

Diagnóstico molecular de microorganismos resistentes

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Diagnóstico molecular de microorganismos resistentes

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2026

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco:

<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: 2026

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 — 48010 Bilbao

NIPO: en tramitación (Ministerio de Sanidad)

Diagnóstico molecular de microorganismos resistentes. Valentin Imeshtari, Nora Ibarгойen-Roteta, Lorea Galnares-Cordero. Vitoria-Gasteiz. Ministerio de Sanidad/Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2026.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: en tramitación (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA 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 el 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:

Imeshtari V, Ibarгойen-Roteta N, Galnares-Cordero L. Diagnóstico molecular de microorganismos resistentes. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2026. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**

Índice de autores/as

Imeshtari, Valentin. Departamento de Salud Pública y Enfermedades Infecciosas, Universidad Sapienza, Roma, Italia.

Ibargoyen-Roteta, Nora. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba), Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Bilbao, España.

Galnares-Cordero, Lorea. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba), Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Bilbao, España.

Revisión del Informe

Sota Busselo, Mercedes. Jefa de la Unidad de Gestión Clínica de los Laboratorios de Gipuzkoa, Hospital Universitario Donostia, OSI Donostialdea, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Donostia, España.

Taboada Gómez, Jorge. Jefe de Servicio, Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao, España.

Agradecimientos

A María Ximena Rojas Reyes, Ariadna Auradell Rispau e Isabel Cristina Rada Ramírez por su ayuda y consejo.

Declaración de conflictos de intereses

Los/las autores/as declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este informe de evaluación.

Desarrollo del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Imeshtari, Valentin e Ibarгойen-Roteta, Nora (Osteba-BIOEF).

Documentación: Galnares-Cordero, Lorea (Osteba-BIOEF).

Coordinación y gestión administrativa: Ibarгойen-Roteta, Nora (Osteba-BIOEF) y Galnares-Cordero, Lorea (Osteba-BIOEF).

Edición y difusión: Leunda-Iñurritegui, Anaitz (Osteba-BIOEF) y Galnares-Cordero, Lorea (Osteba-BIOEF).

Autor/a para correspondencia

osteba@bioef.eus

Índice

Índice de tablas y figuras	11
Abreviaturas	13
Resumen estructurado	17
Laburpen egituratua	19
Structured Summary	21
I. Introducción	23
I.1. El problema de la resistencia antimicrobiana	23
I.2. Población diana	25
I.3. Pruebas habituales para identificar resistencia a tratamiento antibiótico	26
I.4. Métodos rápidos para la detección de resistencia bacteriana a los antibióticos	27
I.5. Regulación: licencias y autorizaciones	30
I.6. Justificación del informe	30
II. Objetivos	32
III. Metodología	33
III.1. Definición de la pregunta PICO	33
III.2. Identificación de la evidencia, cribado y selección de estudios	33
III.2.1. Identificación de la evidencia	33
III.2.2. Selección de estudios	34
III.3. Valoración del riesgo de sesgo	34
III.4. Medidas del efecto del tratamiento	35
III.5. Extracción y síntesis de los datos	35
III.5.1. Extracción de los datos	35
III.5.2. Síntesis de la evidencia	36
III.6. Valoración de la calidad de la evidencia	36
III.7. Revisión interna y externa	37
IV. Resultados	38
IV.1. Resultados generales	38
IV.2. Calidad de las RS identificadas	40

IV.3.	Resultados por tipo de microorganismo/ aplicación clínica	40
IV.3.1.	<i>Helicobacter pylori</i> resistente a claritromicina en muestras de heces	40
IV.3.2.	Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopos rectales	43
IV.3.3.	Estafilococo resistente a meticilina	44
IV.3.4.	Enterococo resistente a vancomicina	47
IV.3.5.	Septicemia	48
IV.3.5.1.	Precisión diagnóstica en población pediátrica con septicemia	50
IV.3.5.2.	Precisión diagnóstica en población adulta con septicemia	50
IV.3.5.3.	Impacto clínico del uso de NAAT en población adulta con septicemia	52
IV.3.6.	Tuberculosis	54
IV.3.6.1.	LPA para identificación de tuberculosis, resistencia a rifampicina, multiresistencia y/o resistencia extrema	56
IV.3.6.2.	Pruebas Xpert para identificación de tuberculosis, resistencia a rifampicina, multiresistencia o resistencia extrema	59
IV.3.6.3.	Impacto clínico del uso de Xpert MTB/RIF en los desenlaces de pacientes con tuberculosis	64
IV.4.	Resultados sobre coste-efectividad	65
V.	Discusión	69
VI.	Conclusiones generales	74
VII.	Referencias	76
VIII.	Anexos	87
Anexo VIII.1.	Búsqueda de la literatura	87
Anexo VIII.2.	Valoración de la calidad de las RS por AMSTAR 2	117
Anexo VIII.3.	Valoración de la calidad de las RS de evaluaciones económicas por Checklist de CICERO ISPOR	126
Anexo VIII.4.	Tabla descriptiva de RS	132
Anexo VIII.5.	Estudios individuales incluidos en las RS y valoración de su calidad	154
Anexo VIII.6.	Perfiles de evidencia GRADE para cada indicación	177

Índice de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1. Resumen de los estudios individuales que incluyen datos para los principales LPA y para las pruebas Xpert	55
---	----

Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios	39
Figura 2. Matriz de solapamiento de estudios individuales por las RS	41

Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMK	Amikacina
AMSTAR 2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AUC	Área bajo la curva (por sus siglas en inglés, <i>Area under the curve</i>)
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CE	<i>Conformité Européenne</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CM	Capreomicina
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
DOR	<i>Odds Ratio</i> Diagnóstica, (por sus siglas en inglés, <i>Diagnostic odds ratio</i>)
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EPC	Enterobacterias productoras de carbapenemasa
ERV	Enterococos resistentes a vancomicina
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter spp</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLC	Fichas de Lectura Crítica de Osteba
FQ	Fluoroquinolonas
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>

INH	Isoniacida
ISPOR	<i>The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research</i>
CICERO	<i>ISPOR CrIteria for Cost (-Effectiveness) Review Outcomes</i>
KAN	Kanamicina
LRT	Tracto respiratorio inferior (por sus siglas en inglés. <i>Low Respiratory Tract</i>)
LPA	Ensayo de sonda lineal (por sus siglas en inglés, <i>Line Probe Assay</i>)
LR+	<i>Likelihood Ratio</i> positivo
LR-	<i>Likelihood Ratio</i> negativo
MA	Metaanálisis
MALDI-TOF	Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz-Tiempo de Vuelo (por sus siglas en inglés, <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time-of-Flight</i>)
MDR	Multirresistencia antimicrobiana (por sus siglas en inglés, <i>Multidrug resistance</i>)
MDR-TB	Tuberculosis multirresistente (por sus siglas en inglés, <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)
MMR	Microorganismo multirresistente
mPCR	PCR múltiple (por sus siglas en inglés, <i>PCR multiplex</i>)
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAAT	Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (por sus siglas en inglés, <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>)
NOS	<i>New Castle Ottawa Scale</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés, <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCR-ESI-MS	PCR seguida de espectrometría de masas con ionización por <i>electrospray</i> (por sus siglas en inglés, <i>PCR-Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i>)
PICOD	Población, Intervención, Comparación, <i>Outcomes</i> y Diseño de estudios.

PRAN	Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos
qPCR	PCR cuantitativa (por sus siglas en inglés, <i>quantitative PCR</i>)
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2</i>
RAM	Resistencia Antimicrobiana
RCEI	Ratio de Coste-Efectividad Incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RIF	Rifampicina
RoB	<i>Risk of Bias</i> de Cochrane
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions</i>
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
SLID	Fármacos inyectables de segunda línea (por sus siglas en inglés, <i>Second-Line Injectable Drugs</i>)
SNS	Sistema Nacional de Salud
SROC	<i>Summary Receiver Operating Characteristic</i>
TB	Tuberculosis
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
XDR	Microorganismos extremadamente resistentes (por sus siglas en inglés, <i>Extensively drug-resistance</i>)
XDR-TB	Tuberculosis extensamente resistente (por sus siglas en inglés, <i>Extensively Drug-Resistant tuberculosis</i>)

Resumen estructurado

Título: Diagnóstico molecular de microorganismos resistentes.

Autores: Imeshtari V, Ibarгойen-Roteta N, Galnares-Cordero L.

Palabras clave: diagnóstico molecular, microorganismos resistentes.

Fecha: 2026

Páginas: 200

Referencias: 95

Lenguaje: castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) constituye un grave problema de salud pública global, ya que dificulta el manejo clínico y aumenta la mortalidad, sobre todo en los casos de sepsis o tuberculosis (TB). A pesar de la reducción del consumo de antibióticos en Europa, la carga de la enfermedad sigue siendo elevada. Las limitaciones de los métodos tradicionales de diagnóstico han llevado al desarrollo de técnicas rápidas, sobre todo de técnicas moleculares que permiten identificar los patógenos causantes, así como los genes de resistencia de forma precoz, optimizando el tratamiento y el control epidemiológico.

Objetivos

Los objetivos son: 1) evaluar la seguridad, eficacia y eficiencia del diagnóstico molecular de microorganismos resistentes y/o multirresistentes (MMR) para la detección precoz de los mismos mediante una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica y 2) determinar las posibles implicaciones de la detección precoz de resistencias y/o MMR en lo que respecta al inicio de los tratamientos, pronóstico, control y/o transmisión de las infecciones causadas por estos microorganismos.

Metodología

Se realizó una RS mediante búsquedas en bases de datos especializadas y generales, que fue actualizada en 2025. Se seleccionaron aquellas RS, metaanálisis y evaluaciones económicas sobre la precisión diagnóstica, eficacia, eficiencia y coste de las pruebas de diagnóstico molecular de RAM, mediante selección por pares. El riesgo de sesgo se evaluó con herramientas validadas, en función del diseño del estudio. Los datos de los estudios fueron extraídos

de forma sistemática, y la evaluación de la calidad de la evidencia se hizo siguiendo el marco GRADE.

Análisis económico: SI

NO

Opinión de Expertos: SI

NO

Resultados y Discusión

Se identificaron 88 RS. Tras el proceso de selección y la actualización realizada en marzo de 2025, se incluyeron finalmente 32. La mayoría de estas RS evaluaron la precisión diagnóstica y, en menor medida, el impacto clínico y económico de estas pruebas moleculares. Las RS se centraron principalmente en TB, septicemia y en patógenos resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y/o enterobacterias productoras de carbapenemasas, entre otros.

Los resultados indican que las pruebas moleculares rápidas presentan una elevada precisión diagnóstica, aunque con una heterogeneidad considerable entre estudios. La evidencia sobre el impacto del uso de estas pruebas en desenlaces clínicos relevantes, como mortalidad, es limitada y de baja calidad, observándose principalmente beneficios en la reducción del tiempo hasta el diagnóstico y en la optimización del tratamiento antibiótico.

Las evaluaciones económicas sugieren que estas pruebas pueden ser coste-efectivas, especialmente en los casos de septicemia y TB, aunque los resultados dependen del contexto sanitario.

La mayoría de los estudios se realizaron en población adulta, siendo escasa la evidencia en población pediátrica.

Conclusiones

Las pruebas moleculares rápidas ofrecen una alta precisión diagnóstica para detectar microorganismos resistentes y/o MMR en diversos contextos clínicos. Sin embargo, la evidencia sobre su impacto en desenlaces clínicos relevantes es limitada y de baja calidad. Algunos estudios indican una reducción del tiempo hasta el tratamiento adecuado y un posible coste-efectividad, especialmente en septicemia. La heterogeneidad de los estudios y la escasez de datos en población pediátrica limitan la generalización, por lo que se requieren más estudios adaptados a nuestro contexto.

Laburpen egituratua

Titulua: Mikroorganismo erresistenteen diagnostiko molekularra.

Egileak: Imeshtari V, Ibarгойen-Roteta N, Galnares-Cordero L.

Gako-hitzak: diagnostiko molekularra, mikroorganismo erresistenteak.

Data: 2026

Orrialde-kopurua: 200

Erreferentziak: 95

Hizkuntza: gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Mikrobioen kontrako erresistentzia (MKE) mundu mailako osasun publikoaren arazo larria da, maneiu klinikoak zailtzen baitu eta heriotza-tasa handitzen, batez ere sepsia edo tuberkulosia (TB) dagoenean. Europan, antibiotikoen kontsumoa murriztu bada ere, gaixotasunaren karga handia da oraindik. Diagnostikoaren ohiko metodoen mugek teknika azkarrak garatzea ekarri dute, batez ere patogeno eragileak eta erresistentzia-geneak goiz identifikatzea errazten duten teknika molekularrak, tratamendua eta kontrol epidemiologikoa optimizatuz.

Helburuak

Hauek dira helburuak: 1) Mikroorganismo erresistenteen eta multierresistenteen (MMR) diagnostiko molekularren segurtasuna, eraginkortasuna eta efizientzia ebaluatzea, goiz detektatzeko ebidentzia zientifikoaren berrikuspen sistematiko (RS) baten bidez, eta 2) erresistentziak eta MMR goiz detektatzean egon daitezkeen inplikazioak zehaztea, tratamenduen hasierari, pronostikoari eta mikroorganismo horiek eragindako infekzioen transmisioari dagokienez.

Metodologia

Berrikuspen sistematiko bat (RS) egin zen datu-base espezializatu eta orokorretan bilaketak eginez, eta 2025ean eguneratu zen. RS, metaanalisi eta ebaluazio ekonomiko batzuk hautatu ziren zehaztasun diagnostiko, eraginkortasun, efizientzia eta diagnostikoaren proben kostuari buruz, binakako hautaketaren bidez. Baliozkotutako tresnen bidez ebaluatu zen alborapen-arriskua, azterlanaren diseinuaren arabera. Azterlanen datuak modu sistematikoan

atera ziren, eta ebidentziaren kalitatearen ebaluazioa GRADE esparruaren arabera egin zen.

Analisi ekonomikoa: BAI

EZ

Adituen iritzia: BAI

EZ

Emaitzak eta eztabaida

88 RS identifikatu ziren. Hautaketa-prozesuaren eta 2025eko martxoan egindako eguneraketaren ondoren, 32 sartu ziren azkenean. Berrikuspen sistematiko gehienek zehaztasun diagnostikoa ebaluatu zuten eta, neurri txikiagoan, proba molekular horien inpaktu klinikoa eta ekonomikoa. Berrikuspen sistematikoak, nagusiki, TBn, septizemian eta patogeno erresistenteetan ardatz ziren, hala nola metizilinari erresistentzia dion *Staphylococcus aureus*, bankomizinari erresistentzia dioten enterokokoak eta karbapenemak sortzen dituzten enterobakterioak.

Emaitzek adierazten dutenez, proba molekular azkarrek zehaztasun diagnostiko handia dute; hala ere, heterogeneotasun handia dago azterlanen artean. Proba horiek erabiltzeak ondorio kliniko garrantzitsuetan, hala nola hilkortasunean, duen eraginari buruzko ebidentzia mugatua eta kalitate txikikoa da, eta, nagusiki, onurak ikusten dira diagnostikoa egin arteko denbora murrizten delako eta tratamendu antibiotikoa optimizatzen delako.

Ebaluazio ekonomikoek aditzera ematen dute kostuaren aldetik eraginkorrak izan daitezkeela proba horiek, bereziki septizemia eta tuberkulosi kasuetan, emaitzak osasun-testuinguruaren arabera badira ere.

Azterlan gehienak populazio helduarekin egin ziren, pediatriako populazioaren ebidentzia, berriz, urria da.

Ondorioak

Proba molekular azkarrek zehaztasun diagnostiko handia eskaintzen dute mikroorganismo erresistenteak eta MMRak detektatzeko hainbat testuinguru klinikoetan. Hala ere, emaitza kliniko garrantzitsuen gaineko inpaktuari buruzko ebidentzia mugatua eta kalitate txikikoa da. Azterlan batzuek adierazten dute tratamendu egokira arteko denbora murrizten dela eta kostu-eraginkortasun posiblea, bereziki septizemian. Azterlanen heterogeneotasunak eta pediatriako populazioaren datu-eskasiak orokortzea mugatzen dute; hortaz, gure testuingurura egokitutako azterlan gehiago behar dira.

Structured Summary

Title: Molecular diagnosis of drug-resistant microorganisms.

Authors: Imeshtari V, Ibarгойen-Roteta N, Galnares-Cordero L.

Keywords: molecular diagnosis, drug-resistant microorganisms.

Date: 2026

Number of pages: 200

References: 95

Languages: Spanish, and abstract in Spanish, Basque and English.

Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) is a serious public health problem worldwide, given that it makes clinical management more difficult and increases mortality, especially in cases of sepsis or tuberculosis (TB). Despite reductions in antibiotic use in Europe, the prevalence of AMR remains high. The limitations of traditional diagnostic approaches have led to the development of rapid methods, in particular molecular techniques that enable the early identification of pathogens involved and drug resistance-associated genes, allowing treatment optimisation and epidemiological surveillance.

Objectives

1) To assess the safety, efficacy and efficiency of the molecular diagnosis of single and/or multidrug-resistant microorganisms for their early detection, through a systematic review (SR) of the scientific evidence and 2) to determine the potential implications of early detection of single and/or multidrug resistance regarding treatment initiation, prognosis, control and/or transmission of the infections caused by these microorganisms.

Methods

An SR was conducted based on searches in specialised and general databases, and brought up to date in 2025. Two independent reviewers selected SRs, meta-analyses and economic assessments on the diagnostic accuracy, efficacy, efficiency and costs of molecular diagnostic methods for AMR for inclusion in the analysis. The risk of bias was assessed with validated tools appropriate to the study design. Data were systematically extracted from the studies, and the quality of the evidence was evaluated using the Grading of

Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework.

Economic analysis: YES

NO

Expert opinion: YES

NO

Results and Discussion

A total of 88 SRs were identified. After updating the search in March 2025 and applying the selection criteria, 32 were finally included. The SRs assessed diagnostic accuracy in most cases, and to a lesser extent, the clinical and economic impact of the molecular techniques of interest. They mainly focused on TB, septicaemia, and certain drug-resistant pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.

Results indicate that rapid molecular techniques have a high diagnostic accuracy, although there is considerable heterogeneity between studies. The evidence concerning the impact of these techniques on key clinical outcomes, such as mortality, is limited and of low quality. The main benefits found were reductions in time to diagnosis and the optimisation of antibiotic therapy.

Economic assessments suggest that these techniques may be cost-effective, especially in cases of septicaemia and TB, although outcomes depend on the healthcare setting.

The majority of studies were performed in adults, with limited evidence in children.

Conclusions

Rapid molecular techniques provide high diagnostic accuracy for detecting single- and/or multidrug-resistant microorganisms in a wide variety of clinical settings. Nonetheless, the evidence of their impact on key clinical outcomes is limited and of low quality. Some studies report decreases in time to administration of appropriate therapy and possible cost-effectiveness, especially in septicaemia; however, the heterogeneity of studies and the scarcity of data in children limit the generalisation of the findings. For this reason, there is a need for further research adapted to our setting.

I. Introducción

I.1. El problema de la resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana (RAM) se produce cuando los microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus, evolucionan hasta convertirse resistentes a los tratamientos antimicrobianos, como es el caso de los antibióticos, que son utilizados para tratar estas condiciones (1).

La multiresistencia antimicrobiana (MDR, por sus siglas en inglés) se define como el desarrollo de una falta de susceptibilidad a al menos un fármaco en tres o más categorías antimicrobianas (2), y los microorganismos extremadamente resistentes (XDR, por sus siglas en inglés), a aquellos que presentan una falta de susceptibilidad al menos a un agente en todas las categorías antimicrobianas, salvo en dos o menos categorías (2). Esta resistencia al tratamiento antimicrobiano viene condicionada por varios factores, entre los que se encuentran: i) factores medioambientales, como una mala higiene o determinadas prácticas agrícolas; ii) factores relacionados con los/las pacientes, como la falta de concienciación o automedicación; iii) factores relacionados con los medicamentos, como el acceso a antibióticos no recetados; y, iv) factores relacionados con el personal médico, como la prescripción inadecuada de medicamentos (3).

A nivel global, se ha reportado un total de 7,7 millones de muertes anuales en todo el mundo por infecciones bacterianas, de las cuales 1,27 son causadas por resistencia a los antibióticos por parte de los patógenos (4). En Europa, a pesar de haber conseguido reducir en un 23 % la toma de antibióticos entre los años 2011 y 2022, la RAM se mantiene como uno de los principales problemas sanitarios debido a su complejidad y a la necesidad de soluciones integrales (5). De hecho, tanto es así que se espera que en 2035 la resistencia a los antibióticos de último recurso aumente 2,1 veces en comparación con 2005 (4), pudiendo alcanzarse 10 millones de muertes anuales en 2050 (6).

En un estudio de 2019 en el que se incluyeron datos de 204 países y territorios sobre las muertes asociadas a 33 patógenos bacterianos a través de 11 síndromes infecciosos principales, de los 13,7 millones de muertes relacionadas con las infecciones (IC 95 % de 10,9 a 17,1), 7,7 millones (IC 95 % de 5,7 a 10,2) estuvieron asociadas a dichos 33 patógenos bacterianos (tanto

resistentes como sensibles a tratamiento antimicrobiano) (7). Se estimó que la muerte asociada a esos 33 patógenos comprendía el 13,6 % de todas las muertes globales y el 56,2 % (IC 95 % de 52,1 a 60,1) de las muertes relacionadas con septicemia en 2019.

Cinco fueron los patógenos responsables del 54,9 % de las muertes (IC 95 % de 52,9 a 56,9), entre los que se encontraban: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. El tipo de síndrome infeccioso y patógeno variaba en función del lugar y la edad. La tasa de mortalidad estandarizada por edad fue más importante en la región subsahariana (230 muertes [IC 95 % de 185 a 285] por 100 000 habitantes), y de forma menos importante en la superregión de altos ingresos (incluyendo países de Norte América de altos ingresos, del Sur de Latinoamérica, Oeste de Europa, países de Asia Pacífico de altos ingresos y Australasia) (52,2 muertes [IC 95 % de 37,4 a 71,5] por cada 100 000 habitantes). *Staphylococcus aureus* era la bacteria más importante y la que se asociaba con la mayor parte de las muertes globales de pacientes mayores de 15 años; en el caso de niños/as menores de cinco años, *Streptococcus pneumoniae* era el patógeno asociado con la mayoría de las muertes (7).

En una publicación más reciente de 2024, el *Global Burden of Diseases* realizó una estimación de las muertes y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuibles y asociadas a RAM bacteriana para 22 patógenos, 84 combinaciones de patógenos y fármacos y 11 síndromes infecciosos, en 204 países (8). Los/las autores/as estimaron que, en 2021, se produjeron 4,71 millones de muertes asociadas y 1,14 muertes atribuibles a RAM bacteriana. Entre 1990 y 2021 se observa un descenso de más de un 50 % de las muertes por RAM en niños/as menores de cinco años en todas las superregiones, mientras que la mortalidad en mayores de cinco años aumenta. Se señala que las muertes asociadas a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) aumentan de 261 000 en 1990 a 550 000 en 2021. En el caso de las bacterias gramnegativas, las muertes asociadas a resistencia a carbapenemasas aumentaron más que para cualquier otra clase de antibiótico, pasando de 619 000 muertes asociadas en 1990 a 1,03 millones de muertes en 2021 (8). En todo caso, hay que tener en cuenta que entre 2020 y 2021 hubo un descenso notable de las infecciones no relacionadas con COVID.

La preocupación actual en salud pública se centra en las bacterias gramnegativas y grampositivas altamente resistentes a los medicamentos, muchas de ellas del grupo *ESKAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp*), destacando entre otros SARM, enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y enterobacterias productoras de betalactamasas de es-

pectro extendido (BLEE) y resistentes a carbapenémicos (9). Las personas que presentan un mayor riesgo de sufrir una infección por este tipo de bacterias son aquellas que han tenido un diagnóstico previo de infección causada por un microorganismo multirresistente (MMR), han estado expuestas a antibióticos, han sido hospitalizadas en los últimos tres meses o utilizan dispositivos invasivos (9).

Así, en el caso de las bacteriemias, se estima que más de 48,9 millones de personas en el mundo son diagnosticadas cada año, lo que provoca un total de 11 millones de muertes (10). La detección de la sepsis es compleja debido a sus características clínicas inespecíficas y al tiempo requerido para los resultados de laboratorio, lo que retrasa el tratamiento oportuno e influye en la selección adecuada de antibióticos. Además, los procedimientos de diagnóstico presentan una baja sensibilidad, ya que sólo hasta el 40 % de los/las pacientes arrojan resultados microbiológicos positivos (10). Hoy en día, los métodos basados en el cultivo representan el estándar, pero siguen estando limitados por estos tiempos de respuesta prolongados que influyen en el tiempo hasta el tratamiento, el aumento de la transmisión, de los costes asociados y de mortalidad (11,12).

En el caso de la tuberculosis (TB), la multirresistencia (MDR-TB, por sus siglas en inglés) se ha definido por la aparición de la resistencia de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) a isoniazida (INH) y rifampicina (RIF). Sin embargo, a partir de 2006 aparecieron otras formas más resistentes, por lo que se acordó una definición más extensa de TB resistente, en referencia a cepas de MDR-TB con resistencia adicional (XDR-TB, por sus siglas en inglés) a cualquier fluoroquinolona (FQ) y al menos a tres fármacos anti-TB inyectables (capreomicina [CM], canamicina [KAN] y ampicacina). Esta definición se estableció porque estos fármacos son esenciales para el tratamiento exitoso de la MDR-TB (13).

I.2. Población diana

La población a la que van dirigidas estas pruebas de diagnóstico molecular son pacientes que presentan un hemocultivo positivo y resistencia a antibióticos y/o MMR que precisa tratamiento antibiótico, así como pacientes con frotis de cribado positivo para resistencia y/o MMR a antibióticos que precisa de precauciones de aislamiento de contacto.

I.3. Pruebas habituales para identificar resistencia a tratamiento antibiótico

Para conseguir una evolución clínica favorable de los/las pacientes que padecen una infección, se debe informar lo más rápidamente posible sobre el agente causal de dicha infección y si se trata de una bacteria que no presenta una sensibilidad homogénea a los antibióticos se debe realizar un antibiograma, puesto que la resistencia a los antimicrobianos puede obligar a modificar el tratamiento empírico inicial (14).

El objetivo de un antibiograma es evaluar *in vitro* la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, como una primera aproximación para predecir su efectividad clínica (14). La interpretación de un antibiograma permite categorizar clínicamente al microorganismo como sensible, intermedio (el tratamiento puede ser efectivo con una mayor concentración del antibiótico o asociación con otros antimicrobianos) o resistente. Con esta información, se puede evaluar la posibilidad de éxito terapéutico con el antimicrobiano utilizado en su dosis habitual o aumentada.

Uno de los parámetros más importantes que obtenemos del antibiograma es la concentración mínima inhibitoria (CMI), entendida como la concentración más baja de antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de una incubación de unas horas frente a un determinado antibiótico. Es un valor que no puede compararse entre los distintos antibióticos y/o microorganismos, por lo que su mayor o menor valor con respecto a la CMI de otro antimicrobiano no sirve para guiarse en la elección del tratamiento antibiótico dirigido (14).

Conocer los principales fenotipos de resistencia de las bacterias más comunes en la práctica clínica es de gran utilidad a la hora de elegir de forma empírica el antimicrobiano, así como su dosis más adecuada, resultando en una mayor probabilidad de éxito terapéutico y una disminución en la selección de resistencias. Las técnicas rutinarias del antibiograma se basan en un estudio fenotípico donde se observa cómo crece el microorganismo en presencia de diferentes antibióticos. Estas técnicas incluyen la dilución en agar (*gold standard* del antibiograma), macrodilución y microdilución en caldo o tiras con un gradiente antibiótico, y requieren de unas 17 h para la obtención de resultados (15).

Con el fin de acortar este tiempo, se han desarrollado nuevas técnicas para el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana para disponer de los resultados del antibiograma de una forma más rápida y fiable a la vez.

I.4. Métodos rápidos para la detección de resistencia bacteriana a los antibióticos

Se han desarrollado un considerable número de técnicas instrumentales que permiten llevar a cabo un antibiograma de forma más rápida. Entre estas se encuentran las técnicas moleculares, los *microarrays*, las técnicas inmunocromatográficas, los métodos colorimétricos, los métodos de imagen, la nefelometría o la técnica de espectrometría de masas Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz-Tiempo de Vuelo (MALDI-TOF, por sus siglas en inglés), entre otros (15). Estas técnicas producen un rendimiento de precisión diagnóstica, rentabilidad y tiempo de respuesta variables, lo que genera preocupaciones sobre su aplicabilidad.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) es la técnica molecular con mayor valor diagnóstico, permitiendo identificar el agente infeccioso que está causando la enfermedad, así como la caracterización de genotipos de resistencia y su virulencia. Aunque el tiempo necesario para realizar una PCR convencional suele ser de unas 12 horas, el desarrollo de la PCR a tiempo real ha llevado a la reducción de dicho tiempo a unas pocas horas, incluso minutos, al permitir que la lectura de los amplicones sintetizados por la polimerasa se haga de forma paralela a la amplificación de los ácidos nucleicos a través de sondas específicas (15).

En el mercado está disponibles diferentes kits moleculares que, a partir de diferentes muestras, permiten identificar varios microorganismos, así como diversos genes que confieren resistencia a antimicrobianos. En su mayoría, se tratan de técnicas de PCR que se realizan en sistemas total o parcialmente automatizados y que requieren solo de unos minutos para el procesamiento técnico de las muestras. En este apartado se describen las características más importantes de algunas de las pruebas comerciales más utilizadas.

En primer lugar, se describen algunas de las pruebas que permiten identificar tanto el microorganismo presente en la muestra como los posibles genes de resistencia. Así, el sistema Verigene® (Nanosphere) se aplica a partir de frascos crecidos de hemocultivos. La detección de los amplicones tiene lugar por la hibridación con oligonucleótidos específicos sintéticos que están marcados con nanopartículas de oro. En bacterias grampositivas, este sistema detecta en menos de tres horas y con una sensibilidad y especificidad muy cercanas al 100 %, nueve especies y cuatro géneros bacterianos, así como los genes de resistencia *mecA* y *vanA/B* (16). En bacterias gramnegativas detecta con el mismo tiempo de respuesta y con una sensibilidad y especificidad superiores al 93 %, cinco especies y cuatro géneros bacterianos, y los genes

de resistencia que codifican BLEE tipo CTX-M y carbapenemasas tipo KPC, NDM, VIM, IMP y OXA (17).

Otro de los sistemas que existe en el mercado es el sistema *FilmArray Blood Culture Identification Panel* (BioFire Diagnostics). Este sistema parte del frasco de hemocultivo crecido. En este caso se realiza una PCR anidada en la que primero se amplifica una región de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene el segmento diana y posteriormente, el producto de amplificación se utiliza como molde para una segunda PCR que tiene lugar en una matriz con pocillos con los *primers* de los diferentes ensayos (16)

Finalmente, mediante el fluorocromo LCGreen® Plus (BioFire Diagnostics), el instrumento evalúa la curva de fusión del ADN de cada pocillo de la matriz para determinar si aparece un producto de la PCR. Así, con esta versión se podía detectar en una hora 11 especies y 15 géneros de bacterias grampositivas y gramnegativas, así como cinco especies de levaduras (la versión actual de este test puede detectar 26 bacterias, siete hongos y 11 genes de resistencia). Se ha descrito que la sensibilidad y especificidad de este sistema oscila entre el 83 y el 100 % y que la especificidad es superior al 99 %, en función del patógeno estudiado (16).

El sistema GeneXpert® es otro de los sistemas comerciales que existen en el mercado que permiten tanto identificar el microorganismo resistente como los genes de resistencia. En este caso la PCR en tiempo real se realiza en cartuchos desechables. Existe un número considerable de cartuchos para llevar a cabo diferentes análisis. Así, por ejemplo, existen dos cartuchos para la detección de *Staphylococcus aureus* y la resistencia a metilicina a partir de muestras clínicas:

- El Xpert® MRSA/SABC, que se utiliza a partir de frascos de hemocultivo crecidos, y
- El Xpert® MRSA/SA SSTI, que se utiliza a partir de hisopos y permite el diagnóstico de infecciones de la piel y de tejidos blandos.

Ambas pruebas requieren una hora para la obtención de resultados y se ha descrito que presentan una sensibilidad y especificidad muy cercanas al 100 % (16,18).

El cartucho Xpert® MTB/RIF, que detecta MTB y su resistencia a RIF a partir del esputo y de líquidos biológicos en dos horas, es otro de los cartuchos disponibles. En este caso, tiene lugar una PCR anidada semicuantitativa. Se ha observado que en muestras de esputo y en el lavado broncoalveolar la sensibilidad y especificidad son del 86,8 y del 93,1 %, respectivamente, mejorando los resultados de la baciloscopia (19). De hecho, tanto Xpert MTB/RIF como Xpert Ultra son recomendadas por la Organización Mundial de la

Salud (OMS) para detectar de manera simultánea la TB y la resistencia a la RIF en personas adultas y niños/as con síntomas y signos de TB en los niveles primarios de atención sanitaria (20).

En segundo lugar, se contaría con las pruebas comerciales que no se centran en identificar el microorganismo presente en la muestra, sino los genes de resistencia presentes. Así, en la literatura se ha descrito un considerable número de PCR, tanto caseras como comerciales y automatizadas, y kits para PCR que detectan, de forma certera y con una sensibilidad y especificidad prácticamente del 100 %, un gran número de genes que confieren resistencia a los antibióticos (21). Estos métodos no facilitan la identificación del microorganismo que está originando la infección, y en la mayoría de los casos, se aplican a partir de colonias crecidas en las placas de aislamiento. Entre las PCR comerciales, se encuentra la plataforma NucliSENS EasyQ®KPC (bio-Mérieux) que detecta en dos horas genes que codifican carbapenemasas tipo KPC (22). El cartucho Xpert® Carba-R de GeneXpert® detecta, en una hora, genes que codifican carbapenemasas tipo KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48 (23).

Entre las técnicas moleculares que existen en el mercado también se encuentran los ensayos con sondas en línea (LPA, por sus siglas en inglés) (24). Se trata de pruebas moleculares que utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa (tecnología tiras de ADN) que contienen regiones moleculares parciales o sondas de los genes de resistencia en estudio. En el caso de la TB, existen principalmente dos tipos de LPA que son: GenoType MTBDRplus, que permite la detección de multirresistencia de forma simultánea a RIF e INH, y GenoType MTBDRsl, que permite detectar de forma simultánea la presencia de TB y su resistencia a FQ y fármacos inyectables de segunda línea (SLID, por sus siglas en inglés).

En el caso de GenoType MTBDRsl, la segunda versión (de 2015) identifica mutaciones detectadas por la primera versión, así como mutaciones adicionales. Mientras que la versión 1.0 requiere la existencia de frotis positivo, la versión 2.0 puede realizarse tanto si el frotis es positivo como si no. Esta prueba se puede aplicar tanto en cepas aisladas como en las muestras de pacientes, lo que elimina el tiempo de espera asociado al cultivo.

El papel de la prueba es servir como test inicial, reemplazando el test de susceptibilidad basado en cultivo para detectar resistencia a fármacos de segunda línea.

