ 18s (SepsiTest) directamente en sangre.	Estudio observacional Noviembre 2010-septiembre 2012 166 sujetos, de los cuales se obtuvieron y se analizaron 236 muestras	I: PCR SepsiTest (Molzylm, Bremen, Alemania) según protocolo del fabricante a partir de 4 ml de sangre EDTA obtenida por punción en el mismo vaso sanguíneo a partir del cual se extrajo las muestras para el hemocultivo. El análisis se hace por secuenciación. C: Hemocultivo a partir de 20 ml de sangre extraída y guardada en un frasco aeróbico y uno anaeróbico e inoculada en BACTEC FX o Bact/ALERT en función del centro de procesamiento. Identificación de organismos según los métodos tradicionales utilizados en cada laboratorio	Riesgo de sesgo incierto.
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Carrara, 2013 (65) Utilidad diagnóstica y utilidad pronóstica (efectividad).	España Contexto hospitalario	Evaluar la utilidad clínica de la Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) en pacientes con sospecha de sepsis.	Estudio observacional. Abril – diciembre de 2011 267 sujetos que fueron admitidos en la UCI (n=142) y en los departamentos de emergencia (n=99) y hematología (n=26).	I: Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) a partir de 1 ml de sangre. Las muestras fueron analizadas durante las primeras 24 h a su extracción. C: Hemocultivo	Riesgo de sesgo incierto.

Tabla 20. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población adulta.

Referencia (primer autor y año)	País	Objetivo	Diseño	Características de la intervención (I) y control ©	Calidad de la evidencia estudio
Dominio en el que aporta resultados	Ámbito o contexto		Período de reclutamiento		
			Número de participantes		
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Loonen, 2014 (62) Utilidad diagnóstica	Suecia Contexto hospitalario	Evaluar la utilidad clínica del Magicplex Sepsis Real-time Test (PCR en sangre total) y el Prove-it Sepsis (microarray en DNA extraído de hemocultivo) en pacientes con sospecha de sepsis.	Estudio observacional. Septiembre 2011 - junio 2012 para el estudio poblacional de incidencia; Febrero - abril de 2012 para el estudio del valor de los test moleculares en el diagnóstico de sepsis. 375 sujetos de los que se analizaron 382 episodios.	I: PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test a partir de 1 ml de sangre EDTA extraída previamente a la administración de antibióticos. La extracción del ADN se realizó a través del kit SelectNA Blood Pathogen Kit (Molzym, Alemania). La primera PCR se realizó con el kit Magicplex Sepsis Amplification en un GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, EE. UU). A continuación, se realizó la PCR en tiempo real con el kit de detección en tiempo real Magicplex Screening en un CFX96 (Bio-Rad, EE. UU), que permitió identificar la presencia de bacterias Gram positivas o negativas, genes de resistencia y hongos. La identificación de las especies se realizó con el Magicplex ID 1-ID 9 Real-time Detection Kit en aquellas muestras detectadas positivas en el screening. PCR Prove-it Sepsis (Microarray-based assay) a partir de alícuotas derivadas de frascos de hemocultivo. Los frascos se almacenaron a 4° C entre 1 y 2 días hasta que se realizó la extracción de ADN. C: Hemocultivo con Bact/ALERT FN a partir de 2 muestras de sangre obtenidas a partir de 2 punciones en puntos corporales distintos previamente a la administración de antibióticos intravenosos. La tipificación y la identificación de especies definidas con MALDI-TOF MS se realizó en un espectrómetro de masas Microflex LT (Bruker Daltonics, Estados Unidos) con el software BioTyper v2.0 utilizando la configuración predeterminada. Se utilizaron puntuaciones espectrales superiores a 2,0 como punto de corte para una identificación correcta.	Riesgo de sesgo alto.
Ziegler, 2016 (59) Utilidad diagnóstica y utilidad pronóstica (efectividad)	Suecia Contexto hospitalario	Comparar el hemocultivo con la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test utilizando diferentes puntos de corte del ciclo de cuantificación (Cq) en una gran cohorte que incluye pacientes no seleccionados con sospecha de sepsis. Evaluar la exactitud de los resultados positivos de la PCR sin apoyo de hemocultivo.	Estudio de pruebas diagnósticas. Febrero de 2011 a junio de 2012 696 sujetos de los cuales se analizaron 696 muestras.	I: PCR Múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) a partir de 1 ml de sangre EDTA extraída a través del kit SelectNA Blood Pathogen Kit (Molzym, Alemania) mediante un instrumento Arrow (Diasorin, Suecia) siguiendo las instrucciones del fabricante y congelada a -70 °C hasta la realización de la PCR. C: Hemocultivo a partir de 2 muestras de 8-10 ml de sangre venosa cada una. Previamente, al análisis, una muestra fue inoculada en un frasco aeróbico y la otra en uno anaeróbico. C alternativo: PCR a tiempo real desarrollada in-house.	