I.5. Regulación: licencias y autorizaciones

En la actualidad, las pruebas moleculares para uso en el diagnóstico de RAM y que cuentan con el marcado CE (bajo el reglamento de Productos Sanitarios para Diagnóstico In Vitro o en periodos de transición autorizados) son las siguientes:

- BioFire® FilmArray® (bioMérieux) (25):
 - Panel BCID2 (Hemocultivo): detecta 10 genes de resistencia (*mecA/C*, *vanA/B*, *KPC*, *NDM*, *VIM*, *IMP*, *OXA-48*, *mcr-1*, *CTX-M*) en una hora.
 - Panel de Neumonía: identifica siete marcadores genéticos de resistencia directamente de muestras de esputo o lavado broncoalveolar.
- Sistema Verigene® (Luminex/DiaSorin) (26):
 - Bacilos gramnegativos: identifica genes como *KPC*, *NDM*, *VIM*, *IMP*, *OXA* y *CTX-M* (BLEE).
 - Bacilos grampositivos: detecta *mecA* y *vanA/B*.
- Xpert® Carba-R (Cepheid) (27): detección y diferenciación cualitativa de las cinco familias de genes de carbapenemasas más prevalentes: *KPC*, *NDM*, *VIM*, *IMP* y *OXA48* en menos de una hora.
- Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid) (28): estándar para la detección simultánea de MTB y resistencia a RIF (gen *rpoB*).

La mayoría de estos tienen también autorización por la *Food and Drug Administration* (FDA).

I.6. Justificación del informe

En un estudio publicado recientemente en España se estimaron 155 294 infecciones por bacterias multirresistentes en 2018 (con 20 065 muertes asociadas), que aumentaron a 210 451 infecciones y 17 982 muertes en 2019, siendo en 2023 la cifra estimada de 173 653 infecciones y 24 582 muertes, lo que resalta el aumento de la carga de enfermedades y la necesidad urgente de abordar esta problemática (29).

El Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) (30) recomienda ajustar el tratamiento antibiótico, evitar el uso de tratamientos de amplio espectro y extremar las precauciones e higiene de manos en caso de pacientes que están infectados/as y colonizados/as por MMR.

Antes de iniciar tratamiento antimicrobiano en todo/a paciente con septicemia, se recomienda realizar un hemocultivo; a su vez, la administración precoz de un antibiótico adecuado disminuye la mortalidad en pacientes con bacteriemia (11).

Con la confirmación de la existencia de una bacteriemia, la identificación del microorganismo y su sensibilidad al tratamiento antibiótico, y según la evolución clínica del/de la paciente, se puede modificar, si es necesario, el tratamiento empírico e indicar el tratamiento antimicrobiano dirigido.

Cabe señalar que la reducción del tiempo en el diagnóstico es importante no solo para iniciar cuanto antes el tratamiento, sino también para disminuir el número de pacientes colonizados/as o infectados/as por microorganismos resistentes o MMR mediante la instauración precoz y efectiva de precauciones de aislamiento (30).

Por ello, es importante conocer si existe algún método de diagnóstico que permita detectar de forma más rápida si un/una paciente está infectado/a o colonizado/a por microorganismos resistentes o MMR, lo que facilitaría un inicio de tratamiento antibiótico idóneo y/o la instauración precoz de precauciones dirigidas a evitar su transmisión.

Asimismo, es importante conocer si este inicio de tratamiento precoz supondría una diferencia clínicamente relevante en los desenlaces de paciente y si el inicio precoz de las precauciones de aislamiento de contacto supone una diferencia epidemiológicamente significativa en la prevención y control de la transmisión de microorganismos resistentes y MMR en el hospital.

El presente informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación, que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de 2022 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

II. Objetivos

Los objetivos de este informe son los siguientes:

- Evaluar la seguridad, eficacia y eficiencia del diagnóstico molecular de microorganismos resistentes y/o MMR para la detección precoz de los mismos mediante una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica.
- Determinar las posibles implicaciones de la detección precoz de resistencias y/o MMR en lo que respecta al inicio de los tratamientos, pronóstico, control y/o transmisión de las infecciones causadas por estos microorganismos.

Este informe tiene como destinatario principal la CPAF, así como los/las profesionales implicados/as en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos resistentes o MMR.

III. Metodología

III.1. Definición de la pregunta PICO

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con hemocultivo positivo y resistencia a antibióticos y/o MMR que precisan tratamiento antibiótico, así como pacientes con frotis de cribado positivo para resistencia a antibióticos y/o MMR que precisan de precauciones de aislamiento de contacto.
Intervención	Detección mediante métodos moleculares de microorganismos resistentes y/o MMR en muestras invasivas (hemocultivos) y de cribado (frotis nasal/rectal/otros).
Comparación	Procedimiento habitual (mediante cultivo).
Resultados	Valorar precisión diagnóstica, seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia.
Diseño de estudios	Informes de evaluación, RS con o sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o en su defecto estudios observacionales, y estudios económicos de evaluación económica de costes y coste-efectividad.

III.2. Identificación de la evidencia, cribado y selección de estudios

III.2.1. Identificación de la evidencia

Se ha realizado una búsqueda en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en RS: *International HTA Database* y *Cochrane Library*.
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OvidWeb).

Este proceso se ha completado mediante la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas y mediante la búsqueda adicional en la base de datos de Epistemonikos para identificar otras RS que pudieran no haber sido identificadas.

La estrategia de búsqueda ha incluido entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado:

“*Molecular Diagnostic Techniques*”[Mesh]; “*Drug Resistance, Multiple, Bacterial*”[Mesh]; “*Blood Culture*”[Mesh] OR *smear*[Text Word]. Se han incluido, asimismo, términos sobre dispositivos específicos como AMR Direct Flow Chip Kit, GeneXpert CARBA o Verigene.

La búsqueda inicial se realizó entre enero y julio de 2023, sin límite temporal y para aquellos estudios publicados en inglés o castellano.

La estrategia de búsqueda seguida se incluye en el Anexo VIII.1. La búsqueda se actualizó en marzo de 2025, con el objetivo de identificar posibles revisiones posteriores.

III.2.2. Selección de estudios

Se han seleccionado informes de evaluación, RS o MA que evaluaran la seguridad y eficacia del diagnóstico molecular en la detección precoz de RAM, así como de multirresistencia.

Los estudios se han seleccionado en base a los criterios de inclusión establecidos en la formulación de la pregunta de investigación en formato PICOD (Pacientes, Intervención, Comparación, *Outcomes*, Diseño de estudios), quedando excluidos estudios *in vitro*, *ex vivo*, experimentación animal, revisiones narrativas, comunicaciones y/o póster a congresos, series de un solo caso, cartas al director, editoriales y comentarios.

En cuanto a los datos de eficiencia, se han seleccionado evaluaciones económicas completas (aquellas que evalúan al menos dos alternativas midiendo tanto los costes como los efectos resultantes de su aplicación) y análisis de costes. Los estudios considerados metodológicamente erróneos o que no informan con suficiente detalle para poder extraer sus costes y/o beneficios han sido excluidos.

El proceso de selección de estudios se ha realizado por pares. En caso de haber discrepancias, éstas se han resuelto por consenso.

III.3. Valoración del riesgo de sesgo

Para la evaluación de las RS con y sin MA y para los informes de evaluación se ha utilizado la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic*

Reviews (AMSTAR 2) (31). En caso de incluir ECA, se ha considerado la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane (RoB) (32) para estudios de precisión diagnóstica se ha utilizado la herramienta revisada *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) (33) y para los estudios de evaluación económica, las Fichas de Lectura Crítica (FLC) desarrolladas por Osteba (34).

En el caso de las revisiones de evaluación económica, se ha utilizado el Checklist *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR), CICERO (ISPOR *CrIteria for Cost-Effectiveness Review Outcomes*) (35).

La evaluación de la calidad de los estudios la ha llevado a cabo una persona experta en metodología y el trabajo realizado ha sido revisado por una segunda persona experta.

III.4. Medidas del efecto del tratamiento

En el caso de la evaluación de la precisión diagnóstica, se han tenido en cuenta los resultados para sensibilidad, especificidad y los valores de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos. Asimismo, se ha considerado la *Odds Ratio* diagnóstica (DOR, por sus siglas en inglés), los *Likelihood Ratio* positivo (LR+) y *Likelihood Ratio* negativo (LR-) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de *Summary Receiver Operating Characteristic* (SROC).

En el caso del impacto sobre los desenlaces clínicos de interés, se han tenido en cuenta la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo hasta el diagnóstico y hasta el inicio del tratamiento, entre los desenlaces más importantes.

III.5. Extracción y síntesis de los datos

III.5.1. Extracción de los datos

La extracción de datos se ha realizado de forma sistemática mediante el empleo de hojas de extracción específicamente diseñadas para ello. Los datos que se han extraído para cada estudio son los siguientes:

- Información general del estudio: autoría, fecha, lugar del estudio y tipo de diseño.

- Información de las personas participantes: características demográficas y clínicas.
- Intervenciones/comparadores.
- Datos incompletos/pérdidas para el seguimiento.
- Desenlaces clínicos y económicos.

III.5.2. Síntesis de la evidencia

Los datos de los estudios incluidos se han sintetizado en tablas de estudios descriptivos. El proceso ha sido realizado por una persona experta en metodología y revisado por una segunda persona experta.

Posteriormente, se ha seguido el marco *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (36) para sintetizar la evidencia por indicación y por tipo de prueba molecular, en los casos en los que esto ha sido posible. En la mayoría de los casos, se ha obtenido evidencia sobre la precisión diagnóstica de las pruebas, pero cuando ha sido posible, también se ha sintetizado la evidencia disponible sobre el impacto del uso de test moleculares en el diagnóstico de resistencia y/o MMR.

Cuando ha sido posible, se ha descrito la evidencia de las RS que ya utilizaban el marco GRADE para sus evaluaciones.

En el caso de estudios de evaluación económica, la síntesis de la evidencia se ha realizado de forma descriptiva.

III.6. Valoración de la calidad de la evidencia

La calidad global de la evidencia para cada indicación se ha realizado siguiendo el marco GRADE (36).

En primer lugar, se ha analizado la evidencia sobre la precisión y fiabilidad diagnóstica de los tests moleculares por cada indicación siguiendo el marco GRADE, para lo que se considera como estudio de mejor calidad aquel que incluye pacientes consecutivos/as y de forma prospectiva. En caso de encontrar datos sobre el efecto en desenlaces clínicos, se ha valorado la calidad de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la aplicación de estas pruebas en los desenlaces de interés para pacientes. En este caso, se ha considerado los ECA como estudio individual de mayor calidad para demostrar el impacto de estos tests en los desenlaces de interés para pacientes.

III.7. Revisión interna y externa

Todos/as los/as autores/as han realizado la revisión interna del informe. La revisión externa ha sido realizada por personas expertas en el tema, a quienes se ha solicitado previamente la declaración de los posibles conflictos de intereses.

En este caso, no se ha contado con la participación de los grupos de interés relacionados con pacientes o la industria. La participación se ha ceñido a profesionales sanitarios/as expertos/as del área de diagnóstico y medicina preventiva.

IV. Resultados

IV.1. Resultados generales

De la búsqueda realizada en las bases de datos seleccionadas se seleccionaron 88 RS. Tras la lectura a texto completo, se seleccionaron 26 RS iniciales, aunque finalmente se incluyeron 22. De la búsqueda realizada en Epistemonikos (ver estrategia en el Anexo VIII.1), se añadieron otras ocho referencias de interés, por lo que con las 22 anteriores suman 30 RS.

En la actualización de la búsqueda realizada en marzo de 2025 se identificaron 84 posibles nuevas referencias, de las cuales se seleccionaron finalmente dos; una RS sobre la precisión de pruebas moleculares en casos de septicemia (37) y una RS sobre coste-efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que afectan a los desenlaces de resistencia antibiótica en pacientes hospitalarios/as (38).

Por lo tanto, se han incluido finalmente 32 RS (Figura 1).

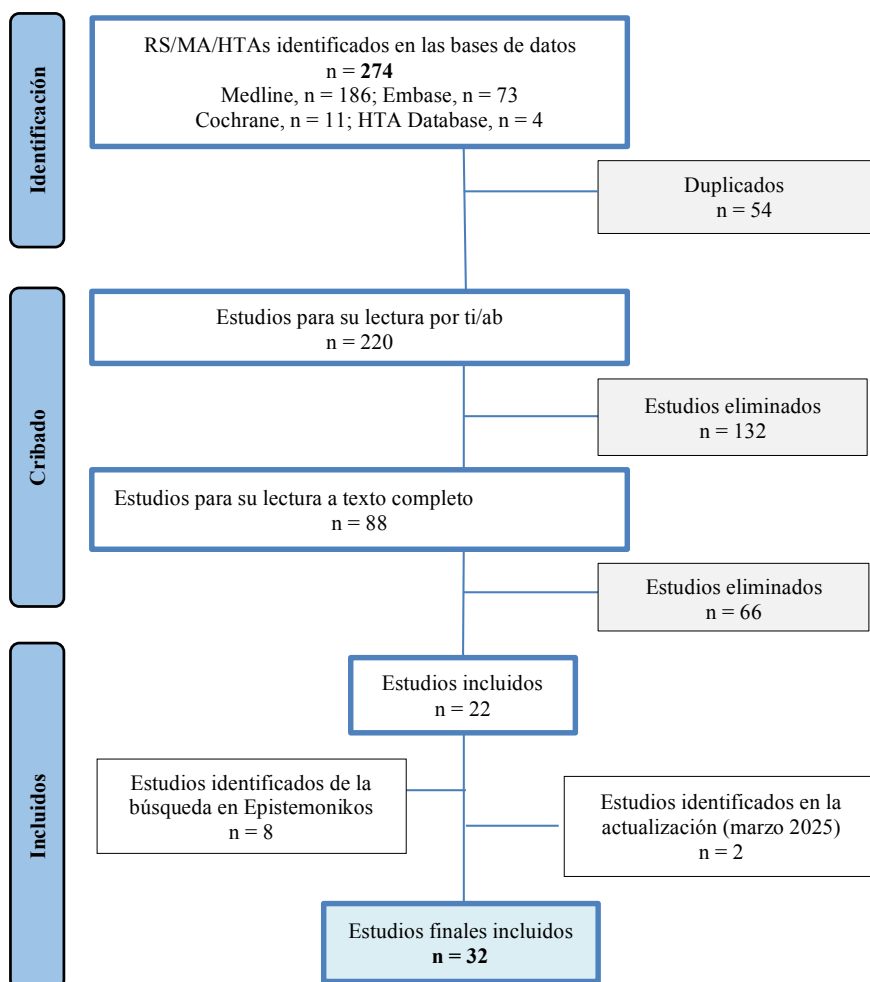


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios

Entre estas 32 RS se identificaron:

- Dos RS relacionadas con el análisis de coste-efectividad de determinadas pruebas moleculares (39,40) y otra RS que abordaba los costes de cualquier intervención hospitalaria para controlar la resistencia al tratamiento antibiótico, entre ellas el cribado de resistencia mediante test de agar o PCR (38).

- 29 RS sobre la precisión diagnóstica y/o el impacto en los desenlaces de paciente de las pruebas moleculares rápidas en diferentes contextos:
 - Una RS para enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) (41).
 - Dos RS para SARM, una en muestras respiratorias (42) y otra en muestras óseas (43).
 - Dos RS para *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina directamente en muestras de heces (44, 45).
 - Una RS para ERV (46).
 - 16 RS para TB (13,47-61).
 - Siete RS para septicemia/infección sanguínea (37,62-67).

IV.2. Calidad de las RS identificadas

Los resultados de la valoración de la calidad de las RS identificadas dirigidas a la precisión diagnóstica y al impacto en los desenlaces clínicos que fue realizada mediante la herramienta AMSTAR 2 se muestran en el Anexo VIII.2.

La calidad de las RS sobre estudios de coste-efectividad que fue evaluada mediante la herramienta CICERO se encuentra en el Anexo VIII.3.

IV.3. Resultados por tipo de microorganismo/ aplicación clínica

Las tablas descriptivas de las RS incluidas en este informe se encuentran en el Anexo VIII.4.

IV.3.1. *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina en muestras de heces

Se identificaron dos RS (44,45) relacionadas con la detección de *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina que responden a la pregunta. La RS más actual (44) presentaba además la valoración de la calidad de los estudios

incluidos y los datos utilizados para obtener los estimadores de sensibilidad y especificidad.

	Fontana 2003	Noguchi 2007	Rimbara 2009	Lottspeich 2007	Vécsei 2010	Scalatsky 2011	Rimbara 2005	Giorgio 2016	Brennan 2016	Osaki 2017	Shabereiter Gurtne#004	Beckman 2017	Pichon 2020	Kakiuchi 2020	Xu 2021	Sun 2018	Kakiuchi 2022	F.Moss 2022
Gong 2021																		
Ren 2023																		

Figura 2. Matriz de solapamiento de estudios individuales por las RS

La RS de Ren *et al.* (44) incluye siete estudios individuales (68-74) que fueron publicados después de la búsqueda realizada por Gong RJ *et al.* (45). La RS de Ren *et al.* excluía los estudios de Brennan *et al.* (75) y Rimbara *et al.* (76), puesto que se considera que el estudio de Brennan tenía datos perdidos y que el de Rimbara incluía pocas muestras (≤ 20 muestras).

La valoración de la calidad de las RS señala que, aunque las dos RS fueron consideradas inicialmente de baja calidad (valoración en el Anexo VIII.2), la RS de Ren *et al.* (44) presentaba la valoración del riesgo de sesgo de los estudios individuales mediante QUADAS-2 (ver Anexo VIII.5).

Por otro lado, los/las autores/as también presentan estudios de tratamiento, para el que identifican un ECA que tras la evaluación de su calidad con RoB 2 (77) clasifican de bajo riesgo. También identifican un estudio observacional (78) que evalúan con la herramienta *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (riesgo de sesgo moderado) y otro estudio retrospectivo (79) cuya calidad evalúan mediante la herramienta *New Castle Ottawa Scale* (NOS) y que obtuvo una puntuación de 6 estrellas (ver Anexo VIII.5).

Las principales características y datos de los estudios individuales incluidos en Ren *et al.* (44) se muestran en la figura del Anexo VIII.5.

Precisión diagnóstica para la detección de la resistencia a claritromicina en heces

El estimador global de la sensibilidad de las pruebas moleculares para la detección de *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina en muestras de heces fue de 0,93 (IC 95 % de 0,90 a 0,96), y el de la especificidad de 0,98 (IC 95 % de 0,93 a 1,00), aunque se encuentra heterogeneidad, sobre todo para la especificidad ($Q = 37,82$, $p < 0,01$, $I^2 = 37,82$ %; y, $Q = 60,34$, $p < 0,01$,

$I^2 = 93,72 \%$, respectivamente). La metarregresión realizada señaló que la sensibilidad era menor cuando el método de purificación utilizado era Qiagen, la cantidad de muestra de heces era de 180-220 mg, se utilizaba solo la prueba de susceptibilidad antimicrobiana como estándar de referencia o se utilizaba la PCR a tiempo real. En cuanto a la especificidad, ésta era menor cuando se trataba de población adulta y mayor cuando se utilizaba Qiagen como método de purificación, muestra de heces de 180-220 mg o la PCR a tiempo real.

Si se tiene en cuenta una probabilidad pretest del 10 % y un número total de 1000 muestras testadas, la prueba detectaría 93 verdaderos positivos de los 100 casos de *Helicobacter pilory* resistente a claritromicina, clasificando a siete de éstos como falsos negativos (calidad de la evidencia moderada). Por otro lado, 882 de las muestras serían clasificadas como verdaderos negativos y 18 de las muestras sin resistencia como falsos positivos (calidad de la evidencia baja) (ver tabla GRADE en el Anexo VIII.6).

Los valores de LR+ y LR- fueron de 60,67 (IC 95 % de 13,05 a 282,25) y de 0,07 (IC 95 % de 0,04 a 0,11), respectivamente. El DOR fue de 895,7 (IC 95 % de 171,9 a 4668,3). La curva SROC y el AUC fue de 0,97. La curva SROC fue analizada eliminando de uno a uno los estudios incluidos, sin observarse diferencias. Sí se observó un posible sesgo de publicación, con un *funnel plot* de Deeks asimétrico ($p < 0,05$).

La probabilidad de resistencia a claritromicina aumentaba del 32 al 97 % cuando la prueba era positiva, y disminuía al 3 % cuando ésta era negativa.

Impacto en la erradicación de la infección al aplicar pruebas de detección molecular en muestras de heces

La RS de Ren *et al.* (44) identifica un ECA (77) en el que se describe que la tasa de erradicación tras el análisis por intención de tratar y por protocolo fue de 94,3 % en ambos casos, significativamente mayor que en el grupo control (tratado sin hacer una prueba previa en heces) de 71,4 y 78,2 %, respectivamente. En Losurdo *et al.* (78), estudio que identificaba múltiples resistencias a diferentes tratamientos antibióticos (entre ellos claritromicina), los análisis por intención de tratar y por protocolo encontraron una tasa de erradicación del 90,2 y 92,3 %, respectivamente. Vecsei *et al.* (79) encontraron una tasa de erradicación del 76 %, sin observar diferencias significativas entre el uso de la muestra fecal y de la mucosa gástrica ($p = 0,63$) (calidad de la evidencia moderada, debido a pocos/as pacientes, perfil de evidencia GRADE no presentado).

IV.3.2. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hisopos rectales

Los/las autores/as de la RS (41) incluyeron 16 estudios individuales (ver características principales en el Anexo VIII.5), la mayoría en pacientes considerados/as de alto riesgo de colonización (63 %). Se señala que la calidad de los estudios individuales fue valorada con la herramienta QUADAS-2, pero no se presentan datos al respecto.

Cinco de los estudios fueron realizados en el contexto de un brote de EPC (31 %); un estudio incluía pacientes previamente identificados/as con EPC en algún tipo de muestra clínica (sangre o secreción traqueal). El resto de los estudios (63 %) incluía muestras rectales de pacientes considerados/as de alto riesgo de colonización con EPC (pacientes ingresados/as en unidades de cuidados intensivos [UCI] o unidades de geriatría, con trasplante hematopoyético de células stem, etc.) o contactos de pacientes portadores conocidos/as.

Se valoraron diferentes pruebas, aunque sólo en 11 de los estudios (69 %) la prueba molecular se dirigía a la identificación de los genes carbapenemasa más comunes (blaNDM, blaKPC, blaVIM, blaIMP, blaOXA48). De hecho, en los cinco estudios restantes (31 %), la técnica evaluada se dirigía solo a uno o dos de los siguientes genes carbapenemasas: blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA48-like. Las EPC aisladas en todos los estudios fueron, por orden descendente de prevalencia: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* y *Providencia stuartii*.

Precisión diagnóstica para la detección de EPC en hisopos rectales

El estimador global de la sensibilidad para los tests moleculares utilizados para detectar EPC directamente en hisopos rectales fue del 0,95 (IC 95 % de 0,902 a 0,989), y el de la especificidad del 0,994 (IC 95 % de 0,965 a 1), según la inferencia bayesiana. Los métodos frecuentistas también obtuvieron resultados de sensibilidad y especificidad similares para estos tests moleculares (41).

Se observó una heterogeneidad importante para el estimador de la sensibilidad ($I^2 = 90,64$; IC 95 % de 87,17 a 94,11) y el de la especificidad ($I^2 = 98,30$; IC 95 % de 97,93 a 98,67). Asimismo, la asimetría del *funnel plot* de Deeks no encontró un sesgo de publicación significativo entre los 16 estudios incluidos.

Si se tiene en cuenta una probabilidad pretest del 10 % y un número total de 1000 muestras testadas, los métodos moleculares permitirían detectar 95 de los 100 casos con EPC (verdaderos positivos), con un total de cinco

falsos negativos (calidad de la evidencia moderada). En el caso de las 900 muestras sin EPC, la prueba molecular clasificaría como verdaderos negativos a 895 y cinco serían clasificadas como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada) (ver tabla GRADE en el Anexo VIII.6).

Impacto en la erradicación de la infección por la aplicación de pruebas de detección molecular en hisopos rectales

No se han identificado estudios que proporcionen datos sobre el impacto que puede tener la utilización de estas pruebas moleculares en la erradicación de la infección por EPC.

IV.3.3. Estafilococo resistente a meticilina

Se han identificado dos RS sobre la detección de cepas de SARM fuera del contexto de septicemia. Se trata de una RS en muestras del tracto respiratorio inferior (LRT, por sus siglas en inglés) (42) y otra RS en muestras de hueso y articulaciones (43).

La RS (42) evalúa el valor diagnóstico de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés) para identificar cepas de SARM de muestras del LRT de pacientes con sospecha de neumonía para evitar así el tratamiento empírico con meticilina de la neumonía.

Esta RS realizó una búsqueda hasta septiembre de 2020. Incluyeron 24 publicaciones con 32 sets de datos: 22 estudios valoraban la precisión de NAAT para detectar *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM), mientras que 10 estudios (n = 2996 muestras) demostraron la precisión de NAAT para detectar SARM. La calidad metodológica de los estudios individuales se valoró mediante la herramienta QUADAS-2.

Como los estudios eran altamente heterogéneos, no se consideraron los estimadores de efecto para detección combinada de patógenos de estafilococos y se centró en la identificación de SARM o SASM en muestras del LRT. La mayoría de los estudios no distinguían los resultados en función del tipo de muestra utilizada.

En el caso de las pruebas moleculares para la detección en infecciones de hueso y articulaciones se ha identificado una RS (43). La búsqueda de estudios se hizo hasta julio de 2021. Se incluyeron 11 estudios, con 13 sets de datos (n = 1047 muestras) que comparaban la precisión diagnóstica de las NAAT frente a cultivo microbiológico para evaluar la detección de SASM, y

siete estudios con nueve sets de datos ($n = 727$ muestras) para evaluar SARM. La calidad de los estudios individuales se evaluó mediante la herramienta QUADAS-2, y se calcularon los estimadores globales de sensibilidad, especificidad, LR+, LR- y DOR.

Precisión diagnóstica para la detección de SARM e SASM en muestras del LRT de neumonía estafilocócica

Los estimadores de la sensibilidad y especificidad de NAAT fueron mejores en el caso de la identificación de SASM que de SARM en muestras de LRT. Así:

- Para SASM (22 estudios, $n = 4630$ muestras): la sensibilidad fue de 0,91 (IC 95 % de 0,89 a 0,94), y la especificidad de 0,94 (IC 95 % de 0,94 a 0,95). El LR+ 17,2 (IC 95 % de 9,66 a 30,63), y el LR- de 0,11 (IC 95 % de 0,06 a 0,22). El DOR fue de 207,54 (IC 95 % de 81,03 a 531,6). La I^2 para la sensibilidad y especificidad fue de 82,5 y 87,6 %, respectivamente, indicando una heterogeneidad substancial. El AUC de SROC fue de 0,98 (IC 95 % de 0,97 a 0,99), lo que implica una buena validez diagnóstica global.
- Para SARM (10 estudios; $n = 2996$ muestras): la sensibilidad fue de 0,75 (IC 95 % de 0,69 a 0,80) y la especificidad de 0,88 (IC 95 % de 0,86 a 0,89). La I^2 para la sensibilidad y especificidad fue de 97,9 y 21,4 %, respectivamente. El LR+ fue de 10,1 (IC 95 % de 5,44 a 18,72), el LR- de 0,12 (IC 95 % de 0,04 a 0,37), y DOR de 135,41 (IC 95 % de 14,83 a 1236,3). Los valores de I^2 para sensibilidad y especificidad fueron de 94,4 y 86,9 %, respectivamente, indicando una heterogeneidad importante entre estudios. La AUC de SROC fue de 0,98 (IC 95 % de 0,96 a 0,99), sugiriendo una validez diagnóstica general fuerte.

En este caso, la prueba de asimetría del *funnel plot* de Deeks no encontró riesgo de publicación aparente.

Esto supone que, si contáramos con una probabilidad pretest del 10 %, y 1000 muestras:

- Para SASM: de los 100 casos con SASM, el test NAAT sería positivo en 91 de los casos (verdaderos positivos), y en los nueve restantes la prueba sería negativa (falsos negativos) (calidad de la evidencia moderada). En el caso de las 900 muestras en las que no hay SASM, 846 serían clasificadas como verdaderos negativos y 54 serían falsos negativos (calidad de la evidencia moderada) (ver tabla GRADE en el Anexo VIII.6).

- Para SARM: de los 100 casos con SARM, el test NAAT sería positivo en 75 de los casos, lo que supone que 25 de los casos serían clasificados como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada). En el caso de las 900 muestras que no presentan SARM, 792 serían clasificadas como verdaderos negativos y 108 como falsos negativos (calidad de la evidencia moderada) (ver tabla GRADE en el Anexo VIII.6).

Impacto en la erradicación de la neumonía por la aplicación de pruebas de detección molecular en muestras del LRT

No se han identificado estudios que describan datos sobre el impacto que puede tener la utilización de estas pruebas moleculares en la erradicación de la neumonía por SARM o SASM.

Precisión diagnóstica sobre infección por SARM en muestras de articulaciones óseas

Los datos de precisión diagnóstica para detectar tanto SASM como SARM frente al cultivo microbiológico fueron los siguientes:

- Para SASM: sensibilidad de 0,89 (IC 95 % de 0,84 a 0,93), especificidad de 0,99 (IC 95 % de 0,97 a 0,99), LR+: 34,13 (IC 95 % de 20,54 a 56,73), LR-: 0,19 (IC 95 % de 0,12 a 0,39), y DOR: 283,37 (IC 95 % de 129,49 a 620,1). Los valores estadísticos para I^2 de sensibilidad y especificidad fueron 31,3 y 62,4 %, respectivamente, sugiriendo heterogeneidad de baja a moderada. El AUC de SROC fue de 0,98 (IC 95 % de 0,97 a 1,0), sugiriendo una validez diagnóstica bastante buena.
- Para SARM: sensibilidad de 0,81 (IC 95 % de 0,67 a 0,91), especificidad de 1,0 (IC 95 % de 0,99 a 1,0), LR+: 62,1 (IC 95 % de 24,5 a 157,6), LR-: 0,33 (IC 95 % de 0,16 a 0,69), y DOR: 300,25 (IC 95 % de 85,01 a 1060,5). Los valores de I^2 de la sensibilidad y especificidad de la detección de SARM tenían valores del 60,7 y 45 %, respectivamente, lo que supone una heterogeneidad moderada. El AUC de SROC para SARM fue de 1,0 (IC 95 % de 0,99 a 1,0), indicando que la validez diagnóstica era generalmente aceptable.

En este caso, la prueba de asimetría del *funnel plot* de Deeks tampoco encontró riesgo de publicación aparente.

Esto supone que si la prevalencia de SASM fuera del 10 %, en 1000 muestras en las que 100 presentarían SASM, los NAAT clasificarían como verdaderos positivos a 89 de los casos, mientras que 11 serían clasificados

como falsos negativos (calidad moderada de la evidencia). En cuanto a las muestras que no presentaran SARM, 891 serían clasificadas como verdaderos negativos y nueve como falsos positivos, por lo que no serían tratados como SARM de forma errónea (calidad de la evidencia moderada, ver tabla GRADE en Anexo VIII.6).

En el caso de la SARM, si la probabilidad pretest fuera del 10 %, en 1000 muestras en las que 100 presentarían SARM, los NAAT clasificarían como verdaderos positivos a 81 de los casos mientras que 19 serían clasificados como falsos negativos, por lo que no serían tratados como SARM (calidad de la evidencia moderada, ver tabla GRADE en Anexo VIII.6). En el caso de las muestras sin SARM, todos serían clasificados como verdaderos negativos, y no habría ningún falso positivo (calidad de la evidencia moderada, ver tabla GRADE en Anexo VIII.6).

Entre los NAAT utilizados en los estudios incluidos, el test GeneXpert era el utilizado de forma más frecuente, y su precisión diagnóstica estaba en línea con los estimadores del efecto. La heterogeneidad no pudo explicarse por el análisis de metarregresión y análisis de subgrupos por el diseño del estudio, la condición de la muestra y la técnica de selección de pacientes.

IV.3.4. Enterococo resistente a vancomicina

Se ha identificado una RS que evalúa la utilidad del test GeneXpert vanA/vanB en el diagnóstico temprano de infección por ERV (46).

Esta RS incluye cualquier tipo de muestra, aunque el tipo más frecuente son los hisopos rectales (cuatro estudios). Los resultados de los estudios fueron agrupados en tres grupos, de acuerdo con dos pruebas *gold standard*: vanA/vanB, vanA y vanB (n = 6, n = 5 y n = 5 estudios, respectivamente).

Se presentan los estimadores globales de la sensibilidad, especificidad, LR+, LR- y DOR de la prueba GeneXpert vanA/vanB para cada grupo.

- Para el grupo vanA/vanB: la sensibilidad y especificidad fue de 0,96 (IC 95 % de 0,93 a 0,98) y de 0,90 (IC 95 % de 0,88 a 0,91) respectivamente. El DOR fue de 440,77 (IC 95 % de 37,92 a 5123,55). El LR+ fue de 16,44 (IC 95 % de 3,66 a 73,86), y el LR- de 0,04 (IC 95 % de 0,00 a 0,32). El I² fue del 74,4 y 92,5 %, respectivamente.
- Para grupo vanA: la sensibilidad y especificidad fue de 0,86 (IC 95 % de 0,81 a 0,90) y de 0,99 (IC 95 % de 0,99 a 0,99) respectivamente. El DOR fue de 301,18 (IC 95 % de 20,72 a 4377,94). El LR+ fue de 40,61

(IC 95 % de 6,74 a 244,53), y el LR- de 0,18 (IC 95 % de 0,07 a 0,48). El I² fue del 76,7 y 88,5 %, respectivamente.

- Para grupo vanB: la sensibilidad y especificidad fue de 0,85 (IC 95 % de 0,63 a 0,97) y 0,82 (IC 95 % de 0,80 a 0,83), respectivamente. El DOR fue de 10,05 (IC 95 % de 0,77 a 131,68). El LR+ fue de 3,73 (IC 95 % de 1,15 a 12,09), y el LR- de 0,40 (IC 95 % de 0,08 a 2,16). El I² fue del 0 y 97,6 %, respectivamente.

La conclusión de los/las autores/as es que el test GeneXpert vanA/vanB puede diagnosticar ERV con alta precisión, aunque ésta es mayor para el diagnóstico de vanA.

En el caso de los resultados para vanA/vanB, estos datos suponen que si la probabilidad pretest fuera del 10 % y con un tamaño muestral de 1000, 96 de las muestras serían clasificadas como verdaderos positivos, mientras que cuatro serían clasificados como falsos negativos. De las muestras que no presentan resistencia vanA/vanB, 810 serían clasificados como verdaderos negativos y 90 como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada, ver tabla GRADE Anexo VIII.6).

No encontró evidencia de efecto umbral. Los resultados de la metarregresión mostraron que el tipo de muestra puede ser una posible causa de heterogeneidad. El análisis de sensibilidad demostró que la eliminación de cualquier estudio no alteraba la significación del tamaño del efecto, excepto por un estudio que, al ser incluido, la I² disminuía al 45 %. El sesgo de publicación también fue excluido, puesto que el *funnel plot* de Deeks demostró que no había asimetría sustancial.

IV.3.5. Septicemia

En la búsqueda realizada se identificaron siete RS relevantes sobre el uso de tests de diagnóstico molecular en pacientes con septicemia.

Se realizó una revisión a texto completo de estas referencias, incluyendo el análisis de su calidad mediante la herramienta AMSTAR 2 (Anexo VIII.2).

De estas RS, se seleccionaron tres RS (63,66,67).

La RS de Chen *et al.* (63) valora la precisión diagnóstica de los NAAT frente al cultivo de sangre para identificar SARM y SASM en pacientes con sospecha clínica de septicemia. Los/las autores/as obtuvieron un estimador global para la sensibilidad y especificidad, el AUC y los valores LR+, LR- y DOR. De los 33 estudios incluidos en la RS, la detección de SASM se describe

en 23 estudios (n = 8547 muestras de pacientes pediátricos/as y adultos/as), y la detección de SARM en 3 estudios (n = 479 muestras en población adulta). Las pruebas moleculares presentadas fueron PCR, PCR cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés), PCR múltiple (mPCR, por sus siglas en inglés) y SeptiFast.

La RS de D'Onofrio (66) determina el impacto clínico de la identificación del patógeno y de los genes de resistencia en las muestras de sangre directamente o tras un corto tiempo de incubación. El desenlace relevante fue la influencia de los resultados de las pruebas moleculares rápidas en el tratamiento antimicrobiano proporcionado. La RS incluyó 25 artículos, aunque solo tres de los estudios proporcionaban datos para los desenlaces relevantes (80-82). Los tests moleculares utilizados fueron el *VYOO system*, que analiza marcadores como SARM relacionada con *mecA*, enterococo resistente a vancomicina y *bla_{shv}* sobre resistencia a betalactámicos y PCR seguida de espectrometría de masas con ionización por *electrospray* (PCR-ESI-MS, por sus siglas en inglés) que puede identificar tres clases de marcadores de resistencia a los antibióticos asociados a la resistencia a la meticilina (*mecA*), la vancomicina (*vanA/vanB*) y las carbapenemasas (KPC).

La RS de Vardakas (67) compara la evidencia del impacto de estos test moleculares frente al cultivo de sangre en los desenlaces de pacientes, como mortalidad por todas las causas, duración de la estancia hospitalaria o duración de la estancia en la UCI. De los 25 estudios incluidos, solo seis proporcionaron resultados relevantes para la síntesis de la evidencia basal, con datos sobre SARM, SASM o bacterias resistentes a antibióticos sin especificar. Los tests moleculares incluidos fueron la PCR, PCR combinada con el Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) y MALDI-TOF con espectrometría de masas, en el contexto de UCI o ingreso hospitalario.

Vardakas *et al.* (67) no reportaron la calidad de los estudios y D'Onofrio *et al.* (66) señalaron el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos.

En la actualización de la búsqueda realizada en marzo de 2025 se identificó una RS posterior (37), que se centraba en evaluar la precisión de las pruebas diagnósticas de pacientes con test de cultivos positivos para la detección de patógenos y de RAM en el contexto clínico. Se incluyeron los estudios con tests comerciales que comparaban los resultados frente a la identificación fenotípica tradicional y los métodos de susceptibilidad tradicionales (manejo estándar). Se presentan resultados por bacterias gramnegativas con resistencia a tratamiento y por bacterias grampositivas con resistencia al tratamiento. El problema de esta revisión es que proporciona los estimadores globales de sensibilidad y especificidad, pero no presenta los resultados de las pruebas de heterogeneidad, con lo que es difícil valorar la variabilidad e inconsistencia entre los diferentes estudios. Los resultados se describen en el punto IV.3.5.2.

IV.3.5.1. Precisión diagnóstica en población pediátrica con septicemia

Los resultados en población pediátrica se basan en los resultados presentados por la RS de Chen *et al.* (63).

SASM en pacientes pediátricos/as

Son ocho (83-90) los estudios individuales incluidos en Chen *et al.* (63) que responden a esta pregunta, aunque son seis los que se incluyen en el MA. Los resultados muestran que los NAAT pueden no favorecer la identificación de SASM en todos los casos, aunque sí descartan SASM en muestras con resultados negativos, ya que cuenta con una alta especificidad y con un intervalo de confianza estrecho (seis estudios: sensibilidad de 0,89 [IC 95 % de 0,76 a 0,96]; especificidad de 0,98 [IC 95 % de 0,97 a 0,98]; LR+ 26,9 [IC 95 % de 6,35 a 114,2]; LR- 0,25 [IC 95 % de 0,08 a 0,8]; y, DOR 142,34 [IC 95 % de 16,85 a 1202,7]). La RS de Chen *et al.* (63) señala un AUC de SROC de 0,90 (IC 95 % de 0,74 a 1,0), lo que demuestra la capacidad discriminativa de los NAAT en esta población (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

Esto supone que, en una población de 1000 niños/as o muestras, en la que la probabilidad pretest de SASM es del 10 %, 89 de los casos serían clasificados como verdaderos positivos, y 11 serían clasificados como falsos negativos (calidad de la evidencia moderada). Por otro lado, 882 serían clasificados como verdaderos negativos y 18 como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

IV.3.5.2. Precisión diagnóstica en población adulta con septicemia

SASM en pacientes adultos/as

Los resultados de los 24 estudios incluidos en la RS de Chen *et al.* (63) demuestran que los test NAAT pueden no ser beneficiosos para la identificación de SASM, aunque sí tiene una alta especificidad, lo que puede servir para descartar la condición, como ocurre en la población pediátrica. La sensibilidad fue de 0,76 (IC 95 % de 0,69 a 0,82) y la especificidad de 0,98 (IC 95 % de 0,98 a 0,99); el LR+ fue de 28,63 (IC 95 % de 18,59 a 44,1) y el LR- de 0,34 (IC 95 % de 0,23 a 0,50); el DOR fue de 116,38 (IC 95 % de 57,68 a 234,8). El error estándar de la curva ROC fue de 0,02, siendo el valor de Q de 0,03 (baja heterogeneidad entre estudios) (calidad de la evidencia baja por imprecisión para la sensibilidad y por riesgo de sesgo de los estudios incluidos).

Esto supone que, en una población de 1000 en la que la probabilidad pretest de SARM es del 10 %, 76 de los casos serían clasificados como verdaderos positivos, y 24 serían clasificados como falsos negativos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). Por otro lado, 882 serían clasificados como verdaderos negativos y 18 como falsos positivos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

SARM en pacientes adultos/as

Tres estudios comparan la precisión diagnóstica de los test moleculares frente a los cultivos para la identificación de SARM (63). Las pruebas moleculares rápidas podrían utilizarse para descartar SARM en personas adultas. La sensibilidad fue moderada (0,83; IC 95 % de 0,59 a 0,96) y la especificidad fue consistentemente alta (0,99; IC 95 % de 0,98 a 1,0). El LR+ fue de 40,73 (IC 95 % de 3,89 a 426,1), y el LR- de 0,32 (IC 95 % de 0,08 a 1,32). El DOR fue de 268,6 (IC 95 % de 32,1 a 2250,0) (calidad de la evidencia baja por inconsistencia e imprecisión en la estimación de la sensibilidad, además de riesgo de sesgo de los estudios incluidos). Se proporciona un AUC de SROC de 0,97 (IC 95 % de 0,94 a 1,0) en población adulta (fuerte capacidad para detectar SARM en población adulta) (calidad de la evidencia baja, por imprecisión e inconsistencia y por riesgo de sesgo).

Esto supone que en una población de 1000, en la que la probabilidad pretest de SARM es del 10 %, 83 de los casos serían clasificados como verdaderos positivos, y que 17 serían clasificados como falsos negativos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). Por otro lado, 891 serían clasificados como verdaderos negativos y nueve como falsos positivos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

Resistencia a tratamiento antibiótico en bacterias grampositivas y gramnegativas

La RS de Wang *et al.* (37), además de la precisión de las pruebas comerciales en identificar el microorganismo causante de la septicemia, resumen los resultados obtenidos en identificar genes que confieren resistencia al tratamiento antimicrobiano. Entre estos genes se encuentran las siguientes carbapenemasas: IMP, KPC, OXA-48, NDM, VIM, BLEE que confieren resistencia a betalactámicos (tipo CTX-M, más frecuentes en enterobacterias), genes de resistencia a meticilina (*mecA/C*, *MREJ*) y a vancomicina (*vanA/B*). Así, cinco de los genes de RAM tienen una sensibilidad de 91-99 % y una especi-

ficidad del 99-100 %. La sensibilidad fue más baja para la carbapenemasa IMP (62 %; IC 95 % de 34 a 83 %), y VIM (70 %; IC 95 % de 38 a 90 %). Los/las autores/as concluyen que el rendimiento de las pruebas diagnósticas es muy alto, lo que apoya el uso de las pruebas moleculares en la identificación de un amplio panel de patógenos y en detectar RAM en bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque cabe señalar que la sensibilidad es algo menor en el caso de las carbapenemasas.

IV.3.5.3. Impacto clínico del uso de NAAT en población adulta con septicemia

Tiempo requerido para recibir tratamiento apropiado

Vardakas (67) incluye cinco estudios sobre el tiempo requerido para recibir tratamiento apropiado (cuatro estudios proporcionan datos sobre el tiempo medio y uno describe el valor de la media). Con la PCR el tiempo requerido fue menor (media de 4,7 a 96 horas, mediana de 1 a 48 horas).

En cuanto a datos de resistencia, el tiempo requerido para recibir tratamiento apropiado con PCR frente al cultivo de sangre fue de 4,5 días (108 horas) frente a 10 días (240 horas), respectivamente, mientras que la detección de SASM tomó una media de dos días (48 horas) frente a los 3,6 días (86,4 horas) del cultivo de sangre.

Entre los estudios individuales incluidos por D'Onofrio (66), uno encontró que el tiempo fue significativamente menor al aplicar el test molecular VYOO (SIRS-Lab test, un tipo de mPCR), en comparación con el método estándar de cultivo (media de 31,0 vs. 67,5 horas). Este estudio incluyó 245 pacientes de la UCI con septicemia en Alemania.

La calidad de la evidencia fue baja, debido a imprecisión, inconsistencia y riesgo de sesgo de los estudios incluidos (no se ha elaborado perfil de evidencia GRADE).

Tratamiento antimicrobiano utilizado

La RS de D'Onofrio (66) presentó resultados de un estudio que realizó PCR-ESI-MS en 529 pacientes en UCI con sospecha o septicemia probada.

El tratamiento antimicrobiano fue ajustado en el 41 % de los casos (80). En otro estudio con 245 pacientes con sospecha de septicemia ingresados/as en UCI, en el 24,2 % de los casos se dio una desescalada del tratamiento (cambiando de un antibiótico de espectro amplio a otro de espectro más es-

trecho). Además, en el último estudio se observa que en el 34 % de los casos el tratamiento era inadecuado (con resultados de los test de PCR positivos) (81).

La calidad de la evidencia fue baja, debido a imprecisión, inconsistencia y riesgo de sesgo de los estudios incluidos (no se ha elaborado perfil de evidencia GRADE).

Mortalidad

Vardakas (67) incluye un estudio que analiza pacientes hospitalarios/as con SARM y SASM. Se observa que las tasas de mortalidad hospitalaria fueron similares entre los/las pacientes testados/as con PCR o con cultivo de sangre (12,73 %, n = 110 vs. 12,69 %, n = 134), siendo el riesgo relativo (RR) de 1,00 (IC 95 % de 0,52 a 1,94) (91).

La calidad de la evidencia fue muy baja, debido a la imprecisión y a la inclusión de un estudio de calidad desconocida (no se ha elaborado perfil de evidencia GRADE).

Duración de la estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos

La RS de Vardakas (67) recoge los resultados de estudios que compararon el uso de la PCR y de métodos convencionales de cultivo en pacientes ingresados/as con infección sanguínea causada por SARM y SASM. Uno de los estudios señaló una menor duración (media de 11,6 vs. a 12,1 días) para el grupo testado con PCR (n = 110) frente al grupo testado con cultivo (n = 134), respectivamente (91).

Otro estudio encontró que la duración mediana fue más corta en el grupo testado con PCR frente a las personas testadas por cultivo (5 días, n = 94 vs. 8 días, n = 65) (92).

Entre los estudios incluidos por D'Onofrio (24), uno describió cuál fue la duración de la estancia hospitalaria de 439 pacientes que habían sido ingresados/as con sospecha o septicemia confirmada. Los resultados demostraron que la duración mediana de la estancia de los/las pacientes con PCR-ESI-MS positivo era algo menor que la duración de pacientes diagnosticados/as por cultivo de sangre positivo (mediana de 22 días vs. 23 días por PCR-ESI-MS vs. cultivo celular, respectivamente) (82) (calidad de la evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo).

En cuanto a la duración de la estancia en UCI, la RS de D'Onofrio (66) incluye un estudio con 439 pacientes con sospecha o septicemia confirmada.

En aquellos/as pacientes con resultados positivos para PCR-ESI-MS la duración media de la estancia fue de ocho días, mientras que la de aquellos/as testados/as por cultivo de sangre positivo fue de siete días (82). La calidad de la evidencia fue considerada muy baja, por un único estudio, imprecisión y riesgo de sesgo (no se ha elaborado perfil de evidencia GRADE).

IV.3.6. Tuberculosis

En el caso de la TB, se han identificado 16 RS que evalúan el uso de pruebas moleculares rápidas en la detección de RAM en pacientes con TB (13,47-61).

De estas RS, 15 se centran en la precisión diagnóstica de las pruebas moleculares y solo una de ellas en el impacto del uso de una de estas pruebas (Xpert MTB/RIF) en los resultados de TB de los/las pacientes (52).

Las RS identificadas se centran sobre todo en el diagnóstico de la TB pulmonar y la resistencia a la RIF (54), la multirresistencia o la resistencia extrema. En su mayoría se trata de población adulta, aunque una de ellas evalúa el uso de estas pruebas en población pediátrica (53).

Las pruebas moleculares que se incluyen en las revisiones son principalmente los LPA GenoType MTBDRplus y GenoType MTBDRsl, así como en los tests Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Xpert MTB/XDR. En total, seis de los estudios evaluaban las pruebas Xpert (48,50-54), tres estudios los tests GenoType (56-58), dos estudios evaluaban ambas pruebas (13,61), tres se centran en diferentes LPA (49,55,59) y dos en múltiples pruebas (47,60), siendo la RS de Sun *et al.* (60) una RS que incluía también el estudio de dos pruebas aprobadas por la Administración Nacional de Productos Médicos de China, denominados GeneChip Assay y Meltpro TB assay.

A continuación, se describen los resultados obtenidos para los principales LPA y para las pruebas Xpert.

Tabla 1. Resumen de los estudios individuales que incluyen datos para los principales LPA y para las pruebas Xpert

Referencia	Resistencia		Tipo TB		LPAs						NAAT (Xpert tests)		
	MR	XDR	P	EP	MTBDRsl VER 2	MTBDRsl VER 1	MTBDRplus (V1 y V2)	INNO-LIPA RIF TB	Otros	Xpert MTB/ XDR	Xpert MTB/RIF	Xpert ultra	
Lin <i>et al.</i> , 2022	X	X					X	X	X				
Zifodya <i>et al.</i> , 2021.	X		X								X	X	
Kohli <i>et al.</i> , 2021				X							X	X	
Haraka <i>et al.</i> , 2021			X								X	X	
Kay <i>et al.</i> , 2020	X		X	X							X		
Banerjee Savern <i>et al.</i> , 2020	X		X								X	X	
Nathavithara <i>et al.</i> , 2017							X		X				
Bai <i>et al.</i> , 2016	X	X	X				X						
Mao <i>et al.</i> , 2015	X	X				X							
Drobniewski <i>et al.</i> , 2015	X	X	X				X	X			X		
Theron <i>et al.</i> , 2016	X	X				X							
Cheng <i>et al.</i> , 2014	X	X				X			X				
Pillay <i>et al.</i> , 2022	X	X	X							X			
Saderi <i>et al.</i> , 2022		X	X			X				X			
Avis-Zakzuk <i>et al.</i> , 2017	X	X			X	X	X				X		
Sun Y <i>et al.</i> , 2019*	X	X					X	X			X		

*Sun *et al.* incluye también otros dos tests chinos aprobados por la Administración Nacional de Productos Médicos de China: GeneChip Assay y Meltpro TB assay.

IV.3.6.1. LPA para identificación de tuberculosis, resistencia a rifampicina, multirresistencia y/o resistencia extrema

Son 10 RS (13,47,49,55-61) las que incluyen la evaluación de las LPA en el diagnóstico de multirresistencia en pacientes con TB, una de ellas solo para la detección de resistencia extrema (13). Ninguna de las RS señala el impacto de la inclusión de estas pruebas en los desenlaces de pacientes.

De estas 10 RS, la RS que más tipos de pruebas incluye es la de Lin *et al.* (49). Los/las autores/as proporcionan datos de precisión global para todas las LPA en general, aunque también realizan análisis de subgrupos para determinar la influencia de factores como el tipo prueba utilizada o por el tipo de TB (con frotis positivo o negativo, TB pulmonar o extrapulmonar, etc.). A pesar de proporcionar datos sobre los estimadores globales de sensibilidad y especificidad, no proporcionan datos sobre intervalos de confianza ni sobre la heterogeneidad, lo que dificulta la evaluación de los resultados mediante el marco GRADE. En todo caso, en los gráficos en los que se analiza de forma conjunta la sensibilidad y especificidad de todos los test LPA, se observa que existe heterogeneidad, por lo que se asume que existe heterogeneidad en las estimaciones globales, también en el caso de los estimadores de sensibilidad y especificidad de los subgrupos.

Dentro de las LPA, se encuentran los tests MTBDRplus V1 y V2 y los tests MTBDRsl VER1 y VER2. A continuación se describen los resultados encontrados para cada uno de ellos y las RS de las que se extrae dicha información.

MTBDRplus V1 y V2

Seis RS aportan datos para este test en particular (47,49,55,56,57,61). La RS seleccionada para describir los datos sobre la precisión diagnóstica del test MTBDRplus es la RS de Lin *et al.* (49), por ser la más actual y porque el 69,47 % de los sets de datos incluidos se relacionaron con el uso de este test, a pesar de las limitaciones señaladas sobre la falta de datos de los intervalos de confianza para los estimadores globales y los resultados sobre heterogeneidad de los datos entre los estudios individuales incluidos. Sí se describen resultados para el análisis de sesgo de publicación por el *funnel plot* de Deeks, encontrando que no existe para el caso de resistencia a INH, MDR e SLID, pero sí para el caso de resistencia a RIF y resistencia extrema (49).

En cuanto a la detección de TB resistente a RIF, el estimador de sensibilidad y especificidad fue de 0,96 y 0,99, respectivamente. El LR+ fue de 88,4, y el LR- de 0,04. Se contó con los datos de 91 sets de datos. Estos datos

son similares a los calculados en una RS anterior (47) en base a 18 estudios individuales (sensibilidad de 94,6 % y especificidad de 98,2 %). Si se identificó posible sesgo de publicación.

Por lo tanto, si se considera una probabilidad pretest del 10 % de resistencia a RIF y la prueba se aplica en una población de 1000 muestras, se obtendrían 96 verdaderos positivos y cuatro falsos negativos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6). Por otro lado, 891 habrían sido clasificados como verdaderos negativos y nueve como falsos positivos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6).

Para la detección de XDR-TB, los estimadores de sensibilidad y especificidad de MTBDRplus fueron de 0,75 y de 0,93, respectivamente. En este caso también se sugiere la existencia de sesgo de publicación. Y solo se contó con un único set de datos.

Por lo tanto, si se considera una probabilidad pretest del 10 % de resistencia extrema y la prueba se aplica en una población de 1000 muestras, se obtendrían 75 verdaderos positivos y 25 falsos negativos (calidad de la evidencia muy baja, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6). Por otro lado, 891 habrían sido clasificados como verdaderos negativos y nueve como falsos positivos (calidad de la evidencia muy baja, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6).

MTBDRsl VER1 y VER2

Para estas pruebas, las RS que presentan datos de forma específica son cinco RS (13,56,58,59,61). De estas RS, tres fueron publicadas antes de 2017 (56,58,59). La RS seleccionada para responder a esta pregunta es la de Saderi *et al.* (13), por ser la más actual y por distinguir además los datos para las dos versiones de la prueba.

En cuanto a la versión GenoType MTBDRsl VER2, la sensibilidad y especificidad para la detección de XDR-TB fue evaluada en nueve de los 10 estudios incluidos. Los estimadores globales de sensibilidad y especificidad fueron del 85 % (IC 95 % de 72 a 94 %; $I^2 = 75,6$ %) y del 98 % (IC 95 % de 97 a 99 %; $I^2 = 55,1$ %), respectivamente. Aunque Saderi *et al.* (13) señalan que se evalúa el sesgo de publicación, no se han encontrado datos al respecto en la RS.

Si se tuviera en cuenta una probabilidad pretest del 10 % y se aplicara el test en una población de 1000 muestras, se obtendría que MTBDRsl VER2 identificaría 85 de las muestras como de resistencia extrema (verdaderos po-

sitivos) y 15 como falsos negativos (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). En cuanto los casos negativos, la prueba clasificaría como verdaderos negativos a 882 muestras y 18 serían clasificados como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

En cuanto a la detección de resistencia por cada tipo de antibiótico testado, se obtuvo que la sensibilidad para la detección de resistencia a FQ fue del 95 % (IC 95 % de 91 a 98; $I^2 = 81,4$ %) y la especificidad del 98 % (IC 95 % de 97 a 99; $I^2 = 55,1$ %).

Cuando se considera la detección de resistencia a SLID, los estimadores globales de sensibilidad y especificidad fueron de 89 % (IC 95 % de 72 a 99; $I^2 = 92,1$ %) y 98 % (IC 95 % de 96 a 100; $I^2 = 83,9$ %) para KAN; 90 % (IC 95 % de 84 a 95; $I^2 = 0$ %) y 100 % (IC 95 % de 98 a 100; $I^2 = 62,2$ %) para amikacina (AMK); y, 89 % (IC 95 % de 76 a 97; $I^2 = 73$ %) y 99 % (IC 95 % de 97 a 100; $I^2 = 77,4$ %) para CM.

En cuanto a la versión GenoType MTBDRsl VER1, los estimadores globales de sensibilidad y especificidad para la detección de resistencia extrema fueron más bajos, del 75 % (IC 95 % de 56 a 90; $I^2 = 91,5$ %) y 99 % (IC 95 % de 99 a 100; $I^2 = 21,7$ %), respectivamente (11 estudios).

Si se tuviera en cuenta una probabilidad pretest del 10 % y se aplicara el test en una población de 1000 muestras, se obtendría que MTBDRsl VER1 identificaría 75 de las muestras como de resistencia extrema (verdaderos positivos) y 25 como falsos negativos (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). En cuanto los casos negativos, la prueba clasificaría como verdaderos negativos a 891 muestras y nueve serían clasificados como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

Los datos globales para la sensibilidad de resistencia a FQ, KAN, AMK y CM fueron 84 % (IC 95 % de 79 a 88; $I^2 = 80$ %), 64 % (IC 95 % de 46 a 80; $I^2 = 94$ %), 87 % (IC 95 % de 79 a 94; $I^2 = 79,9$ %), y 73 % (IC 95 % = de 59 a 85; $I^2 = 85$ %), respectivamente. Asimismo, la especificidad global para todos los fármacos testados fue mayor del 95 %: 98 % (IC 95 % de 97 a 99; $I^2 = 69$ %), 99 % (IC 95 % de 98 a 99; $I^2 = 8,6$ %), 99 % (IC 95 % de 99 a 100; $I^2 = 26,2$ %) y 97 % (IC 95 % de 94 a 99; $I^2 = 82,6$ %) para resistencia a FQ, KAN, AMK, y CM, respectivamente.

IV.3.6.2. Pruebas Xpert para identificación de tuberculosis, resistencia a rifampicina, multiresistencia o resistencia extrema

Se han identificado ocho RS sobre el uso de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra, entre las cuales seis valoran su precisión diagnóstica en la identificación de TB resistente a tratamiento (47,50,51,53,54,61), una de ellas en población pediátrica (53) y otra (52) valora el impacto del uso de Xpert MTB/RIF en los desenlaces de paciente.

También se han identificado dos RS (13,48) que evalúan la precisión diagnóstica de Xpert MTB/XDR en la identificación de resistencia extrema al tratamiento antibiótico. La RS de Sun *et al.* (60) analiza en conjunto la sensibilidad y especificidad de todos los Xpert.

Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en población pediátrica

La RS de Kay *et al.* (53), evalúa el uso de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra en: a) pacientes de pediatría (menores de 15 años) con presunta TB; b) la meningitis tuberculosa en niños/as con presunta TB; c) la TB ganglionar en niños/as con presunta TB; y, d) la resistencia a la RIF en niños/as con presunta TB. Posteriormente, se ha publicado una actualización sobre los estudios con Xpert Ultra, en la que se identifican 11 nuevos estudios desde la revisión previa.

Como prueba de referencia para la detección de la TB se utilizó la microscopía o cultivo. Para detectar la resistencia a la RIF, se compararon las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra frente a las pruebas de sensibilidad al fármaco basadas en el cultivo como prueba inicial.

Como factores que podían explicar la heterogeneidad en las estimaciones de la precisión, se consideraron la edad, la gravedad de la enfermedad, el estado de la prueba de frotis, el estado en cuanto al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el ámbito clínico, el tipo de muestra, la alta carga de TB y la alta carga de TB/VIH.

Para la detección de TB resistente a RIF, se consideró la carga de la MDR-TB.

Los patrones de referencia comprendían el cultivo o un patrón de referencia compuesto para la TB y las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos o MTBDRplus para la resistencia a la RIF.

En el caso de Xpert MTB/RIF para la TB pulmonar se contó con 299 conjuntos de datos (68 544 participantes); para la meningitis tuberculosa, se

dispuso de 10 conjuntos de datos (423 participantes); para la TB ganglionar, se dispuso de 10 conjuntos de datos (318 participantes); y, para la resistencia a la RIF de 14 conjuntos de datos (326 participantes). Treinta y nueve estudios (80 %) se realizaron en países con una alta carga de TB. El riesgo de sesgo fue bajo, salvo en el caso del dominio del patrón de referencia, para el cual el riesgo de sesgo no estaba claro porque muchos estudios recogieron sólo una muestra para el cultivo.

En la actualización de los estudios sobre Xpert Ultra (53) se cuenta con 335 sets de datos (25 937 participantes) para la detección de TB pulmonar. No se identificó ningún estudio que evaluara la precisión de Xpert Ultra para meningitis tuberculosa o de ganglios linfáticos. Tres estudios evaluaron Xpert Ultra para la detección de resistencia a RIF. En total, 10 estudios (71 %) tuvieron lugar en países con alta carga de TB según la clasificación de la OMS, y en general, el riesgo de sesgo fue bajo.

En cuanto a los resultados, se hace hincapié en los resultados descritos sobre la detección de resistencia a RIF de ambas pruebas en pacientes pediátricos/as.

- En el caso de Xpert MTB/RIF, los estimadores agrupados de sensibilidad y especificidad fueron de 90,0 % (IC 95 % de 68 a 98 %) y 98 % (IC 95 % de 88 a 99 %), respectivamente (seis estudios, 203 participantes).

Esto significa que en una población con una probabilidad pretest del 10 % de presentar resistencia a RIF y una población de 1000 niños/as con 100 que presentarían resistencia a RIF, la prueba identificaría a 90 como verdaderos positivos y a 10 como falsos negativos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). En cuanto a las muestras que no presentan resistencia a RIF, 882 serían clasificadas como verdaderos negativos y 18 como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

- En el caso de la Xpert Ultra, el rango de la sensibilidad fue del 100 al 100 %, y el de la especificidad, del 97 al 100 % (tres estudios, 131 participantes).

Teniendo en cuenta una probabilidad pretest del 10 %, esto significa que en una población de 1000 niños/as en los que 100 presentarían resistencia a RIF, la prueba identificaría a 100 como verdaderos positivos, y no se presentarían falsos negativos (calidad de la evidencia muy baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). En cuanto a las muestras que no presentan resistencia a RIF, la prueba clasifi-

caría como verdaderos negativos entre los 873 y los 900 casos, lo que supone que los falsos positivos oscilarían entre cero y 27 (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en población adulta

Para Xpert MTB/RIF son seis RS las que proporcionan datos (47,50-52,54,61). Una de ellas (51) lo hace para la TB extrapulmonar y las cinco restantes para la TB pulmonar. La única RS que analiza el impacto del uso del test Xpert MTB/RIF en los desenlaces de interés para paciente con TB es la RS de Haraka *et al.* (52).

Para la TB extrapulmonar, se ha seleccionado la RS de Kholi *et al.* (51) que proporciona datos de precisión diagnóstica de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para detectar TB extrapulmonar resistente a RIF.

En el caso de la TB pulmonar, de las cuatro RS que incluyen la evaluación de la precisión de los test Xpert se ha seleccionado la de Zifodya *et al.* (50), por ser una RS Cochrane bastante reciente que compara la diferencia entre ambos tests de Xpert. De las otras dos revisiones, una es de 2015 (47), otra de las RS es de 2017 (61) y la otra es un informe rápido de la agencia canadiense que se basa en los resultados de la versión anterior de dicha revisión (54).

La RS de Zifodya (50) incluye nueve estudios (3500 participantes) entre los cuales siete tenían participantes no seleccionados/as, que comparan de forma directa la precisión del test Xpert Ultra frente al Xpert MTB/RIF para la detección de TB pulmonar.

TB extrapulmonar

- En el caso de la Xpert MTB/RIF, se incluyen datos de 19 estudios, y los estimadores de sensibilidad y especificidad fueron de 96,5 % (IC 95 % de 91,9 a 98,8 %) y 99,1 % (IC 95 % de 98,0 a 99,7 %), respectivamente (19 estudios; 970 participantes).

Teniendo en cuenta una probabilidad pretest del 10 %, esto supone que de 1000 personas en las que 100 tendrían resistencia a la RIF, 97 serían clasificadas como verdaderos positivos y tres como falsos negativos (calidad de la evidencia alta, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6); por otro lado, la prueba clasificaría como verdaderos negativos a 892 de las muestras que no presentan resistencia a RIF y ocho serían clasificados como falsos positivos (calidad de la evidencia alta, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6).

- En el caso de Xpert Ultra, se incluyen datos de cuatro estudios, y los estimadores de sensibilidad y especificidad fueron de 100,0 % (IC 95 % de 95,1 a 100,0 %) y de 100,0 % (IC 95 % de 99,0 a 100,0 %), respectivamente (cuatro estudios; 129 participantes).

Teniendo en cuenta una probabilidad pretest del 10 %, esto supone que de 1000 personas en las que 100 tendrían resistencia a la RIF, 100 serían clasificadas como verdaderos positivos y cero como falsos negativos (calidad de la evidencia baja, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6); por otro lado, la prueba clasificaría como verdaderos negativos a 900 pacientes que no presentan resistencia a RIF, sin presentar ningún falso positivo (calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VIII.6).

TB pulmonar

Las RS encuentran que Xpert Ultra tiene una mayor sensibilidad y menor especificidad que Xpert MTB/RIF para detectar TB pulmonar, sobre todo en participantes con frotis negativo y personas con VIH. La especificidad de Xpert Ultra fue menor que la de Xpert MTB/RIF en pacientes con historia de TB.

La diferencia en la precisión de Xpert Ultra menos Xpert MTB/RIF fue estimada en 0,3 % (IC 95 % de 6,9 a 5,7) para la sensibilidad y en 0,3 % (IC 95 % de 1,2 a 2,0) para especificidad.

En cuanto a la detección de resistencia a RIF, se señala que ambos tests tienen sensibilidad y especificidad similar para la detección de resistencia a RIF, por lo que ambos pueden permitir un inicio rápido de tratamiento de la TB resistente a RIF y resistente a multifármacos.

Si se aplicaran ambos tests en una cohorte hipotética de 1000 personas y la probabilidad pretest de resistencia a RIF fuera del 10 %, ambos clasificarían 95 casos como verdaderos positivos y cinco casos como falsos negativos (calidad de la evidencia alta, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). Sí habría diferencias en cuanto a los verdaderos negativos, puesto que Xpert Ultra presentaría tres más como verdaderos negativos y tres menos como falsos positivos que Xpert MTB/RIF (calidad de la evidencia alta, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6). Xpert Ultra arrojó un mayor número de resultados indeterminados (proporción estimada de 7,6 % (IC 95 % de 2,4 a 21,0) en comparación con Xpert MTB/RIF (0,8 %; IC 95 % de 0,2 a 2,4). La diferencia estimada en el *pool* de resistencia indeterminada a RIF para Xpert Ultra frente a Xpert MTB/RIF fue de 6,7 % (IC 95 % de 1,4 a 20,1).

Xpert MTB/XDR en detección de resistencia extrema a tratamiento

Son dos RS las que evalúan la precisión de Xpert MTB/XDR (13,48) en la detección de resistencia extrema en pacientes con TB. Se resumen los resultados de Pillay *et al.* (48), RS de mejor calidad metodológica y específica para la resistencia extrema a tratamiento antibiótico. Los datos que se proporcionan en esta revisión se detallan a continuación:

- Resistencia a INH, independientemente de la resistencia a RIF, detectada como TB positiva por Xpert MTB. Los estimadores agrupados de sensibilidad y especificidad fueron de 94,2 % (IC 95 % de 87,5 a 97,4) y de 98,5 % (IC 95 % de 92,6 a 99,7 %), respectivamente (dos estudios que reportan seis cohortes, 1083 participantes).

En 1000 personas con TB pulmonar detectada como positiva por Xpert MTB/XDR, donde 50 presentan resistencia a INH (p pretest del 5 %), 47 serían clasificados como verdaderos positivos y tres como falsos negativos (calidad de la evidencia alta). Por otro lado, 936 de los casos serían clasificados como verdaderos negativos y 14 como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada).

- Resistencia a FQ, independientemente de la resistencia a RIF, detectada como TB positiva por Xpert MTB. Los estimadores agrupados de sensibilidad y especificidad fueron de 93,2 % (IC 95 % de 88,1 a 96,2 %) y de 98 % (IC 95 % de 90,8 a 99,6 %), respectivamente (dos estudios que reportan seis cohortes, 1021 participantes).

En teoría, de 1000 personas con TB pulmonar detectada como TB positiva por Xpert MTB/XDR, entre las que 50 serían resistentes a FQ (p pretest del 5 %), 47 tendrían un resultado positivo para Xpert MTB/XDR (verdaderos positivos) y tres serían falsos negativos (calidad de la evidencia alta). Por otro lado, 931 serían clasificados como verdaderos negativos y 19 como falsos positivos (calidad de la evidencia moderada).

- Resistencia a etionamida, en personas con resistencia conocida a RIF, y detectada como TB positiva por Xpert MTB. Los estimadores agrupados de sensibilidad y especificidad fueron de 98 % (IC 95 % de 74,2 a 99,9 %) y de 99,7 % (IC 95 % de 83,5 a 100 %), respectivamente (un estudio que reporta cuatro cohortes, 434 participantes).

De 1000 personas con TB pulmonar detectada como TB positiva por Xpert MTB/XDR, donde 300 personas tenían resistencia a etionamida (30 %), 294 serían clasificadas como verdaderos positivos y seis como falsos negativos (calidad de la evidencia muy baja). Por otro lado, 698

serían clasificados como verdaderos negativos y dos como falsos positivos (calidad de la evidencia muy baja).

- Resistencia a AMK en personas con resistencia conocida a RIF, y detectada como TB positiva por Xpert MTB. Los estimadores agrupados de sensibilidad y especificidad fueron de 86,1 % (IC 95 % de 75 a 92,7 %) y de 98,9 % (IC 95 % de 93 a 99,8 %), respectivamente (un estudio que reporta cuatro cohortes, 490 participantes).

De 1000 personas con TB pulmonar detectada como TB positiva por Xpert MTB/XDR, 135 tendrían resistencia a AMK (13,5 %), y la prueba clasificaría como verdaderos positivos a 116, mientras que 19 serían clasificados como falsos negativos (calidad de la evidencia baja). Por otro lado, 855 de los pacientes serían clasificados/as como verdaderos negativos y 10 como falsos positivos (calidad de la evidencia alta).