Tabla 20. Características principales y calidad de los estudios incluidos en población adulta.(continuación)

Referencia (primer autor y año)	País	Objetivo	Diseño	Características de la intervención (I) y control ©	Calidad de la evidencia estudio
Dominio en el que aporta resultados	Ámbito o contexto		Período de reclutamiento Número de participantes		
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica por resonancia magnética					
Paggi, 2021 (64) Utilidad diagnóstica, seguridad y utilidad pronóstica (efectividad).	Italia Contexto hospitalario	Evaluar la precisión de la T2 Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA) para el diagnóstico de sepsis bacteriana y su impacto en la gestión de los pacientes en términos de duración de terapia empírica y cambio a terapia dirigida.	Estudio observacional Mayo de 2019 a enero de 2020 82 sujetos consecutivos	I: PCR mediante T2 Magnetic Resonance (T2MR) (T2 Biosystems, EUA) a partir de 4 ml de sangre extraída a partir de vías periféricas e inoculada en frascos K2EDTA Vacutainer. Las muestras fueron procesadas posterior e inmediatamente a su extracción. C: Hemocultivo según el protocolo del General Hospital of Perugia de Italia.	Riesgo de sesgo incierto
PCR (de forma genérica)					
Zacharioudakis, 2019 (86) Aspectos económicos.	EUA	Evaluar el coste-efectividad de los test moleculares como adjuntos a los hemocultivos en pacientes con sepsis severa o shock séptico.	Análisis de coste-efectividad. No aplica. No se reporta.	I: PCR con tratamiento apropiado mediante identificación del patógeno por el método molecular. C: Hemocultivo con tratamiento inapropiado empírico.	Riesgo de sesgo bajo.

ANEXO 6. Resultados de los estudios incluidos

A6.1 Población pediátrica

Tabla 21. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba

Referencia (primer autor y año)	Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación					
Esparcia, 2011 (53)	No se reporta	No se reporta	PCR en sangre: entre 1.000 y 10.000 CFU/ml según la especie bacteriana: 1.000 CFU/ml para el <i>N. Meningitis</i> , 10.000 CFU/ml para el <i>Streptococcus pneumoniae</i> , 1.700 CFU/ml para el <i>L. Monocytogenes</i> , 8.000 CFU/ml para el <i>Escherichia coli</i> , 2.300 CFU/ml para el <i>Streptococcus agalactiae</i> . No se describieron límites de detección para el <i>Enterococcus faecalis</i> .	PCR en sangre: 57,1 % (IC 95 %: 20.2-88.2 %) Hemocultivo: 71,4 (IC 95 %: 30,3-94,9 %)	No se reporta
Ohlin, 2012 (51)	31/401 falsos positivos en la PCR múltiple a tiempo real diseñada para el LicghtCylcer 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Alemania)	No se reporta	No se reporta	PCR: 79 % (IC 95 %, 66-68 %)	90 % (IC 95 %, 86-93) PCR.
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Fujimori, 2010 (85)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 22. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación					
Esparcia, 2011 (53)	No se reporta	<p>VPN de la PCR en sangre: 93 % (IC 79,9–98,2 %)</p> <p>VPN del hemocultivo: 95,2 % (IC 82,6–99,2 %)</p> <p>VPP: 59 % (IC 95 %, 47-70 %)</p> <p>VPN: 96 % (93-98 %)</p>	No se reporta	No se reporta	En 3 casos la PCR fue positiva y el cultivo negativo. 4 casos fueron positivos en el cultivo y negativos por PCR. 3 casos fueron positivos por ambos métodos.
Ohlin, 2012 (51)	No se reporta	<p>VPP: 59 % (IC 95 %, 47-70 %)</p> <p>VPN: 96 % (93-98 %)</p>	No se reporta	No se reporta	<p>7/31 infantes con PCR positiva y hemocultivo negativo tenían o sospecha de sepsis 12/31 infantes presentaron PCR negativa y hemocultivo positivo. De estos, 5/12 tenían sepsis, mientras que 6/12 casos se consideraron muestras contaminadas en el hemocultivo.</p> <p>RDR245 test: 19/368 muestras fueron positivas, de las cuales 10 también lo fueron en hemocultivo (8 CoNS, 1 Enterobacter especies y 1 Pseudomonas aeruginosa).</p> <p>CoNS I test: 56 muestras positivas, 32 de las cuales también lo fueron en el hemocultivo.</p> <p>CoNS II test: 4 muestras positivas, todas ellas positivas en el hemocultivo.</p> <p>S. aureus test: 4 muestras positivas, todas ellas positivas en hemocultivo</p> <p>GBS test: 1 muestra positiva, positiva en hemocultivo. No obstante, no se detectó por PCR otra muestra positiva por GBS en hemocultivo.</p> <p>E. Coli test: 6 muestras positivas, 2 de las cuales negativas y 4 positivas en hemocultivo.</p> <p>Gram-negativa test: 14 muestras positivas, 3 con hemocultivo positivo por patógeno Gram negativo, 3 con hemocultivo positivo por Gram positivo, y 8 con hemocultivo negativo. 8 de los 11 falsos positivos fueron por contaminación por Pseudomonas.</p>