IV.3.6.3. Impacto clínico del uso de Xpert MTB/RIF en los desenlaces de pacientes con tuberculosis

La única RS identificada que evalúa el impacto del uso de Xpert MTB/RIF en los desenlaces de pacientes es la de Haraka *et al.* (52).

Esta RS incluye 12 estudios, entre ellos ocho ECA y cuatro estudios de tipo antes y después.

La evidencia sobre la disminución de mortalidad por todas las causas, tanto general (RR 0,89; IC 95 % de 0,75 a 1,05; 5 ECA, 9932 participantes; calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6) como la limitada a estudios con un seguimiento de seis meses (RR 0,98; IC 95 % de 0,78 a 1,22; 3 ECA; 8143 participantes; calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6), no fue concluyente.

La mortalidad se redujo en los/las participantes que se sabía que estaban infectados por el VIH (OR 0,80; IC 95 % de 0,67 a 0,96; 5 ECA, 5855 participantes; calidad de la evidencia moderada; ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6) (52).

No está claro si el uso del test Xpert MTB/RIF tiene un efecto positivo en la proporción de participantes que inicia el tratamiento de la TB y que tiene un desenlace exitoso del tratamiento (OR 1,10; IC 95 % de 0,96 a 1,26; 3 ECA, 4802 participantes; calidad de la evidencia moderada; ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

También hubo evidencia no concluyente de un efecto sobre el porcentaje de participantes que recibieron tratamiento para la TB (RR 1,10; IC 95 % de 0,98 a 1,23; 5 ECA, 8793 participantes; calidad de la evidencia moderada, ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

La proporción de participantes tratados/as por TB que tuvieron confirmación bacteriológica fue mayor en el grupo de Xpert MTB/RIF (RR 1,44; IC 95 % de 1,29 a 1,61; 6 ECA, 2068 participantes; calidad de la evidencia moderada). La proporción de participantes con confirmación bacteriológica que se perdió durante el seguimiento previo al tratamiento se redujo (RR 0,59; IC 95 % de 0,41 a 0,85; 3 ECA, 1217 participantes; calidad de la evidencia moderada; ver perfil de evidencia GRADE en Anexo VIII.6).

IV.4. Resultados sobre coste-efectividad

En la búsqueda realizada se identificaron dos RS sobre estudios de evaluación económica:

1. Una RS sobre las pruebas diagnósticas para septicemia (40).
2. Un informe de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) con una RS de coste-efectividad sobre test rápidos para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a RIF (39).

La valoración de la calidad de ambas RS se encuentra en el Anexo VIII.4.

La RS de Rojas *et al.* (40) es una síntesis cualitativa de estudios de evaluación económica identificados sobre el uso de métodos diagnósticos en la septicemia. Sus objetivos fueron: 1) realizar una RS sobre el coste-efectividad de los métodos diagnósticos en septicemia; y, 2) establecer los métodos con los que los estudios incorporan la RAM en las evaluaciones económicas incluidas.

Los/las autores/as identificaron 16 estudios y utilizaron el checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) para extraer la información de los mismos.

Estos estudios fueron realizados en diferentes países, entre ellos EE. UU., España, Argentina, Italia, Reino Unido, Francia y Holanda. Tres estudios incluyeron más de un país: Europa y EE. UU.; Etiopía, Gambia, Papúa Guinea y Filipinas; y, EE. UU., Alemania y Holanda. En 14 de los 16 estudios se incorporaron modelos de decisión que comparan la atención estándar (tratamiento antibiótico de amplio espectro discontinuado tras un cultivo de sangre negativo) con una prueba de PCR (o procalcitonina) o con cultivo de sangre

combinado con una estrategia diagnóstica (como pruebas moleculares, testeo adicional con LightCycler® SeptiFast) u otras estrategias.

En cuanto a la perspectiva, se han utilizado las perspectivas de la asistencia sanitaria, de la parte pagadora y la perspectiva social. El horizonte temporal oscilaba entre la duración de la estancia hospitalaria o períodos de 30 días, seis meses o un año.

De los estudios en los que se incluyeron modelos de decisión, solo nueve incluyeron la RAM. Se identificaron dos vías para incluir este concepto en los modelos: 1) la prueba podía identificar el patógeno resistente que causaba la infección; o, 2) se incluían *inputs* relacionados con la resistencia o desenlaces relacionados con la misma (incidencia de RAM en pacientes con septicemia, uso de antibióticos e infección causada por una bacteria patógena resistente). Varios modelos consideraron que la prueba podía diferenciar entre infecciones causadas por patógenos resistentes en la estrategia diagnóstica. Los/las pacientes recibieron el tratamiento de acuerdo con los resultados de la prueba, por lo que el antibiótico administrado podía ser dirigido al/a la paciente. Se señaló que era preferible un retraso en el tiempo sobre el uso inmediato de tratamiento antibiótico de amplio espectro, a menos que los desenlaces clínicos empeoraran debido a esa espera.

En cuanto a los resultados de coste-efectividad, se utilizaron varios tipos de desenlaces en los análisis: coste por años de vida ajustados por calidad (AVAC), ahorro medio por paciente, coste por año de vida, ahorros hospitalarios, ahorros medios por caso evitado, costes por diagnóstico correcto adicional y costes por muerte evitada.

En cinco estudios, el uso de procalcitonina dominaba la atención estándar, puesto que era más eficiente y menos costoso. También se ha señalado que la PCR sería menos costosa que la atención habitual incluso a altos precios, suponiendo hasta un ahorro de 147 dólares (\$) por vida salvada en comparación con la estrategia de valoración clínica (33). Otros de los resultados descritos fueron un ahorro medio por episodio de 430 euros (€) al utilizar la PCR (31) y ratios de coste-efectividad con ratios de 3000 y 20 000 \$ por muerte evitada, respectivamente.

La conclusión que hacen los/las autores/as es que el uso de pruebas diagnósticas para detectar septicemia de forma temprana es coste-efectividad en comparación con el estándar habitual. Sin embargo, hay que señalar que no solo se tienen en cuenta pruebas moleculares rápidas y que no todos los estudios tienen en cuenta la RAM dentro del modelo.

La segunda RS que se ha identificado es la RS de CADTH (39). Esta incluye seis evaluaciones económicas sobre el uso de Xpert MTB/RIF frente

a la microscopía de frotis de esputo en todos los estudios incluidos. Cinco de estos estudios realizan análisis de coste-efectividad con diferentes perspectivas (del sistema sanitario nacional a la perspectiva social) y uno de ellos un análisis de coste-utilidad. Los estudios se realizan en Brasil, Italia, Mozambique, Sudáfrica, Tailandia y Reino Unido. Cinco estudios se basaban en TB presuntiva y uno se centraba en pacientes con VIH.

Cinco de los estudios incluidos proporcionaron resultados como la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) de varios desenlaces. Khumrsri *et al.* (93) señalaron los costes por AVAC y la RCEI por diagnóstico de 1000 pacientes con presunta TB. Pooran *et al.* (94) señalaron el coste incremental por desenlace clínico de casos de cultivo positivos. Orlando *et al.* proporcionaron la RCEI como coste por AVAD. Pinto *et al.* (96) calcularon la RCEI para cuantificar los costes adicionales por caso de TB detectado y por caso determinado bacteriológicamente. El quinto estudio proporcionó la RCEI por AVAC evitado (97) y el último estudio cuantificó el AVAC incremental y los beneficios netos incrementales al añadir la prueba Xpert en contextos locales y regionales (98).

Las principales limitaciones de este informe son la generalización de los resultados al contexto canadiense. Cuatro de los estudios se realizaron en contexto africano. Un estudio fue realizado en Tailandia y otro en Reino Unido (en el que los cálculos se realizaron para tres grupos étnicos diferentes). En cuanto a las asunciones realizadas en los estudios, se encontraban el número de visitas clínicas, tiempo debido al retraso en el diagnóstico y costes adicionales que incurren en el contexto local y regional, entre otros.

Un estudio asume que todos/as los/las pacientes con TB eran pacientes nuevos/as, y otro que no había MDR-TB.

Se ha estimado que el 4,1 % de todos los casos nuevos de TB y el 19 % de los casos de TB recurrentes eran multirresistentes.

La TB resistente y la MDR-TB pueden estar asociadas a costes adicionales y a pérdida de AVACs debido a tiempos de tratamiento más largos y posibles complicaciones.

Por otro lado, no se identificó evidencia relacionada con el coste-efectividad de Xpert MTB/RIF en comparación con el cultivo de micobacterias o el estudio de susceptibilidad de acuerdo con el cultivo.

Los/las autores/as de los estudios concluyeron en general que Xpert MTB/RIF era una estrategia coste-efectiva frente a microscopio de forma consistente y robusta.

Por último, se ha incluido también la RS de Allel *et al.* (38), que analiza la información sobre costes y sobre coste-efectividad de las intervenciones

hospitalarias que se utilizan para reducir la resistencia al tratamiento antibiótico. En esta RS, entre otras intervenciones, se analiza el coste-efectividad de realizar el cribado mediante agar cromogénico o PCR. Los/las autores/as señalan que, en Europa y EE. UU., la detección rápida por PCR de SARM frente al tratamiento hospitalario estándar fue coste-efectivo (RCEI = 55 y 39 \$ por AVAC en Europa y EE. UU., respectivamente), con un RCEI = 20 401 \$ por caso de SARM adquirido en el hospital en EE. UU. En lo que a España se refiere, en uno de los estudios se señala un RCEI de 243 \$ por AVAC.

En otro estudio se demostró que el cribado de EPC ahorra costes (RCEI = 32 049 \$ por AVAC ganado) cuando la prevalencia era superior al 0,3 %, o si un/una paciente adicional era expuesto/a por cada paciente infectado/a (lo que es altamente dependiente de la transmisión local). De forma similar, se describe que realizar una PCR en pacientes CRE, frente a no hacer nada, era coste-efectivo (100 \$ por AVAC ganado en pacientes quirúrgicos/as en UCI en Hong Kong), puesto que la PCR era más barata que realizar un tratamiento antibiótico empírico inadecuado para CRE.

V. Discusión

Los estudios que se han identificado tratan sobre todo de la precisión diagnóstica de las pruebas moleculares rápidas a la hora de identificar resistencia a tratamiento antimicrobiano, pero no hay tantos estudios que valoren cuál es el impacto que su utilización puede tener en los desenlaces de interés para pacientes. Como ejemplo de estas pruebas moleculares de detección rápida, la OMS recomienda la Xpert MTB/RIF Ultra en lugar de la baciloscopia para el diagnóstico de TB y de la resistencia a RIF de forma simultánea, y muchos países la han adoptado en sus algoritmos de diagnóstico. Sin embargo, no está claro si la mayor exactitud de la prueba se traduce en mejores desenlaces de salud (53).

Solo tres de las RS buscaban evidencia sobre el impacto del uso de las pruebas moleculares en los desenlaces de interés (52,66,67). En cuanto al impacto clínico sobre el uso de NAAT en el diagnóstico de SASM y SARM en pacientes con septicemia en población adulta, la evidencia era de baja o muy baja calidad, encontrando que posiblemente el tiempo en determinar la resistencia antibiótica fuera menor y se pudiera ajustar mejor el tratamiento antibiótico para tratar la infección, aunque no se identifican diferencias en cuanto a la mortalidad en ambos grupos (66,67). En otra RS sobre el impacto de la utilización de Xpert MTB/RIF en los desenlaces de la TB pulmonar, tampoco se observaron diferencias en mortalidad por todas las causas, aunque sí se encontró un efecto sobre la mortalidad de pacientes infectados/as por VIH y un mayor porcentaje de pacientes con confirmación bacteriológica (52). Sería deseable contar con evidencia de mayor calidad que pudiera aportar datos al respecto, puesto que las muertes asociadas a estas bacterias supusieron la segunda causa de muerte global en 2019 (6) y entre las estrategias que podrían disminuir el aumento de las infecciones bacterianas resistentes a tratamiento incluyen, además de la prevención, el uso optimizado de los antibióticos y una capacidad mejorada de análisis microbiológicos.

Cabe señalar que las RS que se han identificado sobre estudios de evaluación económica sí estiman que la introducción de pruebas de detección rápida de RAM puede suponer un ahorro en los costes y una ganancia en AVACs. Los estudios sobre la introducción de pruebas de diagnóstico temprano (entre ellas la PCR) en la septicemia demuestran que se trata de una alternativa coste-efectiva, en comparación con el estándar habitual, a pesar de las dificultades que existen a la hora de establecer algunas asunciones en la realización de las evaluaciones económicas (40). En el caso de la TB y el uso de las pruebas rápidas (en concreto Xpert MTB/RIF) para el diagnóstico de

TB pulmonar y resistencia a RIF frente a la microscopía de frotis (39), se señala que la utilización del test es una opción coste-efectiva, aunque no se comparan los resultados frente a la utilización del cultivo o de test de susceptibilidad basados en el cultivo para la detección de resistencias al tratamiento antibiótico. De todos modos, estos estudios de evaluación económica se han realizado en contextos diferentes al nuestro, por lo que probablemente sería necesario realizar evaluaciones que tuvieran en cuenta las poblaciones de las que se obtienen los datos clínicos, los límites de lo que se está dispuesto a pagar y las asunciones aplicadas en los análisis. En un estudio reciente sobre el diagnóstico molecular para la detección del perfil de resistencia en las bacteremias, en el contexto de las UCI del sistema sanitario público de Brasil, se señaló que los costes se reducían y se optimizaba el uso de los recursos del sistema de salud y de las UCI para las bacteremias causadas por SARM, bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos y ERV (93). También sería relevante poder valorar otros factores organizativos que pueden tener un impacto en el uso de estas pruebas, como pueden ser los relacionados con los horarios disponibles de los laboratorios o la existencia de protocolos de trabajo con indicación clara de uso de estas pruebas en función del tipo de paciente (crítico/a, nuevo ingreso con riesgo de portar multirresistencias), situaciones de brotes y procedimientos de control de la infección por cepas multirresistentes.

En las revisiones sobre evaluaciones económicas mencionadas, también se señala que el coste-efectividad es dependiente de la sensibilidad de las pruebas, para lo cual se ha visto que hay bastante heterogeneidad entre estudios. En casi todos los casos, la heterogeneidad de los estimadores globales de la sensibilidad era muy alta, lo que disminuye la confianza en los estimadores globales de la precisión diagnóstica.

Esta heterogeneidad puede deberse a varios motivos. Algunos/as autores/as han estudiado el efecto que puede tener el tipo de muestra que se utiliza para realizar la detección de la RAM. En el caso de diferentes tipos de muestras del LRT en pacientes con neumonía, se observó que la sensibilidad difería de forma marginal en función del tipo de muestra de LRT, incluyendo muestras de esputo, aspirado endotraqueal o muestras de lavado broncoalveolar (42). En el caso de la TB, se han identificado RS que comparan la precisión de los tests cuando se utilizan otros tipos de muestra para detectar TB extrapulmonar, presentando una menor sensibilidad en función del tipo de muestra utilizada y siendo menor para el caso de muestras nasofaríngeas (53). Por ello, los/las autores/as de estas revisiones señalan que hacen falta más estudios para determinar cuál es el mejor tipo de muestra para futuras aplicaciones. Así, por ejemplo, en el caso del test MTBDRsl VER2 se señala la necesidad de realizar estudios con muestras de frotis negativo y en diferentes contextos para valorar

si la precisión del test varía en función del contexto y de las diferentes mutaciones causantes de resistencia que pueden variar por cepa.

En relación con el tipo de muestra a utilizar, se han identificado estudios que tratan de determinar la precisión diagnóstica de estos tests en tipos de muestras que son más fáciles de obtener (menos invasivas), como es el caso de la utilización de las heces para la detección de *Helicobacter pylori* resistente al tratamiento con claritromicina. Así, en este caso, los/las autores/as concluyeron que el testado genotípico de los especímenes de las heces para la resistencia a claritromicina era una tecnología de detección rápida, conveniente y no invasiva, que permitía un diagnóstico definitivo de la resistencia a la claritromicina y ayudaba a seleccionar de forma racional el antibiótico a utilizar para su tratamiento (44). Sin embargo, en el caso de niños/as con TB, se ha observado que las muestras de aspirado gástrico son las que mayor sensibilidad presentan para la detección de TB y resistencia a RIF, seguidas de las de esputo y heces, y las nasofaríngeas las de menor sensibilidad. En cuanto a la especificidad, esta fue en todos los casos superior al 98 % (53).

De todos modos, a pesar de la heterogeneidad identificada entre los estudios, casi todas las RS coinciden en señalar que estas técnicas son una herramienta de diagnóstico útil y precisa para la detección de cepas resistentes a tratamiento antibiótico, como es el caso de cepas estafilocócicas obtenidas de muestras osteoarticulares resistentes a metilicina (43), detección de ERV (46) o en casos de septicemia, identificación de SARM (63) u a otros antibióticos (37). Se ha observado que uno de los factores que pueden afectar a la heterogeneidad de los valores de sensibilidad y especificidad del test es la cohorte en la que se aplica. Así, por ejemplo, en la RS sobre la prueba de Xpert MTB/XDR se observó que la sensibilidad para la detección de resistencia a INH y AMK fue menor en el estudio que incluía la cohorte de Nueva Delhi (48). Para la detección de resistencia a etionamida, la sensibilidad obtenida para el test Xpert MTB/XDR también fue menor en el estudio que incluía la cohorte de Nueva Delhi y Mumbai que en los estudios realizados en Moldavia y Sudáfrica, lo que puede deberse a la presencia en esta cohorte de variantes genéticas diferentes a las que están cubiertas por las pruebas.

Muchas de estas pruebas moleculares han sido aprobados para su uso en el diagnóstico de RAM. Como ejemplo, la FDA aprobó un test molecular rápido, el GeneXpert vanA/vanB, que es un proceso único y completamente automatizado que incluye la extracción del ADN, la amplificación y detección utilizando PCR a tiempo real. Una de las características de este test es que los resultados suelen estar disponibles en menos de una hora, lo que permite identificar de forma rápida la resistencia a vancomicina y ajustar el tratamiento de acorde al resultado.

Una de las ventajas de la realización de estas pruebas es precisamente el evitar utilizar tratamiento antibiótico de forma empírica. Así, en el caso del SARM en muestras de tracto respiratorio (42), los/las autores/as sugieren que según los resultados obtenidos, el uso empírico de vancomicina en pacientes con sospecha de neumonía estafilocócica resistente a meticilina no estaría justificada, y que los NAAT podrían ser utilizados como test diagnóstico inicial, junto con los datos clínicos del/de la paciente (incluyendo resultado de radiografía de tórax o tomografía computerizada), para diagnosticar y seleccionar los agentes antiestafilocócicos adecuados para el tratamiento.

Cabe señalar también que la mayoría de los estudios se han realizado en población adulta. Sólo dos RS incluyen a la población pediátrica (53,63). En el caso de la TB (53), además de analizar la precisión diagnóstica del test para identificar TB y resistencia a RIF en diferentes tipos de muestras, se observa que el número de estudios es pequeño, lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas. En este caso, la evidencia se basa principalmente en la comparación frente a cultivo como referencia estándar, bajo la asunción de que el estándar de referencia es 100 % sensible y específico. Sin embargo, aunque el cultivo está aceptado como prueba de referencia, se trata de una prueba que no es perfecta para la detección de TB en niños/as. Por ello, en este caso, el análisis de la precisión de las nuevas pruebas moleculares para la detección de TB en niños/as es difícil de estimar, y a pesar de obtener un resultado negativo para Xpert Ultra, el personal clínico considera el tratamiento frente a TB en niños/as con alta sospecha de TB o con alto riesgo de malos resultados clínicos (53).

Aunque este informe se ha centrado en las pruebas moleculares utilizadas en la identificación de genes de resistencia a los antibióticos, es importante señalar la existencia de métodos alternativos para la detección rápida de MMR, basados en mecanismos distintos. Entre estos métodos se incluyen los biosensores y las pruebas bioquímicas, como el Carba NP test (100).

Los biosensores son dispositivos analíticos que convierten respuestas biológicas en señales eléctricas, e incluyen, entre los principales, biosensores electroquímicos, ópticos y mecánicos. Recientemente se han desarrollado biosensores capaces de discriminar MMR y panresistentes, tales como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, MTB, *Helicobacter pylori*, *Enterobacteriaceae* y *Neisseria gonorrhoeae* (101). Sin embargo, los datos actualmente disponibles siguen siendo insuficientes para una evaluación definitiva.

Por otro lado, la prueba Carba NP permite la detección de la actividad carbapenemasa mediante la hidrólisis *in vitro* del anillo betalactámico del

imipenem. Esta reacción produce compuestos ácidos, provocando una variación del pH que es detectada mediante un indicador cromogénico. La prueba ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad (≥ 92 %) en la identificación de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carba-penemasa (100).

VI. Conclusiones generales

Teniendo en cuenta que los objetivos de este informe eran evaluar la seguridad, eficacia y eficiencia del diagnóstico molecular de microorganismos resistentes y/o MMR en su detección precoz y determinar sus posibles implicaciones sobre el inicio de tratamiento, pronóstico, control y/o transmisión de las infecciones causadas por estos microorganismos, las conclusiones a las que se llega en este informe son las siguientes:

- El uso de pruebas moleculares rápidas para la detección de microorganismos resistentes y/o MMR representa una herramienta de diagnóstico de alta precisión en múltiples contextos clínicos, como infecciones por *Helicobacter pylori*, bacteriemias, neumonías por SARM, infecciones por EPC, ERV y TB. Sin embargo, la evidencia disponible sobre su impacto en desenlaces clínicos relevantes como mortalidad, duración de la hospitalización o de la recuperación clínica, es limitada y de calidad baja o muy baja.
- Aunque algunos estudios sugieren una reducción en los tiempos para iniciar tratamientos antimicrobianos adecuados y un ajuste más racional del tratamiento, no se han observado beneficios consistentes sobre la mortalidad o el éxito terapéutico global en la mayoría de las patologías analizadas. En TB, el uso de pruebas como Xpert MTB/RIF se asocia a una mayor confirmación bacteriológica, especialmente en población infectada por VIH, aunque su efecto sobre la mortalidad general sigue siendo incierto.
- Las evaluaciones económicas disponibles apuntan a que la implementación de pruebas moleculares rápidas podría ser coste-efectiva en comparación con los métodos convencionales, especialmente en entornos de alta carga bacteriana y en situaciones clínicas críticas como la septicemia, si bien los estudios disponibles se han realizado en contextos diferentes al nuestro, lo que limita su generalización.
- Es importante destacar la heterogeneidad observada en los estudios analizados, atribuible al tipo de muestra, a la variabilidad genética de las cepas y a las características poblacionales, lo que reduce la confianza en los estimadores globales de precisión diagnóstica. Asimismo, la mayoría de la evidencia se basa en estudios en población adulta, con escasez de datos robustos en población pediátrica.

En conclusión, aunque las pruebas moleculares para la detección rápida de microorganismos y genes de resistencia son herramientas rápidas, de alta

precisión diagnóstica y potencialmente coste-efectivas, su implementación sistemática en el SNS debería ir acompañada de estudios adicionales que evalúen su impacto clínico directo, su coste-efectividad y eficiencia en el contexto español, para garantizar una utilización basada en nuestro contexto epidemiológico y sanitario.

Aunque se trata de pruebas que permiten un diagnóstico rápido, su utilización debería ir acompañado de laboratorios que trabajaran de forma continua para poder validar los resultados y proporcionárselos al personal clínico lo antes posible.

VII. Referencias

- (1) Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2.
- (2) Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- (3) Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, Alqumber MAA. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jul 5;11(13):1946. doi: 10.3390/healthcare11131946.
- (4) Antimicrobial resistance: an enormous, growing, and unevenly distributed threat to global health. *The Lancet* [Internet]. 2024 [Consultado el 7 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/infographics-do/antibiotic-resistance-series-2024>
- (5) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA: a One Health response. Stockholm: ECDC; 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-one-health-response>
- (6) O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally (2016). Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf (Accessed March 21, 2023).
- (7) GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Dec 17;400(10369):2221-2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
- (8) GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
- (9) Ramasco F, Méndez R, Suarez de la Rica A, González de Castro R, Maseda E. Sepsis Stewardship: The Puzzle of Antibiotic Therapy in the Context of Individualization of Decision Making. *J Pers Med*. 2024 Jan 18;14(1):106. doi: 10.3390/jpm14010106.
- (10) 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 2017. *The Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211.

- (11) Im Y, Kang D, Ko RE, Lee YJ, Lim SY, Park S, Na SJ, Chung CR, Park MH, Oh DK, Lim CM, Suh GY; Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care*. 2022 Jan 13;26(1):19. doi: 10.1186/s13054-021-03883-0.
- (12) González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias [Antibiotics and timing in infectious disease in the emergency department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Mar;31(3):173-80. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2012.01.025.
- (13) Saderi L, Puci M, Di Lorenzo B, Centis R, D'Ambrosio L, Akkerman OW, Alffenaar JC, Caminero JA, Chakaya JM, Denholm JT, Kurhasani X, Ong CWM, Rendon A, Silva DR, Tiberi S, Zenner D, Cabibbe AM, Migliori GB, Sotgiu G. Rapid Diagnosis of XDR and Pre-XDR TB: A Systematic Review of Available Tools. *Arch Bronconeumol*. 2022 Dec;58(12):809-820. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2022.07.012.
- (14) Martínez Campos L, Porras González A. Lectura interpretada del antibiograma. Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Lectura interpretada del antibiograma[en línea]. Consultado el 12 de mayo de 2025. Disponible en: <http://www.guia-abe.es>.
- (15) March-Rosselló GA. Rapid methods for detection of bacterial resistance to antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Mar;35(3):182-188. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2016.12.005.
- (16) Pence MA, McElvania TeKippe E, Burnham CA. Diagnostic assays for identification of microorganisms and antimicrobial resistance determinants directly from positive blood culture broth. *Clin Lab Med*. 2013 Sep;33(3):651-84. doi: 10.1016/j.cll.2013.03.010.
- (17) Ledebouer NA, Lopansri BK, Dhiman N, Cavagnolo R, Carroll KC, Granato P, Thomson R Jr, Butler-Wu SM, Berger H, Samuel L, Pancholi P, Swyers L, Hansen GT, Tran NK, Polage CR, Thomson KS, Hanson ND, Winegar R, Buchan BW. Identification of Gram-Negative Bacteria and Genetic Resistance Determinants from Positive Blood Culture Broths by Use of the Verigene Gram-Negative Blood Culture Multiplex Microarray-Based Molecular Assay. *J Clin Microbiol*. 2015 Aug;53(8):2460-72. doi: 10.1128/JCM.00581-15.
- (18) Dubouix-Bourandy A, de Ladoucette A, Pietri V, Mehdi N, Benzaquen D, Guinand R, Gandois JM. Direct detection of Staphylococcus osteoarticular infections by use of Xpert MRSA/SA SSTI real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4225-30. doi: 10.1128/JCM.00334-11.
- (19) Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative Study of GeneXpert with ZN Stain and Culture in Samples of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Diagn Res*. 2016 May;10(5):DC09-12. doi: 10.7860/JCDR/2016/18837.7755.
- (20) Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, Mandalakas AM. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020

Aug 27;8(8):CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2022 Sep 6;9:CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub3.

- (21) Hrabák J, Chudáčková E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20(9):839-53. doi: 10.1111/1469-0691.12678.
- (22) Spanu T, Fiori B, D'Inzeo T, Canu G, Campoli S, Giani T, Palucci I, Tumbarello M, Sanguinetti M, Rossolini GM. Evaluation of the New NucliSENS EasyQ KPC test for rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes (blaKPC). *J Clin Microbiol*. 2012 Aug;50(8):2783-5. doi: 10.1128/JCM.00284-12.
- (23) Findlay J, Hopkins KL, Meunier D, Woodford N. Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2015 May;70(5):1338-42. doi: 10.1093/jac/dku571.
- (24) Lin M, Chen YW, Li YR, Long LJ, Qi LY, Cui TT, Wu SY, Lin JY, Wu T, Yang YC, Yuan WH, Wu GY, Lan QW, Liu JQ, Li YP, Yu ZY, Guo XG. Systematic evaluation of line probe assays for the diagnosis of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. *Clin Chim Acta*. 2022 Aug 1;533:183-218. doi: 10.1016/j.cca.2022.06.020.
- (25) BIOFIRE® Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel (Accedido el 23/01/2026). Disponible en: <https://www.biomerieux.com/corp/en/our-offer/clinical-products/biofire-blood-culture-identification-2-panel.html>
- (26) Bloodstream. Kit and reagents (acceso el 23/01/26). Disponible en: <https://us.diasorin.com/en/molecular-diagnostics/kits-reagents/verigene-gram-positive-blood-culture-test-bc-gp>
- (27) Xpert® Carba-R (accedido 23/01/2026). Disponible en: <https://www.cepheid.com/es-ES/tests/hai-other-infectious-diseases/xpert-carba-r.html>
- (28) Xpert MTB/RIF Ultra® (accedido 23/01/2026). Disponible en: https://infomine.cepheideurope.com/sites/default/files/2025-10/Xpert%20MTB_RIF%20Ultra%20CE%20IVD%20SPANISH%20Package%20Insert%20301-5987-ES%20Rev%20N_0.pdf.
- (29) Peñalva G, Cantón R, Pérez-Rodríguez MT, González-López JJ, Rodríguez-Baño J, Barrio-Tofiño ED, Kirkegaard-Biosca C, Sánchez-Romero I, Gutiérrez-Villanueva A, Marrodán-Ciordia T, Guerra-Laso JM, Rosario-Quintana CD, Suárez-Hormiga L, Cámara J, Puig-Asensio M, Heredero E, Sepúlveda MA, Rodríguez-Díaz JC, Merino E, Cercenado E, Villa S, Siller M, Arnaiz F, Seral C, Lepe JA, Cisneros JM, Paño-Pardo JR; BMR_SEIMC Study Group. Burden of bacterial antimicrobial resistance among hospitalised patients in Spain: findings from three nationwide prospective studies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025 Jan 30;51:101220. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101220.
- (30) Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/programas-de-optimizacion-de>

uso-de-los-antibioticos-proa#:~:text=EI%20Plan%20Nacional%20frente%20a,Papel%20del%20microbi%C3%B3logo%20de%20%C3%A1rea

- (31) Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- (32) Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
- (33) Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009. PMID: 22007046.
- (34) López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA. FLC
- (35) Mandrik OL, Severens JLH, Bardach A, Ghabri S, Hamel C, Mathes T, Vale L, Wisløff T, Goldhaber-Fiebert JD. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. *Value Health*. 2021 Apr;24(4):463-472. doi: 10.1016/j.jval.2021.01.002.
- (36) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.
- (37) Wang Y, Lindsley K, Bleak TC, Giudice S, Uyei J, Gu Y, Wang Y, Timbrook TT, Balada-Llasat JM. Performance of molecular tests for diagnosis of bloodstream infections in the clinical setting: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2025 Mar;31(3):360-372. doi: 10.1016/j.cmi.2024.12.007.
- (38) Allel K, Hernández-Leal MJ, Naylor NR, Undurraga EA, Abou Jaoude GJ, Bhandari P, Flanagan E, Haghparast-Bidgoli H, Pouwels KB, Yakob L. Costs-effectiveness and cost components of pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions affecting antibiotic resistance outcomes in hospital patients: a systematic literature review. *BMJ Glob Health*. 2024 Feb 29;9(2):e013205. doi: 10.1136/bmjgh-2023-013205.
- (39) Subramonian A, Severn M. Rapid Testing for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance: A Review of Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa

- (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Feb. PMID: 34165924.
- (40) Rojas-Garcia P, van der Pol S, van Asselt ADI, Postma MJ, Rodríguez-Ibeas R, Juárez-Castelló CA, González M, Antoñanzas F. Diagnostic Testing for Sepsis: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Dec 27;11(1):27. doi: 10.3390/antibiotics11010027.
 - (41) Saliba R, Aho-Glélé LS, Karam-Sarkis D, Zahar JR. Evaluation of polymerase chain reaction assays for direct screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs: a diagnostic meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):381-389. doi: 10.1016/j.jhin.2019.11.017.
 - (42) Chen K, Ahmed S, Sun C, Sheng YJ, Wu G, Deng CL, Ojha SC. Accuracy of Molecular Amplification Assays for Diagnosis of Staphylococcal Pneumonia: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021 Jul 19;59(8):e0300320. doi: 10.1128/JCM.03003-20.
 - (43) Chen K, Wang Y, Yuan Y, Qin W, Sheng Y-J, Ahmed S, Sun C, Deng C-L and Ojha SC (2022) Molecular Tools for Guiding Therapy in Patients With Staphylococcal Bone and Joint Infections: A Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 13:792679. doi: 10.3389/fendo.2022.792679.
 - (44) Ren X, Shi Y, Suo B, Yao X, Lu H, Li C, Zhang Y, Zhou L, Tian X, Song Z. Individualized diagnosis and eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on gene detection of clarithromycin resistance in stool specimens: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2023 Jun;28(3):e12958. doi: 10.1111/hel.12958.
 - (45) Gong RJ, Xu CX, Li H, Liu XM. Polymerase chain reaction-based tests for detecting *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in stool samples: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 6;9(1):133-147. doi: 10.12998/wjcc.v9.i1.133.
 - (46) Li ZL, Luo QB, Xiao SS, Lin ZH, Liu YL, Han MY, Zhong JH, Ji TX, Guo XG. Evaluation of GeneXpert vanA/vanB in the early diagnosis of vancomycin-resistant enterococci infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Nov 8;15(11):e0009869. doi: 10.1371/journal.pntd.0009869.
 - (47) Drobniowski F, Cooke M, Jordan J, Casali N, Mugwagwa T, Broda A, Townsend C, Sivaramakrishnan A, Green N, Jit M, Lipman M, Lord J, White PJ, Abubakar I. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2015 May;19(34):1-188, vii-viii. doi: 10.3310/hta19340.
 - (48) Pillay S, Steingart KR, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, Warren R, Theron G. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 18;5(5):CD014841. doi: 10.1002/14651858.CD014841.pub2.
 - (49) Lin M, Chen YW, Li YR, Long LJ, Qi LY, Cui TT, Wu SY, Lin JY, Wu T, Yang YC, Yuan WH, Wu GY, Lan QW, Liu JQ, Li YP, Yu ZY, Guo XG. Systematic evaluation

of line probe assays for the diagnosis of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. *Clin Chim Acta*. 2022 Aug 1;533:183-218. doi: 10.1016/j.cca.2022.06.020.

- (50) Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, Kohli M, Dendukuri N, Schumacher SG, Ochodo EA, Haraka F, Zwerling AA, Pai M, Steingart KR, Horne DJ. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub5.
- (51) Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 15;1(1):CD012768. doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub3.
- (52) Haraka F, Kakolwa M, Schumacher SG, Nathavitharana RR, Denkinger CM, Gagneux S, Reither K, Ross A. Impact of the diagnostic test Xpert MTB/RIF on patient outcomes for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 6;5(5):CD012972. doi: 10.1002/14651858.CD012972.pub2.
- (53) Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, Mandalakas AM. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8(8):CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Sep 6;9:CD013359. doi: 10.1002/14651858.
- (54) Banerjee S, Severn M. Rapid and Simultaneous Tuberculosis and Antibiotic Susceptibility Testing for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance: A Review of Diagnostic Accuracy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Dec 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567199/>.
- (55) Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017 Jan 18;49(1):1601075. doi: 10.1183/13993003.01075-2016.
- (56) Theron G, Peter J, Richardson M, Warren R, Dheda K, Steingart KR. GenoType® MTB-DRsl assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 8;9(9):CD010705. doi: 10.1002/14651858.CD010705.pub3.
- (57) Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y. GenoType MTBDRplus Assay for Rapid Detection of Multidrug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Mar 2;11(3):e0150321. doi: 10.1371/journal.pone.0150321.
- (58) Mao X, Ke Z, Shi X, Liu S, Tang B, Wang J, Huang H. Diagnosis of Drug Resistance to Fluoroquinolones, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin and Ethambutol with Genotype MTBDRsl Assay: a Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2015 Fall;45(5):533-44. Erratum in: *Ann Clin Lab Sci*. 2015 Fall;45(6):720.

- (59) Cheng S, Cui Z, Li Y, Hu Z. Diagnostic accuracy of a molecular drug susceptibility testing method for the antituberculosis drug ethambutol: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2014 Aug;52(8):2913-24. doi: 10.1128/JCM.00560-14.
- (60) Sun Y, Gao L, Xia H, Yang Z, Deng S, Yang J, Zhao Y, Wang L, Feng J, Huang F, Huan S, Zhan S. Accuracy of molecular diagnostic tests for drug-resistant tuberculosis detection in China: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Aug 1;23(8):931-942. doi: 10.5588/ijtld.18.0550. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Oct 1;23(10):1127. doi: 10.5588/ijtld.18.0550-e.
- (61) Alvis-Zakzuk NJ, Carrasquilla M de los Ángeles, Gómez VJ, Robledo J, Alvis-Guzmán NR, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. *Biomédica (Bogotá).* 2017;37(3):397-407. doi:10.7705/biomedica.v37i3.3437
- (62) Peri AM, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris PNA, Paterson DL. Performance of BioFire Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) for the detection of bloodstream pathogens and their associated resistance markers: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Infect Dis.* 2022 Oct 20;22(1):794. doi: 10.1186/s12879-022-07772-x.
- (63) Chen K, Malik AA, Sheng YJ, Ahmed S, Sun C, Deng CL, Ojha SC. Clinical Utility of Molecular Tests for Guiding Therapeutic Decisions in Bloodstream Staphylococcal Infections: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2021 Aug 5;9:713447. doi: 10.3389/fped.2021.713447.
- (64) Anton-Vazquez V, Hine P, Krishna S, Chaplin M, Planche T. Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 4;5(5):CD013235. doi: 10.1002/14651858.CD013235.pub2.
- (65) De Angelis G, Grossi A, Menchinelli G, Boccia S, Sanguinetti M, Posteraro B. Rapid molecular tests for detection of antimicrobial resistance determinants in Gram-negative organisms from positive blood cultures: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar;26(3):271-280. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.009.
- (66) 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 Aug 13;7(10):ofaa352. doi: 10.1093/ofid/ofaa352.
- (67) Vardakas KZ, Anifantaki FI, Trigkidis KK, Falagas ME. Rapid molecular diagnostic tests in patients with bacteremia: evaluation of their impact on decision making and clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Nov;34(11):2149-60. doi: 10.1007/s10096-015-2466-y.
- (68) Beckman E, Saracino I, Fiorini G, Clark C, Slepnev V, Patel D, Gomez C, Ponaka R, Elagin V, Vaira D. A Novel Stool PCR Test for *Helicobacter pylori* May Predict Clarithromycin Resistance and Eradication of Infection at a High Rate. *J Clin Microbiol.* 2017 Aug;55(8):2400-2405. doi: 10.1128/JCM.00506-17.

- (69) Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, Chéron A, Vuillemin É, Wangermes M, Haineaux PA, Vasseur P, Thiebault Q, Lefèvre C, de Singly A, Cremniter J, Broutin L, Michaud A, Silvain C, Burucoa C. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of *Helicobacter pylori* and Resistance to Clarithromycin in Stool by the Amplidiag H. pylori+ClariR Real-Time PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2020 Mar 25;58(4):e01787-19. doi: 10.1128/JCM.01787-19.
- (70) Kakiuchi T, Hashiguchi K, Imamura I, Nakayama A, Takamori A, Okuda M, Matsuo M. Assessment of a novel method to detect clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using a stool antigen test reagent. *BMC Gastroenterol*. 2020 Nov 23;20(1):397. doi: 10.1186/s12876-020-01549-9.
- (71) Xu *et al.* 2021, cita no reportada en revisión original.
- (72) Sun L, Talarico S, Yao L, He L, Self S, You Y, Zhang H, Zhang Y, Guo Y, Liu G, Salama NR, Zhang J. Droplet Digital PCR-Based Detection of Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates Reveals Frequent Heteroresistance. *J Clin Microbiol*. 2018 Aug 27;56(9):e00019-18. doi: 10.1128/JCM.00019-18.
- (73) Kakiuchi T, Okuda M, Matsuo M, Fujimoto K. Smart Gene™ as an effective non-invasive point-of-care test to detect *Helicobacter pylori* clarithromycin-resistant mutation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;37(9):1719-1725. doi: 10.1111/jgh.15887.
- (74) Moss SF, Dang LP, Chua D, Sobrado J, Zhou Y, Graham DY. Comparable Results of *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance Testing of Stools vs Gastric Biopsies Using Next-Generation Sequencing. *Gastroenterology*. 2022 Jun;162(7):2095-2097. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.02.027.
- (75) Brennan DE, Omorogbe J, Hussey M, Tighe D, Holleran G, O'Morain C, Smith SM, McNamara D. Molecular detection of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in stool vs biopsy samples. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 7;22(41):9214-9221. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9214.
- (76) Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;8(2):79-88. doi: 10.1038/nrgastro.2010.210.
- (77) Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, Kataoka M, Kawakami K, Sofuni A, Itoi T, Sakai Y, Moriyasu F, Osaka Y, Takagi Y, Aoki T, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M. Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;23 Suppl 2:S171-4. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05408.x.
- (78) Losurdo G, Pricci M, Girardi B, Russo F, Riezzo G, Martulli M, Ierardi E, Di Leo A. OC.08.3 First line eradication therapy for *Helicobacter pylori* guided by molecular analysis of genotypic resistances on stools: a pilot study. *Digestive and Liver Disease*. 2021 Sep;53:S124. DOI:10.1016/S1590-8658(21)00540-5
- (79) Vécsei A, Innerhofer A, Graf U, Binder C, Gicz H, Hammer K, Bruckdorfer A, Hirschl AM, Makristathis A. *Helicobacter pylori* eradication rates in children upon susceptibility testing based on noninvasive stool polymerase chain reaction versus

gastric tissue culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1):65-70. doi: 10.1097/MPG.0b013e318210586d.

- (80) Vincent JL, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, Mikaszewska-Sokolewicz M, Schrenzel J, Simon F, Wilks M, Picard-Maureau M, Chalfin DB, Ecker DJ, Sampath R, Singer M; Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med.* 2015 Nov;43(11):2283-91. doi: 10.1097/CCM.0000000000001249.
- (81) Bloos F, Sachse S, Kortgen A, Pletz MW, Lehmann M, Straube E, Riedemann NC, Reinhart K, Bauer M. Evaluation of a polymerase chain reaction assay for pathogen detection in septic patients under routine condition: an observational study. *PLoS One.* 2012;7(9):e46003. doi: 10.1371/journal.pone.0046003.
- (82) O'Dwyer MJ, Starczewska MH, Schrenzel J, Zacharowski K, Ecker DJ, Sampath R, Brealey D, Singer M, Libert N, Wilks M, Vincent JL. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Mar;23(3):208.e1-208.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.010.
- (83) Abd El-Aziz NK, Gharib AA, Mohamed EAA, Hussein AH. Real-time PCR versus MALDI-TOF MS and culture-based techniques for diagnosis of bloodstream and pyogenic infections in humans and animals. *J Appl Microbiol.* 2021 May;130(5):1630-1644. doi: 10.1111/jam.14862.
- (84) García-Gudiño I, Yllescas-Medrano E, Maida-Claros R, Soriano-Becerril D, Díaz NF, García-López G, Molina-Hernández A, Flores-Herrera O, Zavala-Díaz de la Serna FJ, Del Rosario Peralta-Pérez M, Flores-Herrera H. Microbiological comparison of blood culture and amplification of 16S rDNA methods in combination with DGGE for detection of neonatal sepsis in blood samples. *Eur J Pediatr.* 2018 Jan;177(1):85-93. doi: 10.1007/s00431-017-3036-3.
- (85) Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, Pizzorno B, Putignani L, Bernaschi P, Menichella D. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol.* 2011 Jun;49(6):2252-8. doi: 10.1128/JCM.02460-10.
- (86) Makhoul IR, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Tamir A, Shalginov R, Sprecher H. PCR-based diagnosis of neonatal staphylococcal bacteremias. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep;43(9):4823-5. doi: 10.1128/JCM.43.9.4823-4825.2005.
- (87) Oeser C, Pond M, Butcher P, Bedford Russell A, Henneke P, Laing K, Planche T, Heath PT, Harris K. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0226817. doi: 10.1371/journal.pone.0226817.
- (88) Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, O'Ryan M, Román P, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, Torres JP. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and

molecular approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov;30(11):957-61. doi: 10.1097/INF.0b013e31822a37d7.

- (89) van den Brand M, van den Dungen FAM, Bos MP, van Weissenbruch MM, van Furth AM, de Lange A, Rubenjan A, Peters RPH, Savelkoul PHM. Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis. *Crit Care*. 2018 Apr 22;22(1):105. doi: 10.1186/s13054-018-2010-4.
- (90) Wu YD, Chen LH, Wu XJ, Shang SQ, Lou JT, Du LZ, Zhao ZY. Gram stain-specific-probe-based real-time PCR for diagnosis and discrimination of bacterial neonatal sepsis. *J Clin Microbiol*. 2008 Aug;46(8):2613-9. doi: 10.1128/JCM.02237-07.
- (91) Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, Heath KA, Hunt J, Leggett JE, Oethinger M. Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2012 Jan;50(1):127-33. doi: 10.1128/JCM.06169-11.
- (92) Nguyen DT, Yeh E, Perry S, Luo RF, Pinsky BA, Lee BP, Sisodiya D, Baron EJ, Banaei N. Real-time PCR testing for *mecA* reduces vancomycin usage and length of hospitalization for patients infected with methicillin-sensitive staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2010 Mar;48(3):785-90. doi: 10.1128/JCM.02150-09.
- (93) Khumsri J, Hanvoravongchai P, Hiransuthikul N, Chuchottaworn C. Cost-Effectiveness Analysis of Xpert MTB/RIF for Multi-Outcomes of Patients With Presumptive Pulmonary Tuberculosis in Thailand. *Value Health Reg Issues*. 2020 May;21:264-271. doi: 10.1016/j.vhri.2019.09.010. Epub 2020 May 6. PMID: 32388198.
- (94) Pooran A, Theron G, Zijenah L, Chanda D, Clowes P, Mwenge L, Mutenherwa F, Lecesce P, Metcalfe J, Sohn H, Hoelscher M, Pym A, Peter J, Dowdy D, Dheda K. Point of care Xpert MTB/RIF versus smear microscopy for tuberculosis diagnosis in southern African primary care clinics: a multicentre economic evaluation. *Lancet Glob Health*. 2019 Jun;7(6):e798-e807. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30164-0.
- (95) Orlando S, Triulzi I, Ciccacci F, Palla I, Palombi L, Marazzi MC, Giuliano M, Floridia M, Mancinelli S, Mutemba E, Turchetti G. Delayed diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV+ patients in Mozambique: A cost-effectiveness analysis of screening protocols based on four symptom screening, smear microscopy, urine LAM test and Xpert MTB/RIF. *PLoS One*. 2018 Jul 19;13(7):e0200523. doi: 10.1371/journal.pone.0200523. PMID: 30024890; PMCID: PMC6053163.
- (96) Pinto M, Steffen RE, Cobelens F, van den Hof S, Entringer A, Trajman A. Cost-effectiveness of the Xpert® MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 May;20(5):611-8. doi: 10.5588/ijtld.15.0455. PMID: 27084814.
- (97) Wikman-Jorgensen PE, Llenas-García J, Pérez-Porcuna TM, Hobbins M, Ehmer J, Mussa MA, Ascaso C. Microscopic observation drug-susceptibility assay vs. Xpert® MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis in a rural African setting: a cost-utility analysis. *Trop Med Int Health*. 2017 Jun;22(6):734-743. doi: 10.1111/tmi.12879.

- (98) Drobniewski F, Cooke M, Jordan J, Casali N, Mugwagwa T, Broda A, Townsend C, Sivaramakrishnan A, Green N, Jit M, Lipman M, Lord J, White PJ, Abubakar I. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2015 May;19(34):1-188, vii-viii. doi: 10.3310/hta19340. PMID: 25952553; PMCID: PMC4781420.
- (99) Salvador BC, Lucchetta RC, Sarti FM, Ferreira FF, Tuesta EF, Riveros BS, Nogueira KS, Almeida BMM, Borba HHL, Wiens A. Cost-Effectiveness of Molecular Method Diagnostic for Rapid Detection of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Value Health Reg Issues*. 2022 Jan-Feb;27:12-20. doi: 10.1016/j.vhri.2021.07.009.
- (100) Bouslah Z. Carba NP test for the detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Med Mal Infect*. 2020 Sep;50(6):466-479. doi: 10.1016/j.med-mal.2019.12.002.
- (101) Rastmanesh S, Zeinaly I, Alivirdiloo V, Mobed A, Darvishi M. Biosensing for rapid detection of MDR, XDR and PDR bacteria. *Clin Chim Acta*. 2025 Feb 1;567:120121. doi: 10.1016/j.cca.2024.120121.

VIII. Anexos

Anexo VIII.1. Búsqueda de la literatura

Fechas de búsqueda: 27 febrero 2024

Medline, vía Pubmed

Diagnóstico molecular

- #1 Search: “Molecular Diagnostic Techniques”[Mesh] OR (molecular[Title/Abstract] AND diagnostic[Title/Abstract] AND techni*[Title/Abstract]) OR (molecular[Title/Abstract] AND (test*[Title/Abstract] OR diagnos*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract]))
- #2 Search: “Nucleic Acid Amplification Techniques”[Mesh] OR ((rna[Title/Abstract] OR dna[Title/Abstract] OR gene[Title/Abstract] OR “nucleic acid”[Title/Abstract]) AND amplification[Title/Abstract])
- #3 Search: “Polymerase Chain Reaction”[Mesh] OR (polymerase[Title/Abstract] AND chain[Title/Abstract] AND (reaction[Title/Abstract] OR reactions[Title/Abstract])) OR pcr[Title/Abstract]
- #4 Search: verigene[Title/Abstract] OR genxpert[Title/Abstract] OR eazyplex[Title/Abstract] OR filmarray[Title/Abstract] OR “AMR Direct Flow Chip”[Title/Abstract]
- #5 Search: “Blood Culture”[Mesh] OR (blood[Title/Abstract] AND (culture[Title/Abstract] OR cultures[Title/Abstract]))
- #6 Search: (rectal[Title/Abstract] OR urine[Title/Abstract] OR nasopharyngeal[Title/Abstract] OR nasal[Title/Abstract] OR saliva[Title/Abstract] OR vaginal[Title/Abstract]) AND (smear[Title/Abstract] OR smears[Title/Abstract] OR swab[Title/Abstract] OR swabs[Title/Abstract] OR specimen[Title/Abstract] OR specimens[Title/Abstract])
- #7 Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 1,495,766

Microorganismos multirresistentes

- #8 Search: “Drug Resistance, Multiple”[Mesh] OR “Drug Resistance, Multiple, Bacterial”[Mesh] OR (((multiple[Title/Abstract] OR

multi[Title/Abstract]) AND drug[Title/Abstract]) OR multi-drug[Title/Abstract] OR multidrug[Title/Abstract] OR antimicrobial[Title/Abstract] OR antibiotic*[Title/Abstract] OR beta-lactam*[Title/Abstract] OR carbapenemase[Title/Abstract] OR vancomycin[Title/Abstract] OR ampicillin[Title/Abstract] OR methicillin[Title/Abstract]) AND resistan*[Title/Abstract]) OR mdr[Title/Abstract] 285,092

Detección precoz

- #9 Search: “Early Diagnosis”[Mesh] OR ((early[Title/Abstract] OR fast[Title/Abstract] OR rapid[Title/Abstract] OR direct[Title/Abstract]) AND (diagnos*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR identificat*[Title/Abstract] OR assay[Title/Abstract] OR assays[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract])) 1,494,446
- #10 Search: #7 AND #8 AND #9 6,884
- #11 Search: #10 Filters: from 2013 – 2023 4,526
- #12 Search: #11 Filters: English, Spanish 4,385

Revisiones/Metaanalysis

- #13 Search: “Systematic Review”[Publication Type] OR “Systematic Reviews as Topic”[Mesh]
- #14 Search: (systematic[Title/Abstract] OR evidence[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract])
- #15 Search: “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic”[Mesh]
- #16 Search: (“meta analy*”[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract])
- #17 Search: #13 OR #14 OR #15 OR #16 1,200,101
- #18 Search: #12 AND #17 **186**

Embase, via OvidWeb

Diagnóstico molecular

- 1 molecular diagnosis/
- 2 (molecular adj2 diagnostic adj2 techni*).ab,ti.
- 3 (molecular adj5 (test* or diagnos* or detect*)).ab,ti.
- 4 nucleic acid amplification techniques/ or polymerase chain reaction/

- 5 ((rna or dna or gene or “nucleic acid”) adj2 amplification).ab,ti.
6 (polymerase adj2 chain adj2 (reaction or reactions)).ab,ti.
7 pcr.ab,ti.
8 (verigene or genxpert or eazyplex or filmarray or “AMR Direct Flow Chip”).ab,ti.
9 blood culture/
10 (blood adj2 (culture or cultures)).ab,ti.
11 nose smear/ or smear/ or vagina smear/ or sputum smear/
12 ((rectal or urine or nasopharyngeal or nasal or saliva or vaginal) adj2 (smear or smears or swab or swabs or specimen or specimens)).ab,ti.
13 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 1417695

Microorganismos multirresistentes

- 14 multidrug resistance/
15 ((multiple or multi) adj2 drug).ab,ti.
16 (multi-drug or multidrug or antimicrobial or antibiotic* or beta-lactam* or carbapenemase or vancomycin or ampicillin or methicillin).ab,ti.
17 15 or 16.ab,ti.
18 “resistan*”.ab,ti.
19 17 adj2 18.ab,ti.
20 14 or 19 247678

Detección precoz

- 21 early diagnosis/
22 ((early or fast or rapid or direct) adj2 (diagnos* or detect* or identificat* or assay or assays or test*)).ab,ti.
23 21 or 22 533389
24 13 and 20 and 23 2974
25 limit 24 to conference abstracts
26 24 not 25 2285
27 limit 26 to yr=”2013 -Current” 1500
28 limit 27 to (english or spanish) 1459

Revisiones/Metaanálisis

- 29 “systematic review”/ or “systematic review (topic)”/
30 meta analysis/ or “meta analysis (topic)”/
31 ((systematic or evidence or literature) adj2 (review* or overview*)).
ab,ti.
32 (“meta analy*” or metanaly* or metaanaly* or meta-analys*).ab,ti.
33 29 or 30 or 31 or 32 918181
34 28 and 33 73

Cochrane Library

Diagnóstico molecular

- #1 MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees
#2 (molecular AND diagnostic AND techni*):ti,ab,kw
#3 (molecular AND (test* OR diagnos* OR detect*)):ti,ab,kw
#4 MeSH descriptor: [Nucleic Acid Amplification Techniques] explode
all trees
#5 ((rna OR dna OR gene OR “nucleic acid”) AND amplification):ti,ab,kw
#6 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees
#7 (polymerase AND chain AND (reaction OR reactions)):ti,ab,kw OR
(pcr):ti,ab,kw
#8 (verigene OR genxpert OR eazyplex OR filmarray OR “AMR Direct
Flow Chip”):ti,ab,kw
#9 MeSH descriptor: [Blood Culture] explode all trees
#10 (blood AND (culture OR cultures)):ti,ab,kw
#11 (rectal OR urine OR nasopharyngeal OR nasal OR saliva OR
vaginal):ti,ab,kw AND (smear OR smears OR swab OR swabs OR
specimen OR specimens):ti,ab,kw
#12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
OR #11 38493

Microorganismos multirresistentes

- #13 MeSH descriptor: [Drug Resistance, Multiple] explode all trees

- #14 MeSH descriptor: [Drug Resistance, Multiple, Bacterial] explode all trees
- #15 ((multiple OR multi) AND drug):ti,ab,kw OR (multi-drug OR multidrug OR antimicrobial OR antibiotic* OR beta-lactam* OR carbapenemase OR vancomycin OR ampicillin OR methicillin):ti,ab,kw
- #16 (resistan*):ti,ab,kw
- #17 #15 AND #16
- #18 (mdr):ti,ab,kw
- #19 #13 OR #14 OR #17 OR #18 13059

Diagnóstico precoz

- #20 MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees
- #21 (early OR fast OR rapid OR direct):ti,ab,kw AND (diagnos* OR detect* OR identificat* OR assay OR assays OR test*):ti,ab,kw
- #22 #20 OR #21 100334
- #23 #12 AND #19 AND #22 339
- #24 #23 in Cochrane Reviews 11
- #25 #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Dec 2023 **11**

HTA International Database

Diagnóstico molecular

- 1 “Molecular Diagnostic Techniques”[mh]
- 2 (molecular) AND (diagnostic) AND (techni*)
- 3 (molecular) AND (test* OR diagnos* OR detect*)
- 4 “Nucleic Acid Amplification Techniques”[mh]
- 5 “Polymerase Chain Reaction”[mh]
- 6 (rna OR dna OR gene OR “nucleic acid”) AND (amplification)
- 7 (polymerase AND chain AND (reaction or reactions))
- 8 (pcr)
- 9 (verigene or genxpert or eazyplex or filmarray or “AMR Direct Flow Chip”)

- 10 “Blood Culture”[mh]
 11 (blood AND (culture OR cultures))
 12 (rectal OR urine OR nasopharyngeal OR nasal OR saliva OR vaginal)
 AND (smear OR smears OR swab OR swabs OR specimen OR speci-
 mens)
 13 #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3
 OR #2 OR #1 304

Microorganismos multirresistentes

- 14 “Drug Resistance, Multiple”[mh]
 15 “Drug Resistance, Multiple, Bacterial”[mh]
 16 ((multiple OR multi) AND drug) OR (multi-drug OR multidrug OR
 antimicrobial OR antibiotic* OR beta-lactam* OR carbapenemase OR
 vancomycin OR ampicillin OR methicillin)
 17 (resistan*)
 18 #17 AND #17
 19 (mdr)
 20 #19 OR #18 OR #15 OR #14 109

Detección precoz

- 21 “Early Diagnosis”[mh]
 22 (early OR fast OR rapid OR direct) AND (diagnos* OR detect* OR
 identificat* OR assay OR assays OR test*)
 23 #22 OR #21 968
 24 #23 AND #20 AND #13 9
 Year 2013 to 2023 4
 Language English Spanish 4



Screening setup report Rapid bacterial test for detection of multi-resistant microorganisms

Estrategia de búsqueda

Tipo de evidencia:	RS
Población:	Pacientes con sospecha de infección
Intervención:	Detección de MMR
Fuente:	Epistemonikos Database
Fecha de búsqueda:	12 de julio de 2023
Filtros:	Sin filtro por fecha, estado de publicación o idioma

A. Reporte en Bloque

Estrategia booleana

((molecular* AND (test* OR assay*)) OR (AMR OR "Antimicrobial Resistance")) AND "Direct Flow Chip" OR BioFire* OR eazyplex* OR FilmArray* OR GeneXpert* OR Verigene* OR pcr* OR ((polymerase* OR "reverse-transcription" OR "reverse-transcriptase" OR "transcriptase-polymerase" OR "transcription-polymerase" OR "reverse-transcription-polymerase" OR "reverse-transcriptase-polymerase" OR transcriptionpolymerase* OR transcriptasepolymerase*) AND (chain* AND reaction*)) OR "transcription-pcr" OR "transcriptase-pcr" OR multiplex* OR duplex* OR triplex* OR quadruplex* OR rtqpcr* OR "rt-pcr" OR rrtqpcr* OR "rrt-pcr" OR "time-pcr" OR "rt-pcrs" OR "q-rt-pcr" OR qpcr* OR "q-pcr" OR "rt-qpcr" OR "qrt-pcr" AND (((("drug-resistant" OR "drug-resistance") AND (organism* OR microorganism* OR microb* OR agents* OR bacteri* OR strain* OR clone*)) OR ((resistance* OR resistant*) AND (antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives" OR antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials")) OR "antimicrobial-resistant" OR "antimicrobial-resistance" OR "antibiotic-resistant" OR "antibiotic-resistance") OR (sepsis* OR septic* OR SIRS OR "systemic inflammatory response syndrome" OR MOF OR MODS OR "relative adrenal insufficiency" OR ("multiple organ" OR "multi-organ" OR multiorgan*) AND (failure* OR dysfunct*)) OR bacteremia OR bacteraemia* OR bacteraemia* OR septicemia* OR endotoxemia* OR "bloodstream infection" OR positive* AND blood* AND culture*) OR ("blood culture" OR "blood cultures" OR hemoculture* OR "culture from blood") OR ((screening* OR coloni* OR surveillance* OR stewardship* OR routine*) AND (resistance* OR resistant* OR susceptibility* AND (((antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives" OR antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials")) OR "antimicrobial-resistant" OR "antimicrobial-resistance" OR "antibiotic-resistant" OR "antibiotic-resistance") OR (sepsis* OR septic* OR SIRS OR "systemic inflammatory response

syndrome" OR MOF OR MODS OR "relative adrenal insufficiency" OR ("multiple organ" OR "multi-organ" OR multiorgan*) AND (failure* OR dysfunct*) OR bacteremia OR bacteraemia* OR bacteraemia* OR septicemia* OR endotoxemia* OR "bloodstream infection" OR positive* OR blood* AND culture*) OR ("blood culture" OR "blood cultures" OR hemoculture* OR "culture from blood") OR ((screening* OR coloni* OR surveillance* OR stewardship* OR routine*) AND (resistance* OR resistant* OR susceptibility* AND (((antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives") OR (antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials") OR (aminoglycosid*) OR (amikacin* OR amikin* OR amiglyde* OR arikayce*) OR (apramycin* OR "nebramycin ii" OR "nebramycin 2" OR "nebramycin-ii" OR "nebramycin-2" OR Apralan*) OR (arbakacin* OR Habekacin*) OR (astromicin* OR fortimicin*) OR (bekanamycin*) OR (butirosin* OR ambutyrosin* OR butyrosin*) OR (dibekacin*) OR (framycetin*) OR (gentamicin* OR cidomycin* OR genticyn* OR garamycin*) OR (hygromycin* OR Hygromix*) OR (isepamicin* OR isepamycin*) OR (kanamycin*) OR (micronomicin*) OR (neomycin*) OR (netilmicin* OR Netromycin*) OR (nourseothricin*) OR (paromomycin* OR monomycin* OR aminosidine* OR Catenulin* OR Humatin*) OR (plazomicin* OR Zemdri*) OR (ribostamycin*) OR (sisomicin* OR bactoCeaze* OR ensamycin* OR rickamicin* OR Baymicin* OR BactoC*) OR (spectinomycin*) OR (streptoduocin*) OR (streptomycin*) OR (tobramycin* OR Tobrex*) OR (totomycin* OR hygromycin* OR homomycin*) OR (verdamicin*) OR ("beta-lactam" OR betalactam* OR "β-lactam" OR "beta-lactams" OR "β-lactams") OR (cephalosporin* OR cefalosporin* OR cephem* OR cephamycin* OR carbacephem* OR oxacephem*) OR (cefazolin* OR cephalozin* OR Ancef OR Cefacidal) OR (cefalexin* OR cephalixin* OR Keflex OR Cepol OR Ceporex) OR (cefadroxil* OR Duricef) OR (cefapirin* OR cephapirin* OR Cefadyl) OR (cefazadone*) OR (cefazafalur*) OR (cefradine* OR cephradine* OR Intracef OR Velocef) OR (cefroxadine* OR Oraspor* OR Cefthan*) OR (ceftazol*) OR (cefaloglycin* OR cephaloglycin*) OR (cefacetrile* OR Celospor* OR Celtol* OR Cristacef*) OR (cefalonium*) OR (Cephaloridine* OR cefaloridine*) OR (cephalothin* OR cefalotin*) OR (cefatrizine*) OR (cefaclor* OR Ceclor) OR (cefprozil* OR Cefzil OR Cefproz) OR (cefuroxime* OR Zinacef) OR (Zinnat* OR Cefitin* OR Ceftu) OR (cefamandole* OR cephamandole*) OR (cefonicid*) OR (ceforanide*) OR (cefuzonam*) OR (cefexoxitin* OR Mefoxin* OR Renoxitin*) OR (cefotetan* OR Apatef* OR Cefotan*) OR (cefminox*) OR (cefbuperazone*) OR (cefmetazole*) OR (loracarbef* OR Lorabid) OR (cefixime* OR Suprax*) OR (ceftriaxone* OR Rocephin* OR Epicephin* OR Wintrioxone*) OR (cefotaxime* OR Claforan*) OR (ceftazidime* OR Fortaz*) OR (ceftazidime/avibactam OR "ceftazidime-avibactam" OR "avibactam/ceftazidime" OR "avibactam-ceftazidime" OR "CAZ/AVI" OR "caz-avi" OR "avi-caz" OR CZA OR zavicefta* OR avycaz*) OR (cefoperazone* OR Cefobid) OR (Sulcefozone* OR "cefoperazone/sulbactam" OR "cefoperazone-sulbactam" OR "sulbactam/cefoperazone" OR "sulbactam-cefoperazone") OR (cefdinir* OR Omnicef*) OR (cefcapene*) OR (cefdaloxime*) OR (ceftizoxime* OR Cefizox) OR (cefmenoxime*) OR (cefpiramide*) OR (cefpodoxime* OR Vantin*) OR (ceftibuten* OR Cedax) OR (cefditoren* OR Spectracef*) OR (cefotiam* OR Pansporin*) OR (cefetamet*) OR (cefodizime*) OR (cefimizole*) OR (cefsulodin*) OR (cefteram*) OR (ceftiolene*) OR (flomoxef* OR Flumarin*) OR (latamoxef* OR moxalactam*) OR (cefepime* OR Maxipime*) OR (cefzopran*) OR (cefprome* OR cefrom* OR Keiten* OR Broact* OR Cefir*) OR (cefquinome*) OR (ceftaroline* OR Teflaro* OR Zinforo*) OR (ceftolozane* OR Zerbaxa*) OR (ceftolozane/tazobactam OR "ceftolozane-tazobactam" OR "tazobactam/ceftolozane" OR "tazobactam-ceftolozane") OR (ceftobiprole* OR Zevtera OR Mabelio) OR (cefiderocol* OR Fetroja* OR Fetcroja*) OR (cephamycin*) OR (carbacephem*) OR (oxacephem*) OR (penicillin* OR penam* OR aminopenicillin* OR carboxypenicillin* OR ureidopenicillin*) OR (oxacillin* OR Bactocill*) OR (benzylpenicillin* OR "penicillin g" OR Pfizerpen) OR (procaine* AND (benzylpenicillin* OR penicillin*)) OR (Bicillin C-R OR "Bicillin CR" OR "Bicillin-CR") OR (benzathin* OR benzylpenicillin* OR benethamine* OR Bicillin* OR Permapen*) OR (phenoxymethylpenicillin* OR "penicillin V" OR "penicillin VK" OR Apocillin*)

OR (propicillin*) OR (pheneticillin* OR phenethicillin*) OR (azidocillin*) OR (clometocillin* OR clometacillin*) OR (penamecillin*) OR (cloxacillin* OR Cloxapen) OR (dicloxacillin* OR Diclocil) OR (flucloxacillin* OR floxacillin*) OR (ampicillin/flucloxacillin OR "flucloxacillin/ampicillin" OR "ampicillin-flucloxacillin" OR "flucloxacillin-ampicillin" OR "co-fluampicil" OR "cofluampicil" OR "co fluampicil" OR Magnapen*) OR (nafcilin*) OR (methicillin* OR meticillin*) OR (amoxicillin* OR amoxycillin*) OR (amoxicillin/clavulanic OR "clavulanic/amoxicillin" OR "amoxicillin/clavulanate" OR "clavulanate/amoxicillin" OR "co-amoxiclav" OR "amox-clav" OR amoxyclav* OR amoxiclav* OR Augmentin* OR Clavulin OR Amoclan* OR "amoxicillin-clavulanic" OR "amoxycillin-clavulanate" OR "clavulanic-amoxicillin" OR "clavulanate-amoxycillin") OR (ampicillin* OR Principen) OR (ampicillin/sulbactam OR "ampicillin-sulbactam" OR "sulbactam/ampicillin" OR "sulbactam-ampicillin" OR Unasyn* OR Ampictam*)) OR (sultamicillin* OR Unasyn* OR Unacid*) OR (hetacillin*) OR (pivampicillin*) OR (bacampicillin* OR Spectrobid* OR Penglobe*) OR (metampicillin*) OR (talampicillin*) OR (epicillin*) OR (ticarcillin*) OR (ticarcillin/clavulanic OR "ticarcillin/clavulanate" OR "ticarcillin-clavulanic" OR "ticarcillin-clavulanate" OR "co-ticarclav" OR "co ticarclav" OR coticarclav* OR Timentin*)) OR (carbenicillin* OR Geocillin*) OR (carindacillin*) OR (temocillin*) OR (piperacillin* OR Pipracil) OR (piperacillin/tazobactam OR "piperacillin-tazobactam" OR tazocin* OR zosyn*) OR (azlocillin*) OR (mezlocillin*) OR (mecillinam* OR amdinocillin* OR Selexid* OR Selexid* OR Selexidin*) OR (pivmecillinam* OR amdinocillin* OR Selexid OR Penomax* OR Coactabs) OR (sulbenicillin*) OR (carbapenem* OR penem OR penems) OR (ertapenem* OR Invanz*) OR (doripenem* OR Doribax* OR Finibax*) OR (imipenem* OR Primaxin*) OR (imipenem/cilastatin OR "imipenem-cilastatin" OR "cilastatin/imipenem" OR "cilastatin-imipenem" OR Primaxin* OR Tienam* OR Cilasafe*) OR (imipenem/cilastatin/relebactam OR "imipenem-cilastatin-relebactam" OR "imipenem/relebactam/cilastatin" OR "imipenem-relebactam-cilastatin" OR "MK-7655A" OR "MK 7655A" OR "MK 7655A" OR Recarbrio*) OR (meropenem* OR Merrem*) OR (meropenem/vaborbactam OR "meropenem-vaborbactam" OR "vaborbactam/meropenem" OR "vaborbactam-meropenem" OR Vabomere* OR Vaborem*) OR (biapenem* OR Omegacin*) OR (panipenem*) OR (panipenem/betamipron OR "panipenem-betamipron" OR Carbenin*) OR (faropenem*) OR (ritipenem*) OR (monobactam*) OR (aztreonam* OR Azactam* OR Cayston*) OR (tigemonam* OR tigemen*) OR (carumonam* OR Amasulin*) OR (nocardicin*) OR ((betalactamase* OR Blactamase* OR β lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " β -lactamase" OR " β -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases") AND (inhib* OR block* OR antag* OR anti* OR targeted* OR trap)) OR (avibactam*) OR (clavulan*) OR (sulbactam*) OR (tazobactam* OR Zerbaxa* OR tazocin* OR zosyn*) OR (vaborbactam*) OR (relebactam* OR MK7655* OR "MK-7655" OR "MK 7655") OR (glycopeptide*) OR (vancomycin* OR Vancocin) OR (teicoplanin* OR Targocid*) OR (oritavancin* OR LY333328* OR "LY-333328" OR "LY 333328" OR Orbactiv* OR Kimyrsa*) OR (telavancin* OR Vibativ*) OR (dalbavancin* OR Dalvance* OR Xydalba*) OR (ristocetin*) OR (avoparcin*) OR (corbomycin*) OR (lipopeptide*) OR (daptomycin* OR LY146032* OR "LY-146032" OR "LY 146032" OR Cubicin* OR Dapzura*) OR (surfactin*) OR (polymyxin*) OR (colistin* OR "polymyxin E" OR Xylistin* OR "Coly-Mycin M" OR Colobreathe*) OR (polymyxinB* OR "polymyxin-B" OR "polymyxin B" OR "Poly-Rx" OR "Poly Rx" OR PolyRx*) OR (lipoglycopeptide*) OR (ramoplanin*) OR (fosfomicin* OR fosfomycin*) OR (phosphomycin* OR phosphonomycin* OR Monuril* OR Monurof* OR Ivozfo*) OR (cycloserine* OR "4-amino-3-isoxazolidinone" OR Seromycin*) OR (bacitracin* OR Baciguent* OR Baciim*) OR (tyrothricin*) OR (gramicidin*) OR (teixobactin*) OR (tyrocidine*) OR (oxazolidinone*) OR (cadazolid*) OR (tedizolid* OR torezolid* OR "TR-700" OR "TR 700" OR TR700 OR Sivextro) OR (linezolid* OR Zyvox OR Zyvoxid) OR (antimycobacterial* OR "anti-mycobacterial" OR "anti mycobacterial") OR (antitubercul* OR "anti-tuberculous" OR "anti tuberculous" OR tuberculostatic* OR "anti-tuberculosis" OR "anti tuberculosis") OR (isoniazid* OR isonicotinylhydrazide* OR isonicotinyll* OR hydrazi* OR INHA OR Hydra OR Hyzid OR Isovit) OR (antisept* OR disinfectant*) OR (triclosan*) OR (povidone* OR pvpiodine* OR "pvp-iodine" OR "pvp iodine")