Tabla 22. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Fujimori, 2010 (85)	<p>Resultados en el total de pacientes (n=39): La tasa de positivos en PCR fue del 38,5 % (15/39) y en hemocultivo del 15,4 % (6/39; p=0.0039).</p> <p>Patógenos identificados en PCR: <i>Staphylococcus</i> (n=2), <i>Enterobacteriaceae</i> (n=11), <i>Pseudomonas</i> (n=1) y <i>Colistidium leptum</i> (n=1).</p> <p>Patógenos identificados en hemocultivo: <i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=2), <i>Kebsiella neumonia</i> (n=3), <i>Enterobacter cloacae</i> (n=1) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1).</p> <p>En los 6 episodios positivos por hemocultivo, la PCR detectó el mismo tipo de patógeno que el identificado mediante el cultivo.</p> <p>En 9/15 episodios positivos por PCR, el hemocultivo no detectó patógenos en sangre.</p> <p>Resultados en los pacientes con muestras obtenidas de dos puntos distintos y con diagnóstico clínico (n=26): Tasa de positivos en PCR: 38,5 % (10/26); Tasa de positivos en hemocultivo: 11,5 % (3/26, p=0.0156).</p> <p>Los 3/26 episodios con resultados positivos tanto por hemocultivo como por PCR fueron diagnosticados con sepsis clínica.</p> <p>4/7 episodios positivos por PCR y negativos por hemocultivo presentaron sepsis clínica y coagulación intravascular diseminada.</p> <p>16/26 episodios fueron negativos tanto para hemocultivo como para PCR, no obstante 3 de ellos presentaron sepsis clínica.</p>	No se reporta	No se reporta	No se reporta	Todos los patógenos identificados mediante los hemocultivos positivos fueron detectados por la PCR.

Utilidad pronóstica de la prueba

Tabla 23. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad pronóstica de la prueba

Referencia (primer autor y año)	Tiempo hasta el resultado	Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Mortalidad	Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación				
Esparcia, 2011 (53)	PCR: 6-24 horas	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ohlin, 2012 (51)	PCR: Entre 4 y 6 horas.	No se reporta	No se reporta	No se reporta
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica				
Fujimori, 2010 (85)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 24. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad pronóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Morbilidad	Duración del tratamiento antimicrobiano	Calidad de vida relacionada con la salud
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación			
Esparcia, 2011 (53)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ohlin, 2012 (51)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica			
Fujimori, 2010 (85)	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Seguridad

Tabla 25. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la seguridad

Referencia (primer autor y año)	Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	Riesgo de contaminación de la muestra	Tasas de fallo de la prueba
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación			
Esparcia, 2011 (53)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ohlin, 2012 (51)	No se reporta	Los 31 falsos positivos se atribuyen a contaminación por DNA. En el 50 % (6/12) de los casos de hemocultivo positivo y resultado de PCR negativo, se clasificó como contaminación presente en el cultivo. En 8 casos se confirma la contaminación por Pseudomonas.	No se reporta

Tabla 25. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la seguridad (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	Riesgo de contaminación de la muestra	Tasas de fallo de la prueba
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica			
Fujimori, 2010 (85)	No se reporta	No se reporta	No se reporta

A6.2. Población adulta

Utilidad diagnóstica de la prueba

Tabla 26. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba

Referencia (primer autor y año)	Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación (SepsiTest, Molzym, Alemania)					
Leitner, 2013 (58)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	SepsiTest: 28,6 % (IC 95 %: 8,2, 64,1) En comparación con el estándar de referencia (gold standard) diseñado: SepsiTest: 37,5 (IC 95 %: 13,7; 69,4)	SepsiTest: 85,3 % (IC 95 %: 75,0, 91,8) En comparación con el estándar de referencia (gold standard) diseñado: SeptiFast: 93,8 (IC 95 %: 85,0, 97,5) SepsiTest: 86,6 (IC 95 %: 76,4, 92,8)
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	SepsiTest: 11 % al considerar el hemocultivo como el estándar de referencia (gold standard)	SepsiTest: 96 % al considerar el hemocultivo como el estándar de referencia (gold standard)
Schreiber, 2013 (61)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 26. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad
Nieman, 2016 (60)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	25,6 % sensibilidad del SepsisTest según totalidad muestras analizadas, 28,9 % con respecto al paciente, 66,7 % ajustada postinterpretación clínica de los resultados positivos.	82,9 % especificidad del SepsisTest según totalidad muestras analizadas, 79,7 % con respecto al paciente, 94,4 % ajustada postinterpretación clínica de los resultados positivos.
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Carrara, 2013 (65)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	MagicPlex Real-Time Test: 65 % (IC 95 %: 52-76 %) vs.Hemocultivo: 71 % (IC 95 %: 58-82 %)	MagicPlex Real-Time Test: 92 % (IC 95 %: 87-95 %) vs.Hemocultivo: 88 % (IC 95 %: 83-92 %)
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	MagicPlex Real-Time Test: 37 % al considerar el hemocultivo como el estándar de referencia (gold standard)	MagicPlex Real-Time Test: 77 % al considerar el hemocultivo como el estándar de referencia (gold standard)
Ljungström, 2015 (63)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	64 % (51-76) en la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test, 62 % (49-75) en la PCR Prove-it Sepsis (Microarray-based assay) y 72 % (61-84) en el hemocultivo.	96 % (93-98) en la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test, 99 % (97-100) en la PCR Prove-it Sepsis (Microarray-based assay) y 99 % (99-100) en el hemocultivo.

Tabla 26. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Falsos positivos	Falsos negativos	Límite de detección	Sensibilidad	Especificidad
Ziegler, 2016 (59)	No se reporta	No se reporta	30 CFU/ml	<p>Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): sensibilidad global del 48 % con variación según la especie analizada y según valores de corte del ciclo de cuantificación. Con relación a la sensibilidad según las especies, esta fue del 74 % en <i>S. Aureus</i>, del 54 % en <i>E. coli</i> y del 46 % en <i>S. pneumoniae</i>. Con relación a la sensibilidad según los valores de cortes de los ciclos de cuantificación, esta fue del 38 % para unos valores de corte de 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies.</p>	<p>Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur): especificidad global del 66 % que variación según valores de corte del ciclo de cuantificación. En este sentido, con unos valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies, la especificidad fue del 95 %.</p>
Paggi, 2021 (64)	<p>T2MR (T2 Biosystems, EUA): 2 falsos positivos por <i>A. baumannii</i> de 82 muestras.</p> <p>Hemocultivo: ND</p>	<p>T2MR (T2 Biosystems, EUA): no se detectaron falsos negativos.</p> <p>Hemocultivo: 14</p> <p>($p < 0,001$)</p>	No se reporta	<p>T2MR (T2 Biosystems, EUA): 100 % (IC 95 %: 86,3 - 100,0) cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 80,7 % (IC 95 %: 62,5 - 92,6) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test.</p> <p>Hemocultivo: del 54,8 % (IC 95 %: 36,0-72,7).</p>	<p>T2MR (T2 Biosystems, EUA): 94,6 % (IC 95 %: 84,9 - 98,9 %).</p> <p>Hemocultivo: 98,1 % (IC 95 %: 89,90 - 100 %)</p>