OR "PVP-I" OR iodopovidone*) OR (cetylpyridin*) OR (hydrogen* AND peroxide*) OR (antifung* OR antimycot* OR "anti-fungal" OR "anti fungal" OR "anti-mycotic" OR "anti mycotic") OR (azol*) OR (imidazol*) OR (bifonazole*) OR (butoconazole* OR "Gynazole-1" OR "Mycelex-3") OR (chlormidazole* OR clomidazole*) OR (climbazole*) OR (clotrimazole* OR Lotrimin* OR Desenex*) OR (croconazole*) OR (omoconazole*) OR (neticonazole*) OR (fenticonazole* OR Lomexin* OR Gynoxin*) OR (eberconazole* OR Ebernet*) OR (econazole* OR Spectazole* OR Ecostatin*) OR (miconazol* OR Desenex* OR Monistat*) OR (flutrimazol*) OR (isoconazol*) OR (ketoconazol* OR Nizoral*) OR (luliconazole* OR Luzu) OR (oxiconazol* OR Oxistat* OR Oxizole*) OR (sertaconazole* OR Ertaczo* OR Dermofix* OR Zalain*) OR (sulconazol* OR Exelderm*) OR (tioconazol* OR thioconazol* OR "Vagistat-1") OR (triazol*) OR (efinaconazol* OR Jublia* OR Clenafin*) OR (fluconazol* OR Diflucan*) OR (terconazole* OR Terazol*) OR (fosfluconazol*) OR (fosravuconazol* OR BMS379224* OR BFE1224* OR E1224* OR Nailin* OR "BMS-379224" OR "BMS 379224" OR "BFE-1224" OR "BFE 1224" OR "E-1224" OR "E 1224") OR (hexaconazol*) OR (Isavuconazonium* OR Cresemba*) OR (itraconazol* OR Sporanox* OR Sporaz* OR Orungal*) OR (oteseconazol* OR VT1161* OR Vivjoa* OR "VT-1161" OR "VT 1161") OR (posaconazol* OR Noxafil* OR Posanoli*) OR (voriconazol* OR Vfend*) OR (albaconazol* OR UR9825* OR "UR-9825" OR "UR 9825") OR (ravuconazol* OR BMS207147* OR ER30346* OR "BMS-207147" OR "BMS 207147" OR "ER-30346" OR "ER 30346") OR (thiazol*) OR (amphotericin* OR Fungizone* OR Mysteclin* OR AmBisome*) OR (antivir*) OR (remdesivir* OR "GS-5734" OR "GS 5734" OR GS5734* OR Veklury*) OR (lopinav* OR LPV* OR "ABT-378" OR "ABT 378" OR ABT378*) OR (kaletra*) OR (ritonavir* OR Norvir*) OR (((("drug-resistant" OR "drug-resistance") AND (organism* OR microorganism* OR microb* OR agents* OR bacteri* OR strain* OR clone*)) OR "antimicrobial-resistant" OR "antimicrobial-resistance" OR "antibiotic-resistant" OR "antibiotic-resistance") AND ((clostridi* OR clostrid* AND difficile*) OR "C. difficile" OR ((clostrid* OR bacillus*) AND (perfringens* OR welchii*)) OR "c perfringens" OR "c. perfringens") OR (enterobacter*) OR (Enterococc* OR "E. faecalis" OR "E. faecium")) OR (((Klebsiella* OR "K. pneumoniae") AND carbapenemase*) OR KPC*)) OR ((ESBL* OR "extended-spectrum- β -lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum- β -lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR " β -lactamase-producing" OR "extended-spectrum- β -lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing")) OR ("carbapenem-resistant" OR carbapenemresistan* OR "carbapenem-resistance") OR ((carbapenemase* AND (producer* OR producing*)) OR "carbapenemase-producing" OR carbapenemproduc* OR "carbapenemases-producing" OR carbapenemasesproduc*) OR ("colistin-resistant" OR colistinresistan* OR "colistin-resistance" OR "polymyxin-resistant" OR "polymyxin-resistance" OR polymyxinresistan* OR "mcr-1" OR mcr1* OR "mcr-2" OR mcr2*) OR (Staphylococc* OR "s. aureus" OR "s aureus" OR sa OR MRSA*) OR (((multi* AND drug) AND (resistance* OR resistant*)) OR ((multi*) AND "drug-resistant") OR multidrug* OR "multi-drug" OR multiresistan* OR "multi-resistant" OR "multi-resistance" OR MDR OR "multidrug-resistance" OR "multidrug-resistant" OR "multi-drug-resistant" OR "multi-drug-resistance") OR (extensive* AND (resistan* OR "drug-resistant")) OR XDR) OR (pandrug* OR "pan-drug" OR (pan AND resistan*) OR PDR)))) AND ("critical review" OR "electronic search" OR "evidence-based analysis" OR "evidence-based review" OR "literature search" OR "meta analysis" OR "meta synthesis" OR "meta-analyse" OR "meta-analytic review" OR "meta-study" OR "meta-synthesis" OR "metaanalysis" OR "metasynthesis" OR "meta-analysis" OR "pooled effect" OR "random-effects model" OR "systematic quantitative review" OR "systematically searched" OR "systemic review" OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR "literature review" OR PubMed))

B. Reporte línea por línea

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#1	"Molecular Tests"[EET]
	#2	molecular* AND (test* OR assay*)
	#3	(AMR OR "Antimicrobial Resistance") AND "Direct Flow Chip"
	#4	BioFire*
	#5	eazyplex*
	#6	FilmArray*
	#7	GeneXpert*
	#8	Verigene*
	#9	pcr* OR ((polymerase* OR "reverse-transcription" OR "reverse-transcriptase" OR "transcriptase-polymerase" OR "transcription-polymerase" OR "reverse-transcription-polymerase" OR "reverse-transcriptase-polymerase" OR transcriptionpolymerase* OR transcriptasepolymerase*) AND (chain* AND reaction*)) OR "transcription-pcr" OR "transcriptase-pcr"
	#10	multiplex* OR duplex* OR triplex* OR quadruplex*
	#11	rtpcr* OR "rt-pcr" OR rrtpcr* OR "rrt-pcr" OR "time-pcr" OR "rt-pcrs" OR "q-rt-pcr" OR qpcr* OR "q-pcr" OR "rt-qpcr" OR "qrt-pcr"
	#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
	#13	#1 OR #12
	#14	"Antibiotic-resistant bacteria"[EET]

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#15	"drug-resistant" OR "drug-resistance"
	#16	organism* OR microorganism* OR microb* OR agents* OR bacteri* OR strain* OR clone*
	#17	#15 AND #16
	#18	resistance* OR resistant*
	#19	antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives" OR antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials"
	#20	#18 AND #19
	#21	"antimicrobial-resistant" OR "antimicrobial-resistance" OR "antibiotic-resistant" OR "antibiotic-resistance"
	#22	#17 OR #20 OR #21
	#23	#14 OR #22
	#24	"Sepsis"[EET]
	#25	sepsis* OR septic* OR SIRS OR "systemic inflammatory response syndrome" OR MOF OR MODS OR "relative adrenal insufficiency"
	#26	("multiple organ" OR "multi-organ" OR multiorgan*) AND (failure* OR dysfunct*)
	#27	bacteremia OR bacteraemia* OR bacteraemia* OR septicemia* OR endotoxemia* OR "bloodstream infection"
	#28	positive* AND blood* AND culture*
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	
#30	#24 OR #29	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#31	"Blood culture"[EET]
	#32	"blood culture" OR "blood cultures" OR hemoculture* OR "culture from blood"
	#33	#31 OR #32
	#34	"Screening for antimicrobial resistant organisms"[EET]
	#35	screening* OR coloni* OR surveillance* OR stewardship* OR routine*
	#36	resistance* OR resistant* OR susceptibility*
	#37	antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives"
	#38	antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials"
	#39	aminoglycosid*
	#40	amikacin* OR amikin* OR amiglyde* OR arikayce*
	#41	apramycin* OR "nebramycin ii" OR "nebramycin 2" OR "nebramycin-ii" OR "nebramycin-2" OR Apralan*
	#42	arbakacin* OR Habekacin*
	#43	astromicin* OR fortimicin*
	#44	bekanamycin*
#45	butirosin* OR ambutyrosin* OR butyrosin*	
#46	dibekacin*	
#47	framycetin*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#48	gentamicin* OR cidomycin* OR genticycyn* OR garamycin*
	#49	hygromycin* OR Hygromix*
	#50	isepamicin* OR isepamycin*
	#51	kanamycin*
	#52	micronomicin*
	#53	neomycin*
	#54	netilmicin* OR Netromycin*
	#55	nourseothricin*
	#56	paromomycin* OR monomycin* OR aminosidine* OR Catenulin* OR Humatin*
	#57	plazomicin* OR Zemdril*
	#58	ribostamycin*
	#59	sisomicin* OR bactoCeaze* OR ensamycin* OR rickamicin* OR Baymicin* OR BactoC*
	#60	spectinomycin*
	#61	streptoduocin*
	#62	streptomycin*
#63	tobramycin* OR Tobrex*	
#64	totomycin* OR hygromycin* OR homomycin*	
#65	verdamicin*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#66	"beta-lactam" OR betalactam* OR "β-lactam" OR "beta-lactams" OR "β-lactams"
	#67	cephalosporin* OR cefalosporin* OR cephem* OR cephamycin* OR carbacephem* OR oxacephem*
	#68	cefazolin* OR cephalosporin* OR Ancef OR Cefacidal
	#69	cefalexin* OR cephalaxin* OR Keflex OR Cepol OR Ceporex
	#70	cefadroxil* OR Duricef
	#71	cefapirin* OR cephalirin* OR Cefadyl
	#72	cefazedone*
	#73	cefazafilur*
	#74	cefradine* OR cephradine* OR Intracel OR Velocef
	#75	cefroxadine* OR Oraspor* OR Cefthan*
	#76	ceftezol*
	#77	cefaloglycin* OR cephaloglycin*
	#78	cefacetrile* OR Celospor* OR Celtol* OR Cristacef*
	#79	cefalonium*
#80	Cephaloridine* OR cefaloridine*	
#81	cephalothin* OR cefalotin*	
#82	cefatrizine*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#83	cefaclor* OR Ceclor
	#84	cefprozil* OR Cefzil OR Cefproz
	#85	cefuroxime* OR Zinacef
	#86	Zinnat* OR Cefitin* OR Ceftru
	#87	cefamandole* OR cephamandole*
	#88	cefonicid*
	#89	ceforanide*
	#90	cefuzonam*
	#91	cefoxitin* OR Mefoxin* OR Renoxitin*
	#92	cefotetan* OR Apatef* OR Cefotan*
	#93	cefminox*
	#94	cefbuperazone*
	#95	cefmetazole*
	#96	loracarbef* OR Lorabid
#97	cefixime* OR Suprax*	
#98	ceftriaxone* OR Rocephin* OR Epicephin* OR Wintriaxone*	
#99	cefotaxime* OR Claforan*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#100	ceftazidime* OR Fortaz*
	#101	ceftazidime/avibactam OR "ceftazidime-avibactam" OR "avibactam/ceftazidime" OR "avibactam-ceftazidime" OR "CAZ/AVI" OR "caz-avi" OR "avi-caz" OR CZA OR zavicefta* OR avycaz*
	#102	cefoperazone* OR Cefobid
	#103	Sulcefozone* OR "cefoperazone/sulbactam" OR "cefoperazone-sulbactam" OR "sulbactam/cefoperazone" OR "sulbactam-cefoperazone"
	#104	cefdinir* OR Omnicef*
	#105	cefcapene*
	#106	cefdaloxime*
	#107	ceftizoxime* OR Cefizox
	#108	cefmenoxime*
	#109	cefpiramide*
	#110	cefpodoxime* OR Vantin*
	#111	ceftibuten* OR Cedax
	#112	cefditoren* OR Spectracef*
	#113	cefotiam* OR Pansporin*
	#114	cefetamet*
#115	cefodizime*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#116	cefpimizole*
	#117	cefsulodin*
	#118	cefteram*
	#119	ceftiolece*
	#120	flomoxet* OR Flumarin*
	#121	latamoxet* OR moxalactam*
	#122	cefepime* OR Maxipime*
	#123	cefzopran*
	#124	cefprome* OR cefrom* OR Keiten* OR Broact* OR Cefir*
	#125	cefquinome*
	#126	ceftaroline* OR Teflaro* OR Zinforo*
	#127	ceftolozane* OR Zerbaxa*
	#128	ceftolozane/tazobactam OR "ceftolozane-tazobactam" OR "tazobactam-ceftolozane"
	#129	ceftobiprole* OR Zevtera OR Mabelio

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#133	oxacephem*
	#134	penicillin* OR penam* OR aminopenicillin* OR carboxypenicillin* OR ureidopenicillin*
	#135	oxacillin* OR Bactocill*
	#136	benzylpenicillin* OR "penicillin g" OR Pfizerpen
	#137	procaine* AND (benzylpenicillin* OR penicillin*)
	#138	Bicillin C-R OR "Bicillin CR" OR "Bicillin-CR"
	#139	benzathin* OR benzylpenicillin* OR benethamine* OR Bicillin* OR Permapen*
	#140	phenoxymethylpenicillin* OR "penicillin V" OR "penicillin VK" OR Apocillin*
	#141	propicillin*
	#142	pheneticillin* OR phenethicillin*
	#143	azidocillin*
	#144	clometocillin* OR clometacillin*
	#145	penamecillin*
	#146	cloxacillin* OR Cloxapen
#147	dicloxacillin* OR Diclocil	
#148	flucloxacillin* OR floxacillin*	
#149	ampicillin/flucloxacillin OR "flucloxacillin/ampicillin" OR "ampicillin-flucloxacillin" OR "flucloxacillin-ampicillin" OR "co-fluampicil" OR "cofluampicil" OR "co fluampicil" OR Magnapen*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#150	nafcillin*
	#151	methicillin* OR meticillin*
	#152	amoxicillin* OR amoxycillin*
	#153	amoxicillin/clavulanic OR "clavulanic/amoxicillin" OR "amoxicillin/clavulanate" OR "clavulanate/amoxicillin" OR "co-amoxiclav" OR "amox-clav" OR amoxiclav* OR amoxiclav* OR Augmentin* OR Clavulin OR Amoclan* OR "amoxicillin-clavulanic" OR "amoxycillin-clavulanate" OR "clavulanic-amoxicillin" OR "clavulanate-amoxycillin"
	#154	ampicillin* OR Principen
	#155	ampicillin/sulbactam OR "ampicillin-sulbactam" OR "sulbactam/ampicillin" OR "sulbactam-ampicillin" OR Unasyn* OR Ampictam*)
	#156	sultamicillin* OR Unasyn* OR Unacid*
	#157	hetacillin*
	#158	pivampicillin*
	#159	bacampicillin* OR Spectrobid* OR Penglobe*
	#160	metampicillin*
	#161	talampicillin*
	#162	epicillin*
	#163	ticarcillin*
#164	ticarcillin/clavulanic OR "ticarcillin/clavulanate" OR "ticarcillin-clavulanic" OR "ticarcillin-clavulanate" OR "co-ticarclav" OR "co ticarclav" OR coticarclav* OR Timentin*)	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#165	carbenicillin* OR Geocillin*
	#166	carindacillin*
	#167	temocillin*
	#168	piperacillin* OR Pipracil
	#169	piperacillin/tazobactam OR "piperacillin-tazobactam" OR tazocin* OR zosyn*
	#170	azlocillin*
	#171	mezlocillin*
	#172	mecillinam* OR amdinocillin* OR Coactin* OR Selexid* OR Selexidin*
	#173	pivmecillinam* OR amdinocillin* OR Selexid OR Penomax* OR Coactabs
	#174	sulbenicillin*
	#175	carbapenem* OR penem OR penems
	#176	ertapenem* OR Invanz*
	#177	doripenem* OR Doribax* OR Finibax*
	#178	imipenem* OR Primaxin*
#179	imipenem/cilastatin OR "imipenem-cilastatin" OR "cilastatin/imipenem" OR "cilastatin-imipenem" OR Primaxin* OR Tienam* OR Cilasafe*	
#180	imipenem/cilastatin/relebactam OR "imipenem-cilastatin-relebactam" OR "imipenem/relebactam/cilastatin" OR "imipenem-relebactam-cilastatin" OR "MK-7655A" OR "MK 7655A" OR "MK 7655A" OR Recarbrio*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#181	meropenem* OR Merrem*
	#182	meropenem/vaborbactam OR "meropenem-vaborbactam" OR "vaborbactam/meropenem" OR "vaborbactam-meropenem" OR Vabomere* OR Vaborem*
	#183	biapenem* OR Omegacin*
	#184	panipenem*
	#185	panipenem/betamipron OR "panipenem-betamipron" OR Carbenin*
	#186	faropenem*
	#187	ritipenem*
	#188	monobactam*
	#189	aztreonam* OR Azactam* OR Cayston*
	#190	tigemonam* OR tigemen*
	#191	carumonam* OR Amasulin*
	#192	nocardicin*
	#193	(betalactamase* OR Blactamase* OR βlactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR "β-lactamase" OR "β-lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases") AND (inhib* OR block* OR antag* OR anti* OR targeted* OR trap)
	#194	avibactam*
	#195	clavulan*
	#196	sulbactam*

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#197	tazobactam* OR Zerbaxa* OR tazocin* OR zosyn*
	#198	vaborbactam*
	#199	relebactam* OR MK7655* OR "MK-7655" OR "MK 7655"
	#200	glycopeptide*
	#201	vancomycin* OR Vancocin
	#202	teicoplanin* OR Targocid*
	#203	oritavancin* OR LY333328* OR "LY-333328" OR "LY 333328" OR Orbactiv* OR Kimyrsa*
	#204	telavancin* OR Vibativ*
	#205	dalbavancin* OR Dalvance* OR Xydalba*
	#206	ristocetin*
	#207	avoparcin*
	#208	corbomycin*
	#209	lipopeptide*
	#210	daptomycin* OR LY146032* OR "LY-146032" OR "LY 146032" OR Cubicin* OR Dapzura*
#211	surfactin*	
#212	polymyxin*	
#213	colistin* OR "polymyxin E" OR Xylistin* OR "Coly-Mycin M" OR Colobreathe*	
#214	polymyxinB* OR "polymyxin-B" OR "polymyxin B" OR "Poly-Rx" OR "Poly Rx" OR PolyRx*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#215	lipoglycopeptide*
	#216	ramoplanin*
	#217	fosfomicin* OR phosphomycin* OR phosphonomycin* OR Monuril* OR Monuroil* OR Ivozfo*
	#218	cycloserine* OR "4-amino-3-isoxazolidinone" OR Seromycin*
	#219	bacitracin* OR Baciguent* OR Baciim*
	#220	tyrothricin*
	#221	gramicidin*
	#222	teixobactin*
	#223	tyrocidine*
	#224	oxazolidinone*
	#225	cadazolid*
	#226	tedizolid* OR torezolid* OR "TR-700" OR "TR 700" OR TR700 OR Sivextro
	#227	linezolid* OR Zyvox OR Zyvoxid
#228	antimycobacterial* OR "anti-mycobacterial" OR "anti mycobacterial"	
#229	antitubercul* OR "anti-tuberculous" OR "anti tuberculous" OR tuberculostatic* OR "anti-tuberculosis" OR "anti tuberculosis"	
#230	isoniazid* OR isonicotiny/hydrázide* OR isonicotiny* OR hydrazil* OR INHA OR Hydra OR Hyzyd OR Isovit	
#231	antisept* OR disinfectant*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#232	triclosan*
	#233	povidone* OR pvp iodine* OR "pvp iodine" OR "PVP-1" OR iodopovidone*
	#234	cetylpyridin*
	#235	hydrogen* AND peroxide*
	#236	antifung* OR antimycot* OR "anti-fungal" OR "anti fungal" OR "anti-mycotic" OR "anti mycotic"
	#237	azol*
	#238	imidazol*
	#239	bifonazole*
	#240	butoconazole* OR "Gynazole-1" OR "Mycelex-3"
	#241	chlormidazole* OR clomidazole*
	#242	climbazole*
	#243	clotrimazole* OR Lotrimin* OR Desenex*
	#244	croconazole*
	#245	omocconazole*
	#246	neticonazole*
#247	fenticonazole* OR Lomexin* OR Gynoxin*	
#248	eberconazol* OR Ebernet*	
#249	econazole* OR Spectazole* OR Ecostatin*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#250	miconazol* OR Desenex* OR Monistat*
	#251	flutrimazol*
	#252	isocanazol*
	#253	ketoconazol* OR Nizoral*
	#254	luliconazole* OR Luzu
	#255	oxiconazol* OR Oxistat* OR Oxizole*
	#256	sertaconazole* OR Ertaczo* OR Dermofix* OR Zalain*
	#257	sulconazol* OR Exelderm*
	#258	tioconazol* OR thioconazol* OR "Vagistat-1"
	#259	triazol*
	#260	efinaconazol* OR Jublia* OR Cienafin*
	#261	fluconazol* OR Diflucan*
	#262	terconazole* OR Terazol*
	#263	fosfluconazol*
	#264	fosravuconazol* OR BMS379224* OR BFE1224* OR E1224* OR Nailin* OR "BMS-379224" OR "BMS 379224" OR "BFE-1224" OR "BFE 1224" OR "E-1224" OR "E 1224")
	#265	hexaconazol*
#266	Isavuconazonium* OR Cresemba*	

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#267	itraconazol* OR Sporanox* OR Sporaz* OR Orungal*
	#268	oteseconazol* OR VT1161* OR Vivioa* OR "VT-1161" OR "VT 1161"
	#269	posaconazol* OR Noxafil* OR Posanol*
	#270	voriconazol* OR Vfend*
	#271	albaconazol* OR UR9825* OR "UR-9825" OR "UR 9825"
	#272	ravuconazol* OR BMS207147* OR ER30346* OR "BMS-207147" OR "ER-30346" OR "ER 30346"
	#273	thiazol*
	#274	amphotericin* OR Fungizone* OR Mysteclin* OR AmBisome*
	#275	antivir*
	#276	remdesivir* OR "GS-5734" OR "GS 5734" OR GS5734* OR Veklury*
	#277	lopinav* OR LPV* OR "ABT-378" OR "ABT 378" OR ABT378*
	#278	kaletra*
	#279	ritonavir* OR Norvir

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#280	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244 OR #245 OR #246 OR #247 OR #248 OR #249 OR #250 OR #251 OR #252 OR #253 OR #254 OR #255 OR #256 OR #257 OR #258 OR #259 OR #260 OR #261 OR #262 OR #263 OR #264 OR #265 OR #266 OR #267 OR #268 OR #269 OR #270 OR #271 OR #272 OR #273 OR #274 OR #275 OR #276 OR #277 OR #278 OR #279
	#281	#36 AND #280
	#282	(((“drug-resistant” OR “drug-resistance”) AND (organism* OR microorganism* OR microb* OR agents* OR bacteri* OR strain* OR clone*)) OR “antimicrobial-resistant” OR “antimicrobial-resistance” OR “antibiotic-resistant” OR “antibiotic-resistance”)
	#283	(clostrid* OR (clostrid* AND difficile*) OR “C. difficile” OR ((clostrid* OR bacillus*) AND (perfringens* OR welchii*)) OR “c. perfringens” OR “c. perfringens”)

.../...

.../...

Componente	#	Estrategia booleana
Población e intervención	#284	(enterobacter*)
	#285	(Enterococc* OR "E. faecalis" OR "E. faecium")
	#286	#282 AND (#283 OR #284 OR #285)
	#287	((Klebsiella* OR "K. pneumoniae") AND carbapenemase*) OR KPC*)
	#288	(ESBL* OR "extended-spectrum-β-lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum-β-lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-beta-lactamase-producing" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR "β-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-β-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing")
	#289	"carbapenem-resistant" OR carbapenemresistant* OR "carbapenem-resistance"
	#290	(carbapenemase* AND (producer* OR producing*)) OR "carbapenemase-producing" OR carbapenemproduc* OR "carbapenemases-producing" OR carbapenemasesproduc*
	#291	"colistin-resistant" OR colistinresistant* OR "colistin-resistance" OR "polymyxin-resistant" OR "polymyxin-resistance" OR polymyxinresistant* OR "mcr-1" OR mcr1* OR "mcr-2" OR mcr2*
	#292	Staphylococc* OR "s. aureus" OR "s aureus" OR sa OR MRSA*
	#293	((multi* AND drug) AND (resistance* OR resistant*)) OR ((multi*) AND "drug-resistant") OR multidrug* OR "multi-drug" OR multiresistant* OR "multi-resistant" OR "multi-resistance" OR MDR OR "multidrug-resistance" OR "multidrug-resistant" OR "multi-drug-resistant" OR "multi-drug-resistance"
#294	(extensive* AND (resistan* OR "drug-resistant")) OR XDR	
#294	pandrug* OR "pan-drug" OR (pan AND resistant*) OR PDR	

.../...

.../...

		Estrategia booleana
Población e intervención	#295	#35 AND (#281 OR #287 OR #288 OR #289 OR #290 OR #291 OR #292 OR #293 OR #294)
	#296	#34 OR #295
Diseño de estudio	#297	"Systematic review"[EET]
	#298	"critical review" OR "electronic search" OR "evidence-based analysis" OR "evidence-based review" OR "literature search" OR "meta analysis" OR "meta synthesis" OR "meta-analyse" OR "meta-analytic review" OR "meta-study" OR "meta-synthesis" OR "metaanalysis" OR "metasynthesis" OR "meta-analysis" OR "pooled effect" OR "random-effects model" OR "systematic quantitative review" OR "systematically searched" OR "systemic review" OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR "literature review" OR PubMed
	#299	#297 OR #299
Combinación de términos	#300	#13 AND (#23 OR #30 OR #33 OR #296) AND #299

Nota: **EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy)**: es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.

Anexo VIII.2. Valoración de la calidad de las RS por AMSTAR 2

RS para sepsis

AMSTAR 2 CHECKLIST	Peri A <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>	Anton- Vazquez <i>et al.</i>	De Angelis G <i>et al.</i>	D'Onofrio V <i>et al.</i>	Vardakas <i>et al.</i>	Wang <i>et al.</i>
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?***	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?***	Yes	Partial Yes	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	NS	Yes	Yes	Yes	NS	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?***	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

.../...

.../...

AMSTAR 2 CHECKLIST		Peri A <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>	Anton- Vazquez <i>et al.</i>	De Angelis G <i>et al.</i>	D'Onofrio V <i>et al.</i>	Vardakas <i>et al.</i>	Wang <i>et al.</i>
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?***								
RCT								
NRSI	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?***							-	-
RCT								
NRSI	Yes	Yes	No MA	Yes	Yes	No MA		Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	No MA	Yes	Yes	No MA	-	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? **	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No

.../...

.../...

AMSTAR 2 CHECKLIST		Peri A et al.	Chen K et al.	Anton- Vazquez et al.	De Angelis G et al.	D'Onofrio V et al.	Vardakas et al.	Wang et al.
15.	if they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? **	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-	-
16.	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
FINAL CONCLUSION		Critically low	Low quality	High quality	Low quality	Critically low	Critically low	Critically low

RS para tuberculosis

AMSTAR 2 CHECKLIST	Sadeti L <i>et al.</i>	Pillay S <i>et al.</i>	Lin M <i>et al.</i>	Drobniewski <i>et al.</i>	Zifodya S <i>et al.</i>	Kohli M <i>et al.</i>	Haraka F <i>et al.</i>	Kay A W. <i>et al.</i>	Banerjee S <i>et al.</i>	Nathavitharana R R. <i>et al.</i>	Theron G <i>et al.</i>	Bai Y <i>et al.</i>	Mao X <i>et al.</i>	Sun Y <i>et al.</i>	Alvis- Zakzuk NJ <i>et al.</i>	Cheng G <i>et al.</i>
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Partial Yes	Yes	Partial Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Yes	Yes	No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	NS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	No	Yes	No	Partial Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No

.../...

.../...

AMSTAR 2 CHECKLIST	Saderi L et al.	Pillay S et al.	Lin M et al.	Drobniewski et al.	Zifodya S et al.	Kohli M et al.	Haraka F et al.	Kay A W. et al.	Banerjee S et al.	Nathavitharana R R. et al.	Theron G et al.	Bai Y et al.	Mao X et al.	Sun Y et al.	Alvis-Zakzuk NJ et al.	Cheng G et al
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*																
RCT																
NRSI	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*																
RCT																
NRSI	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No	Yes	No	No MA	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes

.../...

.../...

AMSTAR 2 CHECKLIST	Saderi L et al.	Pillay S et al.	Lin M et al.	Drobniewski et al.	Zifodya S et al.	Kohli M et al.	Haraka F et al.	Kay A W. et al.	Banerjee S et al.	Nathavitharana R R. et al.	Theron G et al.	Bai Y et al.	Mao X et al.	Sun Y et al.	Avis-Zakzuk NJ et al.	Cheng G et al
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review? **	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? **	Yes	Yes	Yes	No MA	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
FINAL CONCLUSION	Critically low	High quality	Critically low	Moderate	High quality	High quality	High quality	High quality	Critically low	High quality	High quality	High quality	Critically low	Low quality	Critically low	Critically low

RS para otras indicaciones

AMSTAR 2 CHECKLIST	Sailba R <i>et al.</i>	Ren <i>et al.</i>	Gong <i>et al.</i>	Li Zhao-Lei <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	No	No	Yes	No	No	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	No	Yes	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	Yes	No	No	No	No	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*						

.../...

.../...

AMSTAR 2 CHECKLIST		Saiba R <i>et al.</i>	Ren <i>et al.</i>	Gong <i>et al.</i>	Li Zhao-Lei <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>
RCT							
NRSI		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
10.	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	No	No	No	No
11.	If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? **						
RCT							
NRSI		Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes
12.	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
13.	Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? **	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
14.	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
15.	If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? **	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

.../...

.../...

AMSTAR 2 CHECKLIST		Saibba R <i>et al.</i>	Ren <i>et al.</i>	Gong <i>et al.</i>	Li Zhao-Lei <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>	Chen K <i>et al.</i>
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
FINAL CONCLUSION	Critically low	Low quality	Low quality	Critically low	Low quality	Low quality	Low quality

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Rating overall confidence in the results of the review

High - Zero or one non-critical weakness: The systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest

Moderate - More than one non-critical weakness*: The systematic review has more than one weakness, but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review.

Low - One critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.

Critically low - More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.

*** Note:** Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence

Download AMSTAR 2 here and it's **guidance document here**

Anexo VIII.3. Valoración de la calidad de las RS de evaluaciones económicas por Checklist de CICERO ISPOR

Stage 1. Planning and development	Possible answers	Rojas-García 2022	Seubramonian A, 2021	Allel et al, 2023
Question 1. Is the review conducted according to the predefined protocol?	Y, N	Yes	Yes	Yes
1.1. Was evidence provided to document that the review methods were established <i>prior</i> to the conduct of the review?		No	Yes	Yes
1.2. Did the review report whether there were any deviations from the protocol?		No	No	Yes
Question 2. Does the review clearly report targeted population, outcomes, time horizon, study perspective, study design, and, when applicable, intervention(s) and comparator(s)?	Y, N	Yes	Yes	Yes
Stage 2. Search for evidence	Possible answers			
Question 3. Did the review authors provide a detailed search strategy(-ies) for at least one database that includes the search month and year?	Y, N	Yes	Yes	Yes
Question 4. Is the search comprehensive and adequate?	Y, N	Yes	Yes	Yes
4.1. Did the search include an argued range of databases / electronic sources for published literature relevant to the aim of the review?	Y, N	Yes	Yes	Yes
4.2. Was supplemental searching conducted to identify relevant reports for cost - or cost-effectiveness outcomes that were not identified in the database search(es)?	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes

.../...

.../...

Stage 2. Search for evidence	Possible answers			
4.3. Was a search for the relevant grey literature performed?	Y, N, NA	Yes	Yes	No
4.4. Were the terms and structure of the search strategy sufficient to retrieve as many eligible studies as possible?	Y, N	Yes	Yes	Yes
Question 5. Were the search dates for the review provided? If "Yes", was any justification for the search date provided?	Y, N	Yes	Yes	Yes
Stage 3. Study selection and eligibility	Possible answers			
Question 6. Are the inclusion criteria relevant?	Y, N	Yes	Yes	Yes
6.1. Did the review authors clearly report their inclusion criteria?	Y, N	Yes	Yes	Yes
6.2. Are the inclusion criteria appropriate to answer the research question?	Y, N	Yes	Yes	Yes
Question 7. Is the study selection process appropriate?	Y, N	Yes	Yes	Yes
7.1. Did the review authors perform <u>each</u> step of the study selection independently in duplicate?	Y, N	No	No	Yes
7.2. If any restrictions to evidence inclusion were applied (ex. date, publication format or language), were they justified by the objectives of the review?	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
Stage 4. Critical appraisal of included studies	Possible answers			
Question 8. Was an assessment of the methodological quality of included studies performed?	Y, N	Yes	Yes	Yes

.../...

.../...