Tabla 27. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación (SepsiTest, Molzym, Alemania)					
Leitner, 2013 (58)	El SepsiTest detectó microorganismos en 12/75 muestras utilizando la base de datos de SepsiTest y Genbank. En 10 muestras el SepsiTest fue positivo y el hemocultivo negativo. 5 microorganismos detectados por el hemocultivo no lo fueron con el SepsiTest a pesar de estar cubiertos en el panel.	No se reporta	No se reporta	No se reporta	SepsiTest con hemocultivo: 80 % / 81,3 % considerando el estándar de referencia designado (designed gold standard) ⁹
Schreiber, 2013 (61)	2 de los 8 patógenos relevantes detectados en el hemocultivo fueron detectados por las 3 PCR. En 5 (62,5 %) de los hemocultivos relevantes, no se identificaron patógenos con ninguno de los kits PCR. SepsiTest: detectó patógenos en el 12 % (n=6) de los casos (<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> , y <i>Klebsiella pneumoniae</i>). En el 6 % de los casos (n=3) los resultados de la PCR fueron concordantes con el hemocultivo. El 4 % de los casos (n=2) fueron positivos por PCR y negativos en hemocultivo. En 1 caso, el hemocultivo detectó <i>Staphylococcus epidermidis</i> , mientras que la PCR detectó <i>Klebsiella pneumoniae</i> . El paciente respondió al tratamiento antibiótico para <i>Klebsiella</i> , por lo que se consideró la detección de <i>Staphylococcus</i> como contaminación del hemocultivo. VYOO: detectó patógenos en el 10 % (n=5) de los casos. Se detectaron <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> y el gen de resistencia <i>mecA</i> . En tres casos el resultado fue concordante con los resultados del hemocultivo. En dos casos los patógenos identificados por VYOO correspondieron a hemocultivos negativos y se consideraron como contaminantes. En 5 de 8 hemocultivos positivos VYOO dio resultados negativos. En 36 pacientes (72 %) ambos test fueron negativos.	No se reporta	No se reporta	No se reporta	En 32 sujetos (64 %) los hemocultivos y las PCR obtuvieron resultados negativos concordantes. En una muestra, el <i>staphylococcus epidermidis</i> fue identificado en el hemocultivo y en el SepsiTest, mientras que el LightCycler SeptiFast y el VYOO detectaron el <i>Staphylococcus</i> y el <i>mecA</i> respectivamente.

Tabla 27. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación (SepsiTest, Molzym, Alemania)					
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	VPN SepsiTest: 80 % al considerar el hemocultivo como el estándar de referencia (gold standard). VPP SepsiTest: 43 % al considerar el hemocultivo como el estándar de referencia (gold standard).	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Nieman, 2016 (60)	La PCR-ST detectó staphylococci en el 59,6 % (n=28) muestras y bacilos gramnegativos en el 12,8 % (n=6). El hemocultivo detectó staphylococci en el 74,4 % (n=32) muestras y bacilos gramnegativos en el 4,7 % (n=2). Ambas técnicas detectaron Candida en una única muestra, aunque distintas. La PCR-ST detectó 25,5 % (n=12) muestras con más de un microorganismo y el hemocultivo un 2,3 % (n=1). Se consideraron 36 muestras como clínicamente relevantes, 11 detectadas por ambas técnicas, 15 únicamente por PCR-ST y 10 únicamente por hemocultivo.	VPN: 84,7 % a nivel de muestra, 81,0 % a nivel de paciente y 96,7 % postinterpretación clínica de los resultados positivos. VPP: 23,4 % a nivel de muestra, 27,5 % a nivel de paciente y 53,8 % postinterpretación clínica de los resultados positivos.	No se reporta	No se reporta	Concordancia (positividad y negatividad) en el 72 % de las muestras
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Carrara, 2013 (65)	No se reporta	VPN Magicplex Sepsis Real-time Test: 89 % (IC 95 %: 84 - 93) vs. Hemocultivo: 91 % (IC 95 %: 86 - 94) VPP Magicplex Sepsis Real-time Test: 71 % (IC 95 %: 57 - 82) vs. Hemocultivo: 68 % (IC 95 %: 55 - 79)	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 27. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	VPN Magicplex Sepsis Real-time Test: 82 % VPP Magicplex Sepsis Real-time Test: 30 %	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ljungström, 2015 (63)	95 % (92-97) en hemocultivo, 91 % (88-94) en PCR Multiplex y 94 % (91-96) en la Prove-it Sepsis.	VPN: 94 % (91-96) en la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test, 95 % (92-97) en la PCR Prove-it Sepsis (Microarray-based assay) y 94 % (92-97) en el hemocultivo. VPP: 73 % (60-85) en la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test, 86 % (75-97) en la PCR Prove-it Sepsis (Microarray-based assay) y 98 % (93-100) en el hemocultivo.	No se reporta	No se reporta	Coefficiente Kappa de Cohen entre PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test y hemocultivo fue de 0.52 (IC 95 % 0,37-0,66). Coefficiente kappa de Cohen entre PCR Prove-it Sepsis (Microarray-based assay) y hemocultivo fue de 0.92 (IC 95 % 0,84-0,99).

Tabla 27. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Ziegler, 2016 (59)	No se reporta.	<p>VPN: valores globales de 87 % en la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) que variaron según los valores de corte en los ciclos de cuantificación. Con valores de corte en los ciclos de cuantificación de 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies, los VPN globales fueron del 89 %.</p> <p>VPP: valores globales del 23 % en la PCR múltiple Magicplex Sepsis Real-time Test (Seegene, Corea del Sur) que variaron según las especies analizadas y según los valores de corte en los ciclos de cuantificación. En este sentido, los VPP fueron del 29 % en <i>S. Aureus</i>, del 40 % en <i>E. coli</i> y del 29 % en <i>S. pneumoniae</i>. Con relación a los valores de corte en los ciclos de cuantificación, con unos valores de 6.0 para las especies <i>Staphylococcus</i> y 9.0 para el resto de especies, los VPP globales aumentaron hasta el 59 %.</p>	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 27. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad diagnóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Precisión en la identificación del agente etiológico	Valores predictivos	Cocientes de probabilidad	Odds ratio diagnóstica	Otras (concordancia entre pruebas)
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica					
Paggi, 2021 (64)	<p>la T2MR detectó 25 de los 25 patógenos incluidos en el panel (4 <i>E. coli</i>, 4 <i>S. aureus</i>, 9 <i>K. pneumoniae</i>, 7 <i>P. aeruginosa</i> y 1 <i>E. faecium</i>). En cambio, el hemocultivo detectó 11 de 25 patógenos (1 <i>E. coli</i>, 1, <i>S. aureus</i>, 6 <i>K. pneumoniae</i>, 2 <i>P. aeruginosa</i> y 1 <i>E. faecium</i>). La diferencia entre las dos técnicas se consideró significativa ($p > 0,001$).</p>	<p>VPN: 100 %, cuando los patógenos analizados estaban incluidos de base en el panel del test y del 89,7 % (IC 95 %: 80,8 - 94,7 %) cuando los patógenos analizados no estaban incluidos de base en el panel del test para el T2MR (T2 Biosystems, EUA) y del 78,8 % (IC 95 %: 71,6 - 84,6 %) para el hemocultivo.</p> <p>VPP: 89,3 % (IC 95 %: 73,2 - 96,2 %) para el T2MR (T2 Biosystems, EUA) y del 94,4 % (IC 95 %: 70,4 - 99,2 %) para el hemocultivo.</p>	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 28. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad pronóstica de la prueba