Stage 5. Data extraction and synthesis	Possible answers			
Question 9. Were the studies' risk of bias considered in the review's synthesis?	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
Question 10. Were appropriate methods used to combine the results?	Y, N	NA	NA	NA
10.1. Was the choice of the method(s) for data synthesis explained?	Y, N	No	NA	NA
10.2. Were the cost data standardized?	Y, N	No	No	No
10.3. Was the data synthesised in a de-aggregated manner, distinguishing individual components of effects, costs, and resource use from incremental results?	Y, N	No	No	No
10.4. Was the synthesis appropriate considering the target audience of the synthesis?	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
10.5. Was the synthesis appropriate, given the nature and similarity in the research questions (participants, interventions and comparators), study designs and outcomes across included studies?	Y, N	Yes	Yes	Yes
10.6. Was relevant between-study variation due to transferability (difference in jurisdiction/setting/context) described and addressed in the synthesis?	Y, N	Yes	Yes	Yes
10.7. If relevant, were the results from empirical cost or cost-effectiveness studies and modelling studies synthesized separately?	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
10.8. Were results from deterministic and probabilistic sensitivity analysis reported separately?	Y, N, NA	NA	Yes	NA

.../...

.../...

Stage 5. Data extraction and synthesis	Possible answers			
10.9. For meta-analysis: Was homogeneity of data properly assessed prior to pooling the data together? (For levels of homogeneity assessment, see Stage 5.)	Y, N, NA	NA	NA	NA
· Was the weighting technique justified?				
10.10. For narrative synthesis (including graphical synthesis): Was the data synthesized in a comprehensive, structured narrative way?	Y, N	Yes	Yes	Yes
Stage 6. Presentation and reporting	Possible answers			
Question 11. Were the original studies included in the review described in adequate detail?	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
The reviews should report the following points for each of the included studies:				
11.1. Country of studied population	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
11.2. Description of the population of analysis	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
11.3. Time horizon, study perspective	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
11.4. Discount rate	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
11.5. Adjustment of inflation	Y, N, NA	NA	Yes	Yes
11.6. Interventions compared	Y, N, NA	Yes	Yes	Yes

.../...

.../...

Stage 6. Presentation and reporting		Possible answers			
Comment:					
11.7. Method(s) for valuation of economic outcomes		Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
(a) Cost(s) in the healthcare sector according to the horizon of interest (direct costs, capital costs)		Y, N, NA	Yes	No	Yes
(b) Indirect medical costs		Y, N, NA	NA	Yes	No
(c) Costs outside the healthcare sector, such as productivity loss (indirect costs)		Y, N, NA	NA	Yes	No
11.8. Method(s) for valuation of effectiveness outcomes, including source, type of source, estimates, duration (when relevant)		Y, N, NA	Yes	Yes	Yes
11.9. Compliance/adherence with treatment		Y, N, NA	NA	NA	NA
Comment:					
Answer "NA" if the review has a top-down macro-level approach or if the review analyzes an intervention performed without any follow up.					
11.10. Decision analytic modelling or approach to calculation of economic outcomes		Y, N, NA	NA	NA	NA
11.11. Cost outcomes and/or health outcomes, eg, gained life years, number of deaths avoided, or QALY, and outcomes of economic value of an intervention, eg ICER or INHB.		Y, N	Yes	Yes	Yes
11.12. Uncertainty		Y, N	Yes	Yes	No

.../...

.../...

Stage 6. Presentation and reporting	Possible answers			
11.13. Conflicts of interest and sources of funding	Y, N	Yes	Yes	Yes
11.14. Software used (R, STATA, SAS, Excel, SPSS etc)	Y, N	No	NA	NA
Question 12. Was any heterogeneity observed in the results of the review explored and discussed?	Y, N, NA	NA	NA	NA
Question 13. Were the biases related to findings of the conducted review, including the conflicts of interest and funding of the reviewers, discussed?	Y, N	Yes	Yes	Yes

Anexo VIII.4. Tabla descriptiva de RS

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Enterobacterias resistentes a antibióticos carbanemónicos (en muestras de hisopos rectales)						
Saliba R <i>et al.</i> , 2019	Evaluar la precisión de la prueba diagnóstica de PCR para la detección de EPC en hisopos rectales.	Pacientes con sospecha de infección o con infección.	Uso de pruebas moleculares vs. estándar de referencia (métodos basados en cultivo) para la identificación de EPC en hisopos rectales.	La sensibilidad y especificidad combinadas de las pruebas moleculares para la identificación de EPC en hisopos rectales fueron del 95 y 99,4 %, respectivamente.	Las técnicas de diagnóstico molecular mostraron un muy buen desempeño para la detección de EPC en hisopos rectales.	Se observó una alta heterogeneidad en cuanto a sensibilidad y especificidad. El contexto más adecuado para estas pruebas sería su uso en el cribado de portadores de EPC en pacientes que han estado en contacto con un/una paciente portador/a hospitalizado/a.
Estafilococos resistentes a meticilina (en muestras respiratorias e infecciones óseas y de las articulaciones)						
Chen K <i>et al.</i> , 2022	Evaluar el rendimiento diagnóstico de NAAT en infecciones articulares óseas por estafilococo.	Pacientes con sospecha de infección articular ósea con cultivo de cepas de estafilococos a partir de líquido sinovial, sangre o biopsia ósea.	NAAT vs. prueba estándar de referencia (cultivo microbiológico).	La sensibilidad y especificidad combinadas de NAAT frente al cultivo fueron del 89 y el 99 % para SASM, y del 81 y el 100 % para SARPM, respectivamente. Las pruebas comerciales mostraron un mejor rendimiento en comparación con las pruebas <i>in-house</i> y NAAT en general, con una sensibilidad y especificidad del 90 y el 99 % para SASM, y del 92 y el 100 % para SARPM, respectivamente.	El uso de NAAT en muestras osteoarticulares podría ser una herramienta útil como prueba de referencia para guiar las decisiones de tratamiento en pacientes con infección de las articulaciones óseas.	Se observa una heterogeneidad moderada. Posible sesgo de publicación. Tres de los once estudios incluidos presentaron un alto riesgo de sesgo en la selección de pacientes.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Chen <i>et al.</i> , 2021	Evaluar el valor diagnóstico de NAAT para la identificación de la cepa estafilocócica en muestras respiratorias.	Muestras del tracto respiratorio inferior de pacientes con características clínicas sugestivas de neumonía.	Uso de NAAT vs. cultivo microbiológico.	La sensibilidad y especificidad combinadas de NAAT para la detección de SASM en todas las muestras de tracto respiratorio inferior fueron superiores a la detección de SARMI. El uso de NAAT reveló una mayor precisión diagnóstica para la detección de SASM en comparación con SARMI en aspirado endotraqueal, y una menor precisión diagnóstica para las muestras de esputo y lavado broncoalveolar. En general, NAAT presentaron una mayor precisión diagnóstica tanto para SASM como para SARMI en esputo, en comparación con otras muestras del tracto respiratorio inferior.	Los NAAT se pueden aplicar como prueba inicial de preferencia para el diagnóstico de neumonía estafilocócica en muestras de tracto respiratorio inferior para que el tratamiento antimicrobiano sea exitoso.	Entorno: hospitales de atención terciaria o laboratorios de investigación universitarios. Considerable heterogeneidad en la eficiencia diagnóstica.
Enterococos resistentes a vancomicina (en cualquier tipo de muestra)						
Li <i>et al.</i> , 2021	Evaluar la precisión de GeneXpert vanA/vanB en el diagnóstico de ERV.	Pacientes de diferentes salas. 3064 sujetos en total.	GeneXpert vanA/vanB vs. estándar de referencia (cultivo/cultivo y PCR).	GeneXpert mostró una buena precisión diagnóstica (sensibilidad combinada de 0,96; especificidad combinada de 0,90). GeneXpert mostró mayor precisión en la detección de vanA (sensibilidad: 0,86; especificidad: 0,99) que en la de vanB (sensibilidad: 0,85; especificidad: 0,82).	GeneXpert mostró una buena precisión diagnóstica, especialmente para vanA.	Se observó una alta heterogeneidad en los estimadores de sensibilidad y especificidad. Se requieren pruebas adicionales para una mejor detección de vanB.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Ren X <i>et al.</i> , 2023	Determinar el estado de la investigación y aplicación de este método mediante una RS y MA.	16 estudios relacionados con el diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> resistente a claritromicina.	Detección de genes de resistencia a claritromicina en muestras de heces.	Sensibilidad y especificidad agrupadas: 0,93 (IC 95 % de 0,90 a 0,96) y 0,98 (IC 95 % de 0,93 a 1,00), respectivamente. El AUC fue de 0,97 (IC 95 % de 0,95 a 0,98). Sensibilidad (Q = 37,82; p < 0,01; $\text{I}^2 = 37,82$) y especificidad (Q = 60,34; p < 0,01; $\text{I}^2 = 93,72$) heterogéneas para detectar resistencia a claritromicina. El método de purificación, el peso de la muestra de heces, la PCR en tiempo real y la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos como referencia explicaron la heterogeneidad de la sensibilidad, mientras que la edad del/de la paciente, el método de purificación, el peso de la muestra de heces y la PCR en tiempo real, la especificidad.	La prueba genotípica de resistencia a la claritromicina a partir de muestras de heces es una tecnología de detección precisa, apropiada, no invasiva y rápida, que proporciona un diagnóstico definitivo de resistencia a la claritromicina y guía en la selección racional de antibióticos.	PubMed, Embase, Medline y bases de datos WAN FANG. Calidad de los artículos de diagnóstico incluidos evaluada mediante QUADAS-2. Modelo bivariable de efectos aleatorios para calcular la precisión diagnóstica de la resistencia a la claritromicina.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Gong RJ et al., 2021	Evaluar la confiabilidad de las pruebas basadas en PCR para detectar la resistencia de <i>Helicobacter pylori</i> a la claritromicina en muestras de heces.		PCR de muestras de heces para detectar la resistencia de <i>Helicobacter pylori</i> a la claritromicina.	<p>11 estudios, n = 592 pacientes. Sensibilidad combinada: 0,91 (IC 95 % de 0,83 a 0,95), Q = 30,34 e $I^2 = 67,04$. Especificidad combinada: 0,97 (IC 95 % de 0,62 a 1,00; Q = 279,54 e $I^2 = 96,42$). LR+: 33,25 (IC 95 % de 1,69 a 652,77); LR-: 0,10 (IC 95 % de 0,05 a 0,18). AUC: 0,94. DOR: 347,68 (IC 95 % de 17,29 a 6991,26). Heterogeneidad con n de pacientes, peso de la muestra, métodos de purificación, tipos de PCR, puntos de mutación y estándares de referencia. Los estudios incluidos no mostraron riesgo de sesgo de publicación.</p>	Las pruebas basadas en PCR en muestras de heces tienen una alta precisión diagnóstica para detectar resistencia de <i>Helicobacter pylori</i> a claritromicina.	<p>PubMed, Medline, Embase y otras bases de datos. Se realizó un análisis de subgrupos según el tipo de PCR, la técnica de purificación, el estándar de referencia, el sitio de mutación, el peso de la muestra, el número de pacientes, el grupo de edad y la utilidad clínica de las pruebas diagnósticas, evaluándose mediante el gráfico de dispersión de la razón de verosimilitud. Las medidas de precisión diagnóstica se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta QUADAS-2.</p>

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
<p>Pillay et al., 2022</p>	<p>Evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/XDR para la TB pulmonar. Evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/XDR para la resistencia a la INH, las FQ, la etionamida y la AMK.</p>	<p>Personas ≥ 15 años con sospecha de TB pulmonar. Personas ≥ 15 años con TB detectada mediante Xpert MTB/XDR.</p>	<p>Uso de Xpert MTB/XDR para el diagnóstico de TB pulmonar frente a la referencia estándar (microscopía de frotis y cultivo). Uso de Xpert MTB/XDR para la detección de farmacoresistencia frente a la referencia estándar (prueba de susceptibilidad a medicamentos (DST, por sus siglas en inglés) fenotípica (pDST, por sus siglas en inglés), DST genotípica (gDST, por sus siglas en inglés) compuesto).</p>	<p>Se incluyeron dos estudios multicéntricos que informaron sobre seis cohortes de estudio independientes. El rango de sensibilidad y especificidad de Xpert MTB/XDR para la detección de TB pulmonar fue del 98,3 % (IC 95 % = 96,1-99,5) al 98,9 % (IC 95 % = 96,2-99,9) y del 22,5 % (IC 95 % = 14,3-32,6) al 100 % (IC 95 % = 86,3-100), respectivamente, con una prevalencia de TB pulmonar del 91,3 %. La sensibilidad diagnóstica para la detección de INH, FQ, etionamida y AMK fue del 94,2 %, 93,2 %, 98 % y 86,1 %, respectivamente, al compararla con el estándar de referencia pDST. La especificidad diagnóstica para la prueba pueda detectar fue ≥ 98 % en comparación con gDST como estándar de referencia. La proporción resumida de resultados no determinados e indeterminados de Xpert MTB/XDR se estimó en 2,9 % y 0,062,33 %, respectivamente.</p>	<p>Xpert MTB/XDR proporciona resultados precisos para la detección de la TB pulmonar, pero presenta un alto riesgo de sesgo. Xpert MTB/XDR proporciona resultados precisos para la detección de la resistencia a la INH, las FQ y la etionamida. La prueba se centra en un número limitado de variantes de resistencia en genes específicos, por lo que su rendimiento puede variar en distintos entornos.</p>	<p>Todas las cohortes del estudio se realizaron en países con alta incidencia de MDR-TB/resistente a la RIF. En un estudio, la baja especificidad podría deberse en parte a la inclusión de participantes en tratamiento antituberculoso. La sensibilidad de Xpert MTB/XDR para la detección de resistencia a la etionamida se basó únicamente en la detección de mutaciones en la región promotora de <i>inhA</i>, una limitación conocida.</p>

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Lin et al., 2022	Evaluar el desempeño de las LPA en la detección de MTB, y TB resistente a fármacos.	TB con frotis negativo o positivo. Muestras pulmonares o TB sospechada o confirmada. Controles sanos/as y sospechosos/as de TB. Aislamientos de TB y micobacterias no tuberculosas.	Uso de LPA vs. cultivo tradicional y prueba de DST.	En general, las LPA mostraron un buen rendimiento para la detección de MTB, TB resistente a RIF, TB resistente a INH y SLID. Se observó una buena especificidad, pero una baja sensibilidad (0,6) para la detección de XDR-TB. En el análisis de subgrupos según el origen de las muestras, las LPA mostraron un buen rendimiento para la detección de TB resistente a RIF, TB resistente a INH y MDR-TB pulmonar, extrapulmonar (pocos datos), respiratoria (pocos datos) y extrarrespiratoria (pocos datos). Se obtuvieron resultados similares para la detección de TB pulmonar, TB respiratoria y SLID. Se observó una baja sensibilidad para la detección de TB extrarrespiratoria (0,7), TB extrapulmonar (0,65) y XDR-TB pulmonar (0,61). En el análisis de subgrupos según el tipo de TB, las LPA mostraron un buen rendimiento para la detección de TB resistente a RIF en todos los tipos de TB, y TB resistente a INH y MDR-TB en TB con frotis positivo, pulmonar y extrapulmonar. Se observaron resultados similares para la detección de MTB en TB con frotis positivo, pero baja sensibilidad y especificidad en TB con frotis positivo, pulmonar y TB extrapulmonar.	Buen rendimiento para la detección de MTB, TB resistente a RIF, TB resistente a INH y MDR-TB, especialmente en muestras pulmonares. Baja sensibilidad para la detección de XDR-TB (más adecuada como método complementario). Bajo rendimiento para el diagnóstico de TB extrapulmonar (más adecuada como método complementario).	Heterogeneidad significativa para MTB, TB resistente a RIF, TB resistente a INH, MDR-TB, XDR-TB y SLID. Se encontró sesgo de publicación para TB resistente a RIF y XDR-TB. Alto riesgo de sesgo en la prueba índice (42 %) y el estándar de referencia (30 %). En cuanto a la selección de pacientes, el 8 % presentó alto riesgo, mientras que el 21 % presentó incertidumbre. Pocos estudios se centraron en la TB extrapulmonar y en niños/as.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Lin et al., 2022				<p>Finalmente, se observó una baja sensibilidad para SLID en TB con frotis positivo y TB pulmonar. En el análisis de subgrupos según tipo de LPA, MTBDRplus, MTBDRsi, MTBDR e INNOLIPA mostraron un buen rendimiento para la detección de TB y TB resistente a RIF. Se observaron resultados similares para la detección de TB resistente a INH con MTBDR, MTBDRplus e INNOLIPA (conjunto de 3 datos), MTBDRplus mostró baja sensibilidad para MDR-TB, XDR-TB y SLID. MTBDRsi presentó la menor sensibilidad (0,52) para la detección de XDR-TB. INNOLIPA mostró un buen rendimiento en la detección de MDR-TB, pero una baja especificidad (0,82) para SLID. Solo un conjunto de datos evaluó el rendimiento diagnóstico de las LPA en la TB preXDR, reportando una sensibilidad de 0,67 y una especificidad de 0,91.</p>		

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Zifodya et al., 2021	Comparar la precisión diagnóstica de Xpert Ultra y Xpert MTB/RIF para la detección de TB pulmonar y resistencia a la RIF.	Personas ≥ 15 años con sospecha de TB pulmonar. 3500 participantes para comparar Xpert Ultra con Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar. 930 participantes para comparar Xpert Ultra con Xpert MTB/RIF para la resistencia a la RIF.	Uso de Xpert Ultra o Xpert MTB/RIF frente a la prueba estándar de referencia para la detección de TB pulmonar (cultivo) y resistencia a RIF (prueba de sensibilidad a fármacos y LPA).	Xpert Ultra mostró mayor sensibilidad y menor especificidad que Xpert MTB/RIF para la detección de TB pulmonar, especialmente en personas con VIH, antecedentes de TB y TB con baciloscopia negativa y cultivo positivo. Xpert Ultra y Xpert MTB/RIF mostraron una sensibilidad (94,9 vs. 95,3 %) y especificidad (99,1 vs. 98,8 %) similares para la detección de TB resistente a RIF. Los resultados indeterminados de Xpert Ultra fueron superiores a los de Xpert MTB/RIF para la detección de resistencia a RIF (7,6 vs. 0,8 %), mientras que los resultados no determinados para la detección de TB pulmonar fueron similares (2,0 vs. 1,6 %). Los resultados positivos traza o de baja carga con Xpert Ultra fueron comunes.	Xpert Ultra y Xpert MTB/RIF proporcionan resultados precisos y permiten iniciar rápidamente el tratamiento de la TB resistente a la RIF y multirresistente. En pacientes con resultados positivos traza o de baja carga con Xpert Ultra, se deben considerar la presentación clínica y el contexto del/de la paciente.	Entorno: centros de atención primaria y hospitales locales. Se espera que el equilibrio entre sensibilidad y especificidad varíe según el entorno.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Kohli et al., 2021	Estimar la precisión diagnóstica de Xpert Ultra y Xpert MTB/RIF para la detección de TB extrapulmonar y resistencia a la RIF.	Personas adultas con sospecha de TB extrapulmonar.	Uso de Xpert Ultra y Xpert MTB/RIF frente a pruebas estándar de referencia (cultivo y un estándar de referencia compuesto definido por el estudio para la detección de TB; pruebas de susceptibilidad fenotípica a fármacos y LPA para la detección de resistencia a la RIF).	Xpert Ultra mostró mayor sensibilidad y menor especificidad que Xpert MTB/RIF para la detección de MTB en el líquido cefalorraquídeo y el líquido pleural. Por el contrario, Xpert MTB/RIF mostró mayor sensibilidad y menor especificidad que Xpert Ultra para la detección de MTB en el aspirado de ganglio linfático. La especificidad de Xpert MTB/RIF en orina, aspirado óseo o articular y líquido peritoneal fue $\geq 96,9\%$, frente al cultivo. En general, la especificidad de Xpert Ultra fue menor que la de Xpert MTB/RIF frente al cultivo, pero frente a un estándar de referencia compuesto, los resultados de ambas pruebas índice fueron similares. Ambas pruebas mostraron una sensibilidad y especificidad similares para la detección de la resistencia a la RIF.	Aunque la sensibilidad varía según las diferentes muestras extrapulmonares, la especificidad es alta en la mayoría de los casos, y la prueba rara vez arrojó un resultado positivo en personas sin TB. En personas con sospecha de TB extrapulmonar, Xpert Ultra y XpertMTB/RIF pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico.	Riesgo de sesgo alto o incierto para el dominio del estándar de referencia. La mayoría de los/las pacientes provenían principalmente de centros de atención terciaria. Resultados según la prueba del estándar de referencia considerada.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Haraka et al., 2021	Evaluar el impacto de Xpert MTB/RIF en los resultados de paciente (tiempo hasta el tratamiento; pérdida de seguimiento previo al tratamiento; éxito del tratamiento y mortalidad).	Personas con sospecha de TB.	Xpert MTB/RIF vs. microscopía de frotis y pruebas de sensibilidad a fármacos convencionales.	Efecto inminente del Xpert MTB/RIF en la reducción de la mortalidad por cualquier causa, tanto en general como en el seguimiento a los seis meses. Se observó una reducción de la mortalidad en los/las participantes con infección por VIH conocida. Se desconoce si Xpert MTB/RIF tiene un efecto nulo o moderado en la proporción de participantes que recibieron tratamiento para la TB o en la proporción de participantes que iniciaron el tratamiento y tuvieron un resultado exitoso. La proporción de participantes con tratamiento para TB con confirmación bacteriológica fue probablemente mayor en el grupo Xpert MTB/RIF. La proporción de participantes con confirmación bacteriológica que se perdieron durante el seguimiento previo al tratamiento probablemente se redujo.	Se observó un efecto positivo de Xpert MTB/RIF en la reducción de la mortalidad en participantes que se sabía que estaban infectados/as con VIH, mientras que no hubo evidencia concluyente para los otros resultados investigados en comparación con la microscopía de frotis.	Entorno: centros de atención primaria, clínicas especializadas y hospitales en países de ingresos bajos y medios. La mayoría de los estudios se realizaron en zonas con alta incidencia de TB y VIH.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Kay <i>et al.</i> , 2020	Determinar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en niños/as sintomáticos/as para diagnosticar TB pulmonar, meningitis tuberculosa, TB ganglionar y resistencia a la RIF.	Niños/as < 15 años presuntamente enfermos/as de TB.	Uso de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra frente a la práctica estándar (microscopía de frotis o cultivo para la detección de TB y pruebas de sensibilidad a medicamentos basadas en cultivo o MTBDRplus para la resistencia a la RIF).	La sensibilidad de Xpert MTB/RIF varía según el tipo de muestra; las muestras de aspirado gástrico presentan la mayor sensibilidad, seguidas de las de esputo y heces, y las nasofaríngeas la menor; la especificidad en todas las muestras fue > 98 %. En comparación con Xpert MTB/RIF, la sensibilidad de Xpert Ultra en esputo fue mayor y la especificidad ligeramente menor. Xpert MTB/RIF fue precisa en la detección de resistencia a la RIF. Xpert MTB/RIF fue sensible para el diagnóstico de TB ganglionar. En niños/as con sospecha de meningitis tuberculosa, las decisiones de tratamiento deben basarse en toda la información clínica y no se debe suspender el tratamiento basándose únicamente en el resultado de Xpert MTB/RIF.	Los resultados sugieren que las pruebas Xpert pueden ser utilizadas para detectar TB y resistencia a la RIF.	80 % de los estudios se realiza en países con alta incidencia de TB. Ambito: centros de atención primaria y hospitales locales para TB pulmonar, y pacientes hospitalizados/as para meningitis tuberculosa, TB ganglionar y resistencia a la RIF. Hay pocos estudios sobre Xpert Ultra.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Banerjee et al., 2020	Revisar la evidencia sobre las pruebas rápidas y simultáneas de TB y DST para TB pulmonar y resistencia a RIF.	Personas de cualquier edad con sospecha de TB pulmonar, sospecha de TB resistente a RIF o de TB resistente a múltiples fármacos.	Uso de pruebas rápidas vs. microscopía de frotis, cultivo de micobacterias y prueba de DST basadas en cultivo.	Se observó variabilidad en las estimaciones de sensibilidad y especificidad tanto en los subgrupos con baciloscopia positiva como con baciloscopia negativa. Un estudio informó una mayor sensibilidad de Xpert en comparación con la baciloscopia. Xpert Ultra mostró mayor sensibilidad que Xpert (64-100 % vs. 62-85 %) en comparación con la prueba de cultivo de micobacterias para la detección de TB pulmonar. Ambas pruebas mostraron alta especificidad ($\geq 96\%$). Para la detección de resistencia a la RIF, Xpert Ultra mostró mayor sensibilidad que Xpert (93-95 % vs. 83-100 %), en comparación con la prueba de sensibilidad a fármacos basada en cultivo. Ambas pruebas mostraron alta especificidad ($\geq 97\%$). Las estimaciones de sensibilidad de Xpert fueron, en general, menores en la población pediátrica que en la adulta.	Xpert Ultra y Xpert parecen tener un buen desempeño para la detección de TB pulmonar y TB resistente a la RIF, pero los resultados pueden verse afectados por variaciones en los tipos de muestras, subgrupos de población y entornos.	Diferencias entre estudios en relación con los tipos de muestras utilizadas y los entornos. Xpert MTB/RIF y Gene Xpert se conocen como Xpert. Xpert MTB/RIF Ultra se conoce como Ultra. La evidencia disponible para Xpert Ultra es limitada.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Nathavitharana <i>et al.</i> , 2017	Evaluar la precisión diagnóstica de tres LPA (GenoType MTBDRplus V1, GenoType MTBDRplus V2, Nipro NTM+MDR-TB Detection Kit 2) para la detección de resistencia a RIF e INH y detección de MTB.	Pacientes de todos los grupos de edad con sospecha o confirmación de TB pulmonar o MDR-TB.	Uso de LPA vs. cultivo sólido o líquido (para la detección de MTB) y pDST (para detección de resistencia a RIF e INH).	La sensibilidad combinada para la detección de resistencia a RIF fue mayor que para la detección de resistencia a INH (96,7 vs. 90,2 %). La especificidad combinada fue alta en ambos casos ($\geq 98,8$ %). Buena precisión de las pruebas de antígenos de superficie (LPA) para la detección de resistencia a RIF e INH, ya sea directamente en muestras de esputo o indirectamente en aislados de cultivo. Para la detección de MTB, la sensibilidad y la especificidad combinadas fueron del 85 y el 98 %, respectivamente. Las LPA mostraron mayor sensibilidad en muestras con baciloscopia positiva (94 %) que en muestras con baciloscopia negativa (44 %).	Las LPA mostraron buena sensibilidad y alta especificidad para la detección de MTB. En pacientes con TB pulmonar, las LPA presentaron alta sensibilidad y especificidad para resistencia a RIF, así como alta especificidad y buena sensibilidad para resistencia a INH.	Riesgo de sesgo poco claro en muchos estudios, como en la selección de pacientes, la prueba índice y el dominio del estándar de referencia. Heterogeneidad moderada en las estimaciones de la resistencia a INH y la sensibilidad para la detección de MTB.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Theron <i>et al.</i> , 2016	Evaluar la precisión diagnóstica del genotipo MTBDRsl para la detección de resistencia a FQ, resistencia a SLID y XDR-TB.	Pacientes de cualquier edad con TB resistente a RIF o MDR-TB o que puedan haber tenido resistencia a cualquier fármaco antituberculoso de segunda línea.	Uso de MTBDRsl frente a estándar de referencia (DST basada en cultivo, secuenciación genética o ambos).	MTBDRsl VER1: buena sensibilidad en pruebas directas (muestra con baciloscopia positiva) para la detección de resistencia a FQ (86,2 %) y SLID (87 %), menor sensibilidad para XDR-TB (69,4 %). Buena sensibilidad en pruebas indirectas (TB cultivada) para la detección de resistencia a FQ (85,6 %), pero menor para SLID (76,5 %) y XDR-TB (70,9 %). La especificidad fue alta para pruebas directas e indirectas ($\geq 98,6$ %). No se encontró evidencia de diferencia significativa en la precisión diagnóstica entre las pruebas directas e indirectas para FQ, SLID y XDR-TB. MTBDRsl VER2: buena sensibilidad para la detección de resistencia a FQ (87 %) y SLID (89 %) en pruebas directas, y menor en pruebas indirectas (80 %). Menor sensibilidad para XDR-TB en pruebas directas (79 %) e indirectas (50 %). La especificidad fue alta en pruebas directas e indirectas (≥ 90 %).	En personas con TB resistente a RIF o multiresistente, la prueba MTBDRsl realizada en un cultivo aislado o en una muestra con baciloscopia positiva puede ser útil para detectar la resistencia a fármacos de segunda línea. Cuando no se detecta resistencia a fármacos de segunda línea (el resultado de MTBDRsl es negativo), se puede utilizar la prueba de sensibilidad a fármacos convencional para evaluar la resistencia a las FQ o a los SLID.	Alto riesgo de sesgo de selección de pacientes en nueve estudios. Alto riesgo de sesgo en seis estudios e incierto en 18 para el estándar de referencia. La precisión diagnóstica se evaluó en un entorno de investigación. Solo un estudio reportó datos sobre MTBDRsl VER2.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Bai et al., 2016	Evaluar la precisión diagnóstica de GenoType MTBDRplus en la detección de resistencia a medicamentos como INH y RIF.	Pacientes con TB.	Uso de GenoType MTBDRplus frente a DST convencional (pDST).	<p>La sensibilidad combinada fue del 91 % para la resistencia a INH, del 96 % para la resistencia a RIF y del 91 % para la resistencia a MDR-TB, mientras que la especificidad combinada fue alta en todos los subgrupos (≥ 98 %).</p> <p>En el análisis de subgrupos por tipo de medio, la sensibilidad fue mayor en el medio líquido que en el sólido, mientras que la especificidad fue alta en ambos. En el análisis de subgrupos por tipo de muestra, la sensibilidad combinada fue mayor en las muestras clínicas que en los aislados clínicos para la detección de resistencia a RIF y MDR-TB, pero menor para la resistencia a INH. La especificidad combinada fue alta en todos los subgrupos.</p> <p>MTBDRsi mostró una sensibilidad relativamente alta para FO (0,869), AMIK (0,868) y CM (0,879), pero no para KAN (0,501) y etambutol (0,688). En general, se observó una alta especificidad en todos los casos, excepto para etambutol.</p> <p>En el análisis de subgrupos, la sensibilidad fue mayor en las muestras clínicas que en los aislados clínicos, excepto para CM. La mayor diferencia de sensibilidad entre las muestras clínicas y los aislados clínicos se observó en el caso de AMIK (0,973 frente a 0,842). La sensibilidad fue relativamente alta para todos, excepto para KAN y etambutol.</p>	Buena precisión de GenoType MTBDRplus para la detección rápida de la resistencia a los medicamentos INH y/o RIF de MTB.	Se observó un sesgo de selección de pacientes en la mayoría de los estudios. Se observó heterogeneidad significativa en la sensibilidad, especificidad, LR+, LR-, y DOR agrupados.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Mao et al., 2015	Evaluar el rendimiento diagnóstico de Geno Type MTBDRsl en la detección de resistencia a medicamentos como FC, AMK, CM, KAN y etambutol.	Pacientes con TB o con sospecha de TB.	Uso de MTBDRsl vs. prueba de pDST.	MTBDRsl mostró una sensibilidad relativamente alta para FC (0,869), AMK (0,868) y CM (0,879), pero no para KAN (0,501) y etambutol (0,688). En general, se observó una alta especificidad en todos los casos, excepto para etambutol. En el análisis de subgrupos, la sensibilidad fue mayor en las muestras clínicas que en los aislados clínicos, excepto para CM. La mayor diferencia de sensibilidad entre las muestras clínicas y los aislados clínicos se observó para AMK (0,973 frente a 0,842). La sensibilidad fue relativamente alta para todos, excepto para KAN y etambutol. En general, la especificidad fue alta para todos, excepto para etambutol.	El genotipo MTBDRsl demuestra una excelente precisión para detectar la resistencia a FC, AMK y CM de MTB, pero puede no ser una opción adecuada para KAN y etambutol.	Se observó un sesgo de selección de pacientes en la mayoría de los estudios. Se observó heterogeneidad en la mayoría de las estimaciones de precisión.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Drobniewski <i>et al.</i> , 2015	<p>1) Realizar una RS de evidencia sobre la precisión diagnóstica de las pruebas genéticas moleculares para la farmacoresistencia;</p> <p>2) Realizar una evaluación sanitaria y económica de las estrategias de cribado y diagnóstico, incluyendo la comparación de modelos alternativos de prestación de servicios y la evaluación del valor de dirigir las pruebas rápidas a subgrupos de alto riesgo;</p> <p>3) Construir un modelo matemático dinámico de transmisión que traduzca las estimaciones de precisión diagnóstica en estimaciones de impacto clínico.</p>	Población adulta o pediátrica con sospecha de MDR-TB o XDR-TB.	Método de diagnóstico genético rápido vs. estándar de referencia (cualquier prueba de pDST para la TB que haya sido avalada por la OMS).	La sensibilidad y especificidad combinadas para la detección de resistencia a la RIF fueron altas para INNOLiPA (95.4 y 99.7 %), GeneXpert (96.8 y 98.4 %) y MTBDiPlus (94.6 y 98.2 %). Las estimaciones combinadas de sensibilidad y especificidad para la detección de resistencia a INH con MTBDiPlus fueron del 83.4 y 99.6 %, respectivamente.	Las pruebas moleculares rápidas para la resistencia a RIF e INH resultaron sensibles y específicas. Además, en el contexto del Reino Unido podrían resultar coste-efectivas al añadirse a las pruebas de sensibilidad a fármacos mediante cultivo.	Heterogeneidad entre los estudios incluidos. Los hallazgos de precisión diagnóstica son consistentes con estimaciones previas.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Cheng <i>et al.</i> , 2014	Evaluar la precisión de las pruebas moleculares para detectar la resistencia a etambutol.	Aislamientos de MTB o muestras de esputo.	Uso de secuenciación de ADN por PCR vs. pDST. Uso de GenoType MTBDRsl vs. pDST. Uso de pirosecuenciación vs. pDST. Uso de PCR polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción vs. pDST.	La secuenciación de ADN por PCR dirigida al codón embB306 presentó una menor sensibilidad (0,57 vs. 0,76), pero mayor especificidad (0,93 vs. 0,89) en comparación con la secuenciación ADN por PCR dirigida a los codones embB306, 406 y 497. GenoType MTBDRsl presentó baja sensibilidad y especificidad para detectar resistencia a etambutol en aislados de MTB (0,64 y 0,70) y en muestras de esputo de MTB (0,55 y 0,78). La sensibilidad y especificidad combinadas de la pirosecuenciación fueron de 0,57 y 0,87, respectivamente. La sensibilidad y especificidad combinadas mediante PCRpolimorfismo de longitud de fragmentos de restricción fueron de 0,35 y 0,98, respectivamente.	La secuenciación de ADN por PCR utilizando múltiples sitios del gen embB como objetivos de detección, incluidos embB306, 406 y 497, puede ser un método rápido para la detección preliminar de resistencia a etambutol, pero no reemplaza completamente la pDST.	Se observó heterogeneidad en la mayoría de los datos de especificidad agrupados y LR+.
Saderi <i>et al.</i> , 2022	Evaluar las pruebas diagnósticas rápidas existentes para la TB pre XDR/XDR-TB desde la perspectiva de punto de atención y describir sus características técnicas (es decir, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos).	38 registros cumplieron los criterios de inclusión.	Xpert.MTB/XDR y otras pruebas rápidas para diagnosticar TB pre XDR/XDR-TB.	Dos pruebas rápidas disponibles, avaladas por la OMS: Xpert.MTB/XDR y GenoType.MTBDRsl (VER1 y VER 2). Rendimiento similar, ligeramente favorable para Xpert, aunque solo hay dos estudios disponibles: Sensibilidad: 91,4-94; especificidad: 98,5-99; precisión: 97,2-97,7; valor predictivo positivo: 88,9-99,1; valor predictivo negativo: 95,8-98,9.	Se podría sugerir Xpert.MTB/XDR en entornos cercanos al punto de atención como una prueba de seguimiento para la TB confirmada por laboratorio, complementando las pruebas rápidas existentes que detectan al menos la resistencia a la RIF.	Se realizaron búsquedas en Embase, PubMed, Scopus y Web of Science para detectar artículos centrados en la precisión de las pruebas de diagnóstico molecular rápido disponibles comercialmente para la XDR-TB.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
<p>Alvis et al., 2017</p>	<p>Realizar una revisión de la literatura sobre la precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar MDR-TB y XDR-TB.</p>	<p>Población inmunocompetente.</p>	<p>GeneXpert MTB/RIF y GenoType MTBDRplus y GenoType MTBDRsl.</p>	<p>-GeneXpert MTB/RIF (n = 8 estudios): especificidad de 91 a 100 %; sensibilidad de 33,3 a 100 %. -GenoType MTBDRplus (n = 12 estudios): sensibilidad de 88 a 100 % y; -GenoType MTBDRsl (n = 13 estudios): sensibilidad y especificidad de 56 y 100 % y de 21 a 100 %.</p>	<p>Las tres pruebas diagnósticas evaluadas han demostrado una precisión diagnóstica adecuada para detectar MDR-TB y XDR-TB.</p>	
<p>Sun et al., 2019</p>	<p>Evaluar la precisión de las pruebas moleculares comerciales para el diagnóstico de TB aprobadas por la Administración de Medicamentos China, como sustitutos de las pruebas DST, para la detección de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en pacientes chinos/as.</p>	<p>Pacientes chinos/as.</p>	<p>Cuatro pruebas de índice: Xpert (n = 34 artículos/39 estudios), LPA (n = 22 artículos/70 estudios), GeneChip (n = 14 artículos/42 estudios) y MeltPro (n = 2 artículos/8 estudios).</p>	<p>Se incluyeron 159 estudios. En comparación con la prueba de sensibilidad (patrón de referencia), Xpert pudo diagnosticar con precisión la TB resistente a la RIF (sensibilidad y especificidad del 92 % [IC 95 % de 90 a 94] y del 98 % [IC 95 % de 97 a 98], respectivamente). Ensayos de LPA: sensibilidad del 91 % (IC 95 % de 88 a 93) y especificidad del 98 % (IC 95 % de 96 a 99), pero no para la INH ni para los fármacos de segunda línea (sensibilidad 80 %). Microarrays GeneChip para RIF, INH y resistencia a múltiples fármacos: sensibilidad del 89 % (IC 95 % de 86 a 91), 79 % (IC 95 % de 75 a 82) y 79 % (IC 95 % de 73 a 84), respectivamente, y especificidad del 97 % en todos los casos. Ensayo MeltProw TB/STR para fármacos de primera línea, sensibilidad del 87 al 89 %, y de 97 a 98 %, respectivamente, que para los medicamentos de segunda línea.</p>	<p>Xpert, LPA, GeneChip y MeltPro son métodos confiables con alta precisión para la detección de resistencia a RIF, pero pueden no ser apropiados para la detección de resistencia a otros medicamentos antituberculosos debido a su baja sensibilidad.</p>	