Referencia (primer autor y año)	Tiempo hasta el resultado	Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Mortalidad	Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por microarray o secuenciación				
Leitner, 2013 (58)	SepsiTest: 4-5 horas en muestras negativas y 8-9 h en muestras positivas por el análisis de secuenciación requerido. Hemocultivo: 7 días	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Schreiber, 2013 (61)	PCR: 6-8 h Hemocultivo: 19,2 h (6,7-58,4) y hasta 12 h según la fuente.	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Nieman, 2016 (60)	4-7 h (4 h PCR+2-3 h de secuenciación en caso de muestra positiva, si se dispone del equipamiento en el propio laboratorio)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica				
Carrara, 2013 (65)	Tiempo promedio Magicplex Sepsis Real-Time Test: >13 h Tiempo promedio hemocultivo: 31 h (20-72 h)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ljungström, 2015 (63)	Hemocultivos: 12-72 horas para la detección de cultivos positivos y entre 6-7 h adicionales para la identificación de patógenos; PCR múltiple: 7 h; Micorarray: 4 h	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ziegler, 2016 (59)	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta

Tabla 28. Resultados de los estudios incluidos con población pediátrica relativos a la utilidad pronóstica de la prueba (continuación)

Referencia (primer autor y año)	Tiempo hasta el resultado	Cambio en el plan de tratamiento antimicrobiano	Mortalidad	Tiempo hasta inicio del tratamiento correcto
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica				
Paggi, 2021 (64)	T2MR (T2 Biosystems, EUA): promedio de 3,7 h (IQR: 3,6-4,1) Hemocultivo: promedio de 116,9 h (IQR: 106,8-119,6).	Cambios a lo largo de todo el tratamiento: 63,6 % (14/22) de los pacientes con T2MR +, 26 % (13/50) de los pacientes con T2MR -/ HC- y 33,3 % (2/6) de pacientes con T2-/BC+ (p valor: 0,004). Cambios en <24 h: 27,3 % (6/22) de pacientes con T2MR + y 2 % (1/50) de pacientes con T2-/BC- (p valor 0,002).	30,5 % (25/82) a los 30 días.	No se reporta

Tabla 29. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la utilidad pronóstica de la prueba

Referencia (primer autor y año)	Morbilidad	Duración del tratamiento antimicrobiano	Calidad de vida relacionada con la salud
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación (SepsiTest, Molzym, Alemania)			
Leitner, 2013 (58)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Schreiber, 2013 (61)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Nieman, 2016 (60)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica			
Carrara, 2013 (65)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ljungström, 2015 (63)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ziegler, 2016 (59)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Paggi, 2021 (64)	No se reporta	43,26 h (IQR: 23,9 – 192,0) en el grupo con T2MR+ y de 192 h (IQR: 192,0 – 192,0) en los pacientes con T2MR- y HC- (p>0,001).	No se reporta

Seguridad

Tabla 30. Resultados de los estudios incluidos con población adulta relativos a la seguridad

Referencia (primer autor y año)	Efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro	Riesgo de contaminación de la muestra	Tasas de fallo de la prueba
PCR de amplio espectro a tiempo real e identificación microbiológica por secuenciación (SepsiTest, Molzym, Alemania)			
Leitner, 2013 (58)	No se reporta	La detección de <i>Alkalibacterium olivapovliticus</i> , <i>Methylovorus mayus</i> , <i>Pseudomonas flavescens</i> , y <i>Thiobacillus</i> spp. mediante el SepsiTest se asoció a posible contaminación.	No se reporta
Schreiber, 2013 (61)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Nieman, 2016 (60)	No se reporta	El 51,2 % (n=22) de hemocultivos positivos, que equivale al 9,3 % de las muestras totales (n=236) fueron consideradas muestras contaminadas. El 44,7 % (n=47) de las PCR-ST, que equivale al 8,9 % de las muestras totales (n=236) fueron consideradas muestras contaminadas.	No se reporta
PCR múltiple a tiempo real para la identificación microbiológica			
Carrara, 2013 (65)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Loonen, 2014 (62)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Ljungström, 2015 (63)	No se reporta	No se reporta	El control de proceso fue inválido o parcialmente inválido en 45 (12 %) de las 383 muestras inicialmente testadas.
Ziegler, 2016 (59)	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Paggi, 2021 (64)	No se reporta	2,4 % (2/84) en la T2MR	No se reporta

Aspectos económicos

Tabla 31. Resultados de los estudios incluidos con población adulta en relación con consideraciones de implementación de tipo económico

Referencia (primer autor y año)	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
PCR (de forma genérica)					
Cita abreviada: Zacharioudakis (2019)	<p>Tipo de evaluación económica:</p> <p>Análisis de coste-efectividad</p> <p>Objetivos:</p> <p>Evaluar el coste-efectividad de los test moleculares como adjuntos a los hemocultivos en pacientes con sepsis severa o shock séptico.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>Estados Unidos, ámbito hospitalario.</p> <p>Fecha de realización del estudio: 2019</p>	<p>Población:</p> <p>Pacientes con sepsis severa o shock séptico admitidos en urgencias.</p> <p>Intervención:</p> <p>Ensayo molecular adjunto al hemocultivo.</p> <p>Comparadores:</p> <p>Hemocultivo</p> <p>Beneficios:</p> <p>Las técnicas de diagnóstico molecular rápido reducen el tiempo de diagnóstico respecto al hemocultivo.</p> <p>Costes:</p> <p>Sin información</p>	<p>Perspectiva del análisis:</p> <p>Perspectiva hospitalaria.</p> <p>Horizonte temporal:</p> <p>El horizonte temporal va desde la admisión hospitalaria hasta el alta o exitus de los sujetos.</p> <p>Ajuste temporal:</p> <p>No</p> <p>Modelización:</p> <p>Se utilizó un modelo de análisis de decisión.</p> <p>Análisis de sensibilidad:</p> <p>No</p>	<p>Parámetros:</p> <p>Valor del porcentaje de hemocultivos positivos: 0,318; valor del porcentaje de bacterias Gram-positivo aisladas: 0,257; valor del porcentaje de bacterias Gram-negativas aisladas: 0,366; porcentaje de hongos aislados: 0,023; valor del porcentaje total de terapia antimicrobiana apropiada: 0,851; valor de la tasa de pacientes recibiendo terapia antimicrobiana apropiada: 0,675; valor de la tasa de pacientes sobrevivientes recibiendo terapia antimicrobiana inapropiada: 0,500; sensibilidad del ensayo molecular: 0,9 (0,5-0,95); Eficiencia del panel del ensayo molecular: 0,67 (0,3-0,9); diferencia en la duración de la estancia hospitalaria entre terapia antimicrobiana apropiada y la terapia antimicrobiana inapropiada (0-4) días; coste de los ensayos moleculares: 130 \$ (100-1.000 \$); coste de hospitalización por día: 2.367.01 \$.</p> <p>Análisis incremental:</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria \pm 4 días entre los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano apropiado y los que lo recibieron inapropiado: -7.302 \$/ muerte evitada - 599 \$/ cambio de tratamiento inapropiado a apropiado. Duración igual de la estancia hospitalaria: 9.902 \$/ muerte evitada y 812 \$/ cambio de tratamiento inapropiado a apropiado. Duración de la estancia hospitalaria \pm 2 días: 1.300/ muerte evitada y 107/ cambio de tratamiento inapropiado a apropiado.</p> <p>Análisis de sensibilidad:</p> <p>El predominio del uso del enfoque de ambos sistemas diagnósticos permaneció cuando la duración de la estancia hospitalaria varió en 4 días, la sensibilidad del ensayo molecular fue 52 %, la eficiencia del panel fue 39 % y el costo fue 270 \$. En caso que los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana apropiada e inapropiada tuvieran exactamente la misma duración de estancia hospitalaria, el ICER se mantuvo en 20.000 \$ / muerte evitada por cada sensibilidad estudiada en el rango preespecificado (0,5-0,95), eficiencia del panel 34 % y costo del ensayo 313 \$. Cuando la diferencia en la estancia hospitalaria del hospital fue de 2 días, el enfoque de paquete fue dominante cuando el costo del ensayo fue de 135 \$ y la eficiencia del panel 77 %. Finalmente, para el costo del ensayo entre 135 \$-447 \$, todos los valores examinados de eficiencia del panel (0,3-0,95) y todas las sensibilidades del ensayo examinadas (0,5-0,95), el ICER fue de 20.000 \$ / muerte evitada.</p>	<p>La utilización de algoritmos de diagnóstico que utilizan ensayos moleculares como complemento a los hemocultivos son coste-efectivos, incluso cuando la estancia hospitalaria no difiere entre los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano adecuado y los que reciben tratamiento antimicrobiano inapropiado, y para una amplia gama de sensibilidad del ensayo, coste y eficiencia del panel.</p> <p>Evaluación de la calidad del estudio: Media</p>