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
<p>Peri <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Evaluar la precisión diagnóstica del BCID2 para la identificación de patógenos y la detección de marcadores de resistencia.</p>	<p>Muestras de hemocultivos de pacientes pediátricos/as y población adulta de diferentes salas.</p>	<p>Uso de BCID2 frente a métodos convencionales basados en hemocultivos, incluida la caracterización fenotípica y genotípica de los aislamientos de cultivo.</p>	<p>La sensibilidad y especificidad combinadas del BCID2 fueron > 96,0 % y > 98,0 %, respectivamente, para la detección de enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococcus spp.</i> La sensibilidad y especificidad combinadas del BCID2 para la detección de marcadores de resistencia fueron ≥ 94,0 % y > 89,0 %, respectivamente, para blaCTX-M, carbapenemasas y para mecA/C y MREJ. Respecto a otros gérmenes y marcadores de resistencia, la sensibilidad combinada del BCID2 fue: enterococos, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Candida spp.</i> y mecA/C > 90 %; <i>Proteus spp.</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Staphylococcus lugdunensis</i> > 80 %; <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i> y mcr1 73-86 %. En general, la especificidad fue superior al 98 % para todos los objetivos o subgrupos de objetivos evaluados, con un intervalo de confianza estrecho. Se observó heterogeneidad para <i>Staphylococcus epidermidis</i> (52,7 %) y <i>Haemophilus influenzae</i> (31,9 %).</p>	<p>BCID2 mostró un buen desempeño en la detección de los agentes más frecuentes que causan infecciones del torrente sanguíneo, así como algunos de los principales determinantes de resistencia.</p>	<p>Baja concordancia entre BCID2 y los métodos convencionales para muestras polimicrobianas vs. monomicrobianas. Heterogeneidad en los métodos utilizados como estándar de referencia. Seis de los nueve estudios presentaron baja puntuación de calidad.</p>

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
Chen <i>et al.</i> , 2021	Evaluar la precisión diagnóstica de las NAAT para la identificación de SARM y SASM en muestras de sangre.	Pacientes en edad adulta y pediátrica con sospecha de infección estafilocócica sanguínea. 4089 muestras para la detección de SASM en la población pediátrica. 8547 y 479 muestras para la detección de SASM y SARM en la población adulta, respectivamente.	Uso de NAAT vs. cultivo microbiológico.	La sensibilidad y especificidad combinadas de NAAT para la detección de SARM en personas adultas fue mayor (sensibilidad: 0,83; especificidad: 0,99) que para SASM (sensibilidad: 0,76; especificidad: 0,98). La sensibilidad y especificidad combinadas de la NAAT para SASM en población pediátrica fue mayor (sensibilidad: 0,89; especificidad: 0,98) que en personas adultas. Entre las pruebas NAAT, SeptiFast se aplicó con frecuencia, y su precisión diagnóstica se correspondió adecuadamente con las estimaciones generales.	La NAAT podría aplicarse como la prueba inicial preferida para el diagnóstico oportuno y el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo.	Entorno: hospitales de atención terciaria o centros de investigación universitarios. Considerable heterogeneidad en la eficiencia diagnóstica. Datos limitados sobre SARM.
Anton-Vazquez <i>et al.</i> , 2021	Evaluar los efectos de las pruebas de susceptibilidad rápidas vs. las pruebas de susceptibilidad estándar para las infecciones del torrente sanguíneo.	Personas de cualquier edad con infección bacteriana del torrente sanguíneo. 1638 participantes.	Prueba de susceptibilidad rápida vs. prueba de susceptibilidad convencional.	Hubo poca o ninguna diferencia en la mortalidad entre los grupos en los que se utilizaron pruebas rápidas de susceptibilidad a los antimicrobianos (genotípicas, moleculares o fenotípicas) frente a los métodos convencionales. Las pruebas rápidas de susceptibilidad pueden tener poca o ninguna influencia en el tiempo hasta el alta hospitalaria. Las pruebas rápidas de pDST, en comparación con las pruebas convencionales, pueden mejorar el tiempo hasta la administración del antibiótico apropiado, mientras que la gDST rápida puede tener poca o ninguna influencia.	No se ha demostrado que los beneficios teóricos de las pruebas de susceptibilidad rápida mejoren directamente la mortalidad, el tiempo hasta el alta ni el tiempo hasta la administración del antibiótico apropiado (baja certeza de la evidencia).	Entorno: hospitales en países de altos ingresos. Se observó heterogeneidad en el entorno epidemiológico, los métodos microbiológicos y las intervenciones de optimización de antimicrobianos entre los estudios.

.../...

.../...

Autor/a	Objetivo	Población	Intervención	Resultados	Conclusiones	Comentarios/Limitaciones
De Angelis et al., 2020	Determinar la precisión diagnóstica de los sistemas Verigene y FilmArray para detectar determinantes de resistencia a tratamiento antimicrobiano en cultivos de sangre positivos para bacterias gramnegativas.	Pacientes con infección del torrente sanguíneo, sepsis, sospecha de sepsis o cualquier otra condición clínica con un hemocultivo positivo.	Uso de Verigene o FilmArray frente a métodos fenotípicos o genotípicos.	La sensibilidad y especificidad de los sistemas Verigene y FilmArray fueron menores en los estudios que utilizaron métodos fenotípicos en lugar de genotípicos como comparadores. Sin embargo, en ambos casos, la especificidad fue $\geq 95,7\%$. Las estimaciones agrupadas de sensibilidad en los estudios que utilizaron métodos fenotípicos fueron menores que en los que utilizaron métodos genotípicos (85,3 vs. 95,5 %). Las estimaciones agrupadas de especificidad en ambos casos fueron altas ($\geq 99\%$).	Los sistemas Verigene y FilmArray pueden ser un complemento válido a los métodos microbiológicos convencionales (fenotípicos o genotípicos) utilizados para identificar la resistencia a los microbios en bacterias gramnegativas. El sistema FilmArray tiene una aplicabilidad clínica limitada, ya que detecta solo una diana.	El estándar de referencia presenta un alto riesgo de sesgo y presenta una alta preocupación por su aplicabilidad en muchos de los estudios incluidos. El sistema FilmArray solo detecta carapenemas de tipo KPC. Ninguna de las pruebas proporciona información sobre la susceptibilidad a los antimicrobianos.
D'Onofrio et al., 2020	Evaluar el impacto de las técnicas de diagnóstico microbiológico molecular para la identificación de patógenos directamente en muestras de sangre completa o después de una incubación a corto plazo en términos de manejo de la terapia y resultado del/de la paciente.	Pacientes con sepsis, infección del torrente sanguíneo o sospecha de infección del torrente sanguíneo de origen bacteriano o fúngico.	Uso de técnicas rápidas de diagnóstico microbiológico molecular vs. hemocultivo.	La sensibilidad de la mayoría de las pruebas osciló entre el 60 % (SeptiFast y VVOO) y el 95 % (SeptiFast y PCR/ESIMS). La especificidad osciló entre el 74 % (SeptiFast y VVOO) y el 99 % (SeptiFast, PCR/ESIMS y PCR/prosequeñación). Solo uno de los tres estudios que evaluaron el tiempo transcurrido hasta el cambio de tratamiento antimicrobiano encontró una reducción significativa del tratamiento con antibiótico inadecuado. Pocos estudios observaron una mejora en la evolución de los/las pacientes en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria y la estancia en UCI, mientras que otros no encontraron mejora significativa. Se informaron resultados contradictorios sobre la mortalidad.	El uso de técnicas de diagnóstico microbiológico molecular podría afectar positivamente el manejo antimicrobiano antes de los resultados del hemocultivo, pero los datos son limitados y discordantes.	Contexto: diferentes salas de hospital. Se encontró una alta heterogeneidad y un riesgo de sesgo de moderado a alto entre los estudios.

Anexo VIII.5. Estudios individuales incluidos en las RS y valoración de su calidad

1. Estudios individuales incluidos para *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina

TABLE 1 Study characteristics of diagnostic meta-analysis studies.

Study	Year	Helicobacter pylori sample amount	Country	Group	Purification method	Sample weight	Test method	Reference standard	Phenotypic testing	Biopsy genotypic testing	Conc sequencing	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Beckman et al	2017	213	Italy	NA	Qiagen	200mg	TaqMan real-time PCR	Reference standard PCR products	None	None	Sanger sequencing	76	1	3	133	96.20	99.25
Giorgio et al	2016	52	Italy	Adult	THD fcal test	300mg	TaqMan real-time PCR	Biopsy real-time PCR	None	Biopsy real-time PCR	None	12	0	0	40	100.00	100.00
Loetschich et al	2007	29	Germany	Child	Qiagen	200mg	Clariflex assay	E-test	E-test	None	None	4	0	1	24	80.00	100.00
Pichon et al	2020	154	France	Adult	NucliSENS easyMAG system (bioMérieux)	NA	Amplidig H. pylori + Clariflex assay	E-test & Scorpion PCR	E-test	Scorpion PCR	None	27	2	0	125	100.00	98.43
Skakitsky et al	2011	33	Brazil	Child	Qiagen	200mg	Clariflex assay	E-test	E-test	Biopsy Clariflex assay	None	10	0	2	21	83.33	100.00
Noguchi et al	2007	98	Japan	Adult	Bead crushing method and lysis buffer	50mg	Nested PCR	Agar dilution method	Agar dilution method	None	None	17	23	0	58	100.00	71.60
Kakuchi et al	2020	21	Japan	Adult	Qiagen	NA	Nested PCR QP	Minimal inhibitory concentration method	Minimal inhibitory concentration	None	None	7	0	0	14	100.00	100.00
Xu et al	2021	54	China	Adult	Targem DP208	180-270mg	Nested PCR	Amex test	Amex test	None	None	12	9	1	32	92.31	78.05
Osaki et al	2017	48	Japan	Adult	Qiagen	200mg	Nested PCR	Agar dilution method	Agar dilution method	Biopsy nested PCR	None	12	5	3	28	80.00	84.85
Schubert-Gruner et al	2004	44	Austria	Adult	Qiagen	200mg	Real time PCR	E-test	E-test	Biopsy Clariflex assay	None	8	0	3	33	72.73	100.00
Sun et al	2018	42	China	Adult	Qiagen	200mg	Digital-digital PCR	F-test	F-test	Biopsy/digital-digital PCR	None	19	8	3	17	86.36	60.00
Fontana et al	2003	125	Italy	Adult & Child	Qiagen	220mg	Seminested PCR	Agar dilution method	Agar dilution method	None	None	2	0	0	123	100.00	100.00
Rimbara et al	2009	50	Japan	Adult	Bead crushing method and lysis buffer	50mg	Nested PCR	Phenotypic testing, NA	Phenotypic testing	None	None	26	2	1	21	95.30	91.30
Vicari et al	2010	67	Austria	Child	Qiagen	200mg	Clariflex assay	E-test	E-test	None	None	23	0	4	30	89.19	100.00
Kakuchi et al	2022	120	Japan	Child	NA	100mg	Smart Gene	Sanger sequencing	NA	NA	Sanger sequencing	62	0	4	54	93.74	100.00
F. Moss et al	2022	64	America	Adult	NA	NA	Next generation sequencing	Next generation sequencing	NA	Next generation sequencing of parent biopsies	Next generation sequencing	33	1	1	29	97.06	96.67

Abbreviations: FN, false negative; FP, false positive; NA, not available; Nested PCR-QP, nested polymerase chain reaction-quenching probe; PCR, polymerase chain reaction; TP, true positive; TD, true negative.

Figura 1. Características de los estudios individuales sobre diagnóstico incluidos en el MA (obtenido de Ren X et al., 2023)

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Beckman 2017	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Giorgio 2016	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Lottspeich 2007	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Pichon 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Scaletsky 2011	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Noguchi 2007	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kakiuchi 2020	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Kakiuchi 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Xu 2021	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Osaki 2017	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Schabereiter-Gurtner 2004	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sun 2018	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Fontana 2003	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Rimbara 2009	😊	😊	😊	😊	😊	😊	?
Vécsei 2010	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
F. Moss 2022	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊

😊 Low Risk; 😞 High Risk; ? Unclear Risk

Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios individuales por QUADAS-2 (obtenido de Ren *et al.*, 2023)



Figura 3. Calidad de la evidencia de estudios individuales incluidos en la RS de Ren et al., 2023, sobre impacto en deslignases de interés para paciente

TABLE 2 Study characteristics of therapeutic researches.

Study	Country	Year	Sample amount	Type	Age group	Test method	Eradication results
Kawai et al	Japan	2008	35 tailored group; 35 control group	Randomized controlled trial	Adult	Nested PCR	Tailored group: ITT 94.3%; PP 94.3% Control group: ITT 71.4%; PP 78.2%
Vécsei et al	Austria	2011	41 gastric biopsy group; 55 stool PCR group	Retrospective study	Child	ClariRes assay	73.2% in gastric biopsy group; 78.2% in stool PCR group
Losurdo et al	Italy	2021	41 naive patients	Single-arm study	Adult	Real-time PCR	ITT 90.2%; PP 92.3%

Abbreviations: ITT, intention-to-treat analysis; PP, per-protocol analysis.

2. Características de los estudios individuales incluidos en Saliba et al., 2020, para EPC

Table 1
Characteristics of included studies

Study	Year	Country	Technique	N	TP	FP	FN	TN
Hindiyeh et al. [44]	2008	Israel	RT-PCR TaqMan for detection of KPC: EasyMag extraction	187	54	0	0	133
Vasoo et al. [41]	2013	USA	Roche extraction	187	51	0	3	133
Lowman et al. [11]	2014	South Africa	Duplex RT-PCR for KPC and NDM	126	41	0	5	80
Huang et al. [12]	2015	Belgium	Multiplex PCR	251	14	16	0	221
Oviano et al. [39]	2016	Spain	Check-Direct PCR	394	17	21	0	356
Otter et al. [25]	2016	UK	LightMix® modular multiplex PCR carbaPenemase kits + Xpert Carba-R	127	32	0	0	95
			Check-Direct PCR	4006	5	0	2	4001
Antonelli et al. [40]	2016	Italy	Xpert Carba-R	4006	5	0	1	4001
			Check-Direct PCR: BDMix	557	27	2	14	496
			CPMix	557	29	0	15	507
Cortegiani et al. [43]	2016	Italy	Xpert Carba-R	15	4	1	0	10
Chavda et al. [46]	2016	USA	Multiplex RT-PCR for detection of KPC	158	11	0	1	146
Kazi et al. [45]	2016	India	Xpert MDRO (NDM, VIM, KPC)	32	22	1	0	9
Fernández et al. [38]	2017	Spain	Laboratory-developed qualitative duplex real-time PCR for rapid detection of OXA-48-like	498	80	0	8	410
Girtich et al. [42]	2018	France	ELite InGenius RT-PCR	53	15	0	0	38
Josa et al. [37]	2018	Colombia	Xpert Carba-R	33	19	0	1	13

N, number of included patients; TP, true positive; FP, false positive; FN, true negative; TN, false negative.

3. Características y calidad de los estudios individuales sobre test diagnósticos para SASM e SARM en muestras de LRT en pacientes con neumonía (obtenido de Chen K et al., 2021)

TABLE 1 Baseline characteristics of studies included in the meta-analysis^a

Reference	Yr	Country	Setting	Pros enroll	Patient selection	Specimen condition	Digest/Decort	Sample size	Sample type(s)	NAAT	Potential risk(s)
Boattin et al. (32)	2020	Italy	UHL	Yes	Convenience	Fresh	No	113	LRT	ELITE MGB	LRTI
Cercanado et al. (24)	2012	Spain	TCC	No	Consecutive	Fresh	No	135	ETA	Xpert	VAP
Clavel et al. (33)	2016	France	UHL/TCC	Yes	Consecutive	Fresh/frozen	Yes	120	BAL, ETA	qPCR	VAP
Collins et al. (34)	2020	USA	UHL	No	Convenience	Fresh/frozen	No	175	BAL	Uryvero LRT	LRTI
Cuppens et al. (35)	2019	Belgium	UHL	Yes	Consecutive	Fresh/frozen	Yes	79	ETA	Xpert/qPCR	VAP
Gaddoby et al. (36)	2015	UK	TCC	No	Consecutive	Fresh/frozen	Yes	323	Sputum, ETA	PCR	CAP
Ghodousi et al. (37)	2020	Iran	UHL	Yes	Convenience	Fresh/frozen	Yes	269	LRT	qPCR	HAP
Hou et al. (25)	2018	China	UHL/TCC	Yes	Consecutive	Fresh	Yes	1,855	Sputum, BAL	LAMP	LRTI
Hu et al. (38)	2020	China	TCC	No	Consecutive	Fresh	Yes	157	Sputum	qPCR	RI
Huang et al. (39)	2015	China	UHL	Yes	Consecutive	Fresh	Yes	154	Sputum	qPCR	HAP
Lee et al. (40)	2019	Taiwan	UHL	No	Consecutive	Fresh	No	59	ETA, BAL	FA-PP	LRTI
Mansour and Albandary (41)	2018	Egypt	UHL	Yes	Consecutive	Fresh	No	96	ETA	m-PCR	VAP
Oh et al. (42)	2013	South Korea	TCC	No	Convenience	Fresh	Yes	129	ETA, BAL	Xpert MRSA	RTI
Papessa et al. (43)	2019	USA	TCC	Yes	Consecutive	Fresh	Yes	247	BAL	Xpert	Pneumonia
Papan et al. (44)	2018	Germany	TCC	Yes	Consecutive	Fresh	No	79	BAL, ETA, PF	Uryvero	Pneumonia
Pedfer-Smadja et al. (45)	2020	France	UHL	Yes	Consecutive	Fresh	No	95	BAL	Uryvero	HAP, VAP
Roslin et al. (46)	2018	Belgium	TCC	Yes	Consecutive	Fresh	Yes	85	LRT	VAP-chip	Pneumonia
Sansot et al. (47)	2019	France	TCC	Yes	Convenience	Fresh	No	50	BAL	FA-BCID	VAP
Tchatchouang et al. (48)	2019	Cameroon	TCC	Yes	Convenience	Fresh/frozen	No	40	BAL	RI-PCR	LRTI
Tieveno et al. (49)	2017	USA	TCC	No	Consecutive	Fresh/frozen	No	100	LRT	Xpert	VAP
Tschiedel et al. (50)	2019	Germany	TCC	Yes	Convenience	Fresh	No	70	BAL	SeptiFast	RTI
Wang et al. (51)	2016	China	UHL	Yes	Consecutive	Fresh	Yes	76	Sputum	qLAMP	HAP
Webber et al. (52)	2020	USA	TCC	No	Consecutive	Frozen	No	200	LRT	FA-PP	HAP
Yoo et al. (53)	2020	South Korea	TCC	No	Convenience	Fresh/frozen	No	100	Sputum, ETA	FA-PP	RTI

^aAbbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage; BCID, blood culture identification; Digest/Decort, digestion/decontamination; ETA, endotracheal aspirates; FA-PP, film Array pneumonie panel; HAP, health care-associated pneumonia; LRTI, lower respiratory tract infections; Pros enroll, prospective enrollment; qPCR, quantitative (real-time) PCR; LAMP, loop-mediated isothermal amplification; TCC, tertiary care center (hospital); UHL, university hospital/laboratory; VAP, ventilator-associated pneumonia.

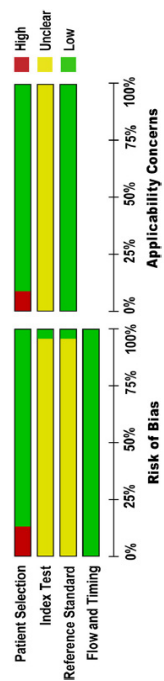


FIG 2. Methodological quality and risk of bias assessment of the included studies against a microbiological culture reference standard.

4. Características y calidad de los estudios individuales incluidos en la RS de Chen et al., 2022 sobre SASM y SARM en infecciones osteoarticulares

TABLE 1 | Baseline features of included studies.

Author [Ref.]	Year	Location	Setting	Prosenroll	Patients selection	Specimen type	Specimencondition	Total Sample	NAAT specifics	Reported feature
Bonilla [25]	2011	USA	TCC	No	Convenience	Synovial fluid	Fresh/Frozen	63	PCR, LC PCR, TaqMan PCR	Inflammatory arthritis
Dubouk-Bourandy [32]	2011	France	TCC	Yes	Convenience	Synovial fluid,	Fresh	135	Xpert	Osteoarticular infection
Gen [27]	2020	China	TCC	No	Convenience	Osteoarticular tissue samples	Fresh/Frozen	41	mPCR	Osteoarticular infection
Kim [28]	2010	Korea	RL	No	Convenience	Synovial fluid	Fresh/Frozen	80	mPCR	Septic arthritis
Morgenstern [29]	2018	Germany	TCC	Yes	Consecutive	Synovial fluid	Fresh	142	Uhyvero-ITI	PJI
Saeed [26]	2010	UK	RL	No	Convenience	Tissue	Fresh	19	RT-PCR	BJI
Sambri [33]	2017	Italy	RL	Yes	Convenience	Prosthesis/implant	Fresh	70	Xpert	PJI
Seams [34]	2019	USA	TCC	No	Convenience	Bone, synovial fluid	Fresh/Frozen	182	Xpert	Musculoskeletal infections
Sigmund [30]	2019	Austria	TCC	Yes	Consecutive	Synovial fluid	Fresh	72	Uhyvero-ITI	Septic arthritis
Suren [31]	2020	Germany	RL	Yes	Convenience	Synovial fluid	Frozen	26	Uhyvero-ITI	PJI
Valour [35]	2014	France	TCC	No	Convenience	Osteoarticular sample	Frozen	91	GeneXpert	BJI

BJI, bone and joint infections; mPCR, multiplex PCR; LC PCR, LightCycler PCR; PJI, prosthetic joint infection; Pros enroll, prospective enrollment; RL, reference laboratory; RT-PCR, real-time PCR; TCC, tertiary care center.

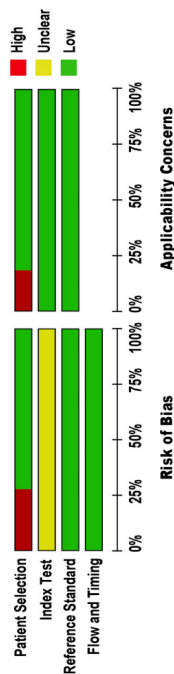


FIGURE 2 | Methodological quality and risk of bias assessment of the eligible studies.

5. Características y calidad de los estudios individuales incluidos en la revisión de Zhuo-Lei Li et al., 2021

Table 1. Basic characteristics of included studies [3,5,7,8,10,11,20,21].

Author	Year	Study design	Country	Sample size (No. of patients)	Clinical features and settings	Reference Standard	Specimen type
Both [10]	2019	Retrospective	Germany	33(-)	^a	culture	blood cultures
Both [10]	2019	Prospective	Germany	205(-)	^b	culture	blood cultures
Marnier [11]	2011	Retrospective	America	184(145)	Patients	culture	perianal swabs
Babady [8]	2012	Prospective	America	300(162)	patients in bone marrow transplant units	culture	rectal swabs
Zabicka [21]	2011	Prospective	Poland	37(37)	Patients from Hematology or gastroenterology	1.culture 2. PCR	stool samples
Bourdon [7]	2010	Prospective	France	804(794)	Patients	1.culture 2. PCR	rectal swabs
Goossens [20]	2011	Prospective	Belgium	50(-)	patients undergoing renal dialysis	1.Culture 2.PCR	stool samples
Holzkecht [5]	2017	Prospective	Denmark	1099(804)	patients	1.culture 2. PCR	rectal swabs
Olivegeeris [3]	2016	Retrospective	Greece	372(-)	patients in ICU	1.culture 2.PCR	rectal swabs

a: MIC: minimum inhibitory concentration.

b: No mention of clinical features.

c: No mention of MIC.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009869.t001>

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Babady 2012	+	+	+	+	+	+	+
Both 2019 (1)	●	●	+	+	+	+	+
Both 2019 (2)	●	+	+	+	+	+	+
Bourdon 2010	?	+	+	+	+	+	+
Goossens 2011	●	●	?	+	+	+	+
Holzkecht 2017	?	+	+	+	+	+	+
Marnier 2011	●	+	+	+	+	+	+
Olivgeeris 2016	?	?	?	+	+	?	+
Zabicka 2011	?	?	?	+	+	?	+

● High	? Unclear	+ Low
--------	-----------	-------

Fig 4. Quality assessment using QUADAS-2 tool for included studies.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009869.g004>

6. Características y calidad de los estudios individuales incluidos en la RS de Chen et al., 2021 sobre precisión diagnóstica en sepsis

TABLE 1 | Baseline features of included studies.

References	Year	Country	Setting	Pros enroll	Patients selection	Patient type	Sample type	Sample size	NAAT specifics	Potential risks
Abd El-Aziz et al. (32)	2020	Egypt	TCC	No	Convenience	Pediatric	Fresh	30	qPCR	Sepsis
Arabestani et al. (33)	2014	Iran	UHL	No	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	126	mPCR	Bacteremia
Bloos et al. (34)	2010	Germany	TCC	Yes	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	347	SeptiFast	Sepsis
Etchebarne et al. (35)	2017	USA	TCC	Yes	Consecutive	Adult	Fresh	31	LAMP	Sepsis
Faraji et al. (36)	2018	Iran	UHL	No	Convenience	Adult	Fresh	20	qPCR	IE
Fernández-Romero et al. (37)	2014	Spain	UHL	Yes	Convenience	Adult	Fresh	96	SeptiFast	BSI, SIRS
García-Gudiño et al. (38)	2018	Mexico	TCC	No	Convenience	Pediatric	Fresh/Frozen	22	PCR-DGGE	Sepsis
Ginn et al. (39)	2017	Australia	TCC	No	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	15	MT-PCR	Sepsis
Grosse-Onnebrink et al. (40)	2017	Germany	UHL	Yes	Convenience	Adult	Fresh	72	SeptiFast	CF
Josefson et al. (41)	2011	Sweden	UHL	Yes	Consecutive	Adult	Fresh/Frozen	1540	SeptiFast	BSI
Kitagawa et al. (42)	1996	Japan	UHL	No	Convenience	Adult	Fresh	41	Nested PCR	Bacteremia
Knabl et al. (43)	2016	Austria	UHL	Yes	Consecutive	Adult	Fresh	58	SeptiFast	SIRS
Korber et al. (44)	2017	Austria	TCC	No	Convenience	Adult	Fresh	470	SeptiFast	Sepsis
Lehmann et al. (45)	2009	Germany	UHL	No	Convenience	Adult	Fresh	467	SeptiFast	Sepsis
Liberto et al. (46)	2006	Italy	TCC	No	Convenience	Adult	Fresh	31	qPCR-M	Bacteremia
Liu et al. (47)	2017	China	TCC	No	Convenience	Adult	Fresh	30	qPCR	Sepsis
Lucignano et al. (48)	2011	Italy	TCC	No	Convenience	Pediatric	Fresh	1,673	SeptiFast	Sepsis
Makhoul et al. (21)	2005	Israel	TCC	Yes	Convenience	Pediatric	Fresh	215	PCR	Bacteremia
Moore et al. (49)	2018	Uganda	TCC	No	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	336	qPCR-TAC	Sepsis
Obara et al. (50)	2011	Japan	UHL	Yes	Convenience	Adult	Fresh	78	SeptiFast	Bacteremia
Oesar et al. (51)	2020	UK	TCC	No	Convenience	Pediatric	Fresh/Frozen	208	qPCR	Sepsis
Pasqualini et al. (52)	2012	Italy	UHL	Yes	Consecutive	Adult	Fresh	391	SeptiFast	SIRS
Peters et al. (53)	2007	Netherlands	UHL	No	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	175	qPCR	Bacteremia
Rogina et al. (54)	2014	Slovenia	TCC	No	Consecutive	Adult	Fresh	23	SeptiTest, IHP	SIRS, Sepsis
Santolaya et al. (55)	2011	Chile	TCC	Yes	Convenience	Pediatric	Fresh/Frozen	177	RT-PCR	Bacteremia
Schaub et al. (56)	2014	Switzerland	UHL	Yes	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	110	SeptiFast	SIRS, Sepsis
Van den Brand et al. (57)	2018	Netherlands	UHL	Yes	Convenience	Pediatric	Fresh/Frozen	91	mPCR	Sepsis
Wallet et al. (58)	2010	France	TCC	Yes	Consecutive	Adult	Fresh	100	SeptiFast	Sepsis
Wu et al. (59)	2011	Italy	TCC	No	Convenience	Pediatric	Fresh	1,673	mPCR	Sepsis
Xiao et al. (60)	2019	China	UHL	No	Consecutive	Adult	Fresh/Frozen	2,844	PCR-MCA	BSI
Yanagihara et al. (61)	2010	Japan	UHL	Yes	Convenience	Adult	Fresh/Frozen	407	SeptiFast	SIRS
Zboromyrska et al. (62)	2016	Spain	TCC	Yes	Convenience	Adult	Fresh	92	GeneXpert	CRB
Ziegler et al. (63)	2016	Sweden	UHL	No	Consecutive	Adult	Fresh/Frozen	696	MST	Sepsis

BSI, bloodstream infection; CRB, catheter related bacteremia; IE, infective endocarditis; IHP, in-house PCR; pros enroll, prospective enrollment; MST, magicplex sepsis real-time test; MT-PCR, multiplexed tandem real-time PCR; PCR-MCA, PCR coupled with melting curve analysis; qPCR, quantitative PCR; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; TCC, tertiary care center (hospital); UHL, university hospital laboratory.

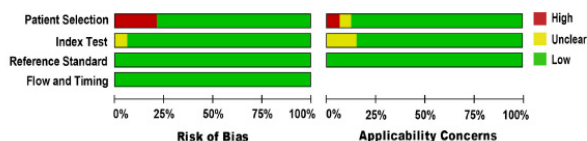


FIGURE 2 | Methodological quality and risk of bias assessment of the eligible studies.

7. Características y calidad de los estudios individuales incluidos en la RS de D'Onofrio et al., 2020

Table 1. Characteristics of Studies Evaluating the Impact of MDx on Patient Outcomes, Antimicrobial Therapy, or Cost

Author	Study Design	Diagnosis of Inclusion	Population	No. of Patients	Diagnostic Test	Study Location	Funding Source
Tafelski [20]	RCT	Suspected sepsis of abdominal or pulmonary origin	ICU patients	41 intervention 37 control	SeptiFast, Roche	Germany	Roche Deutschland GmbH
Bhat [21]	RCT	Sepsis	Neonates	183 intervention 185 control	Syndrome evaluation system	India	Council for Scientific and Industrial Research, New Millennium Indian Technological Leadership Initiative
Cambau [22]	Cluster-randomized interventional	Severe sepsis Septic shock Infective endocarditis	In-hospital patients	731 intervention 684 control	SeptiFast, Roche	France	French Ministry of Health
Lodes [25]	Prospective intervention	SIRS	ICU patients	104 intervention No control	SeptiFast, Roche	Germany	Not known
Manini [23]	Prospective, pre-/postintervention	Suspected sepsis	Hematological patients	137 intervention 138 control	SeptiFast, Roche	Italy	Roche Diagnostics
Bloos [42]	Prospective controlled observational	Severe sepsis Septic shock	ICU patients	142 prospective 63 control	SeptiFast, Roche	Germany, France	Roche Diagnostics
Wallet [43]	Prospective observational	Suspected BSI	ICU patients	72	SeptiFast, Roche	France	Roche Diagnostics provided materials
Bravo [26]	Prospective observational	Suspected BSI	Neutropenic and ICU patients	86 neutropenic 53 ICU	SeptiFast, Roche	Spain	Not known
Maubon [27]	Prospective observational	Suspected sepsis	Patients with solid or hematological malignancies	110	SeptiFast, Roche	France	Roche Diagnostics, academic grants, Brahms Diagnostics, Gilead sciences, Merck, Pfizer
Bloos [32]	Prospective observational	Suspected sepsis	ICU patients	245	VYOO, SIRS-Lab	Germany	Thuringian Ministry of Education; the Thuringian Foundation for Technology, Innovation, and Research; STIFT, the German Sepsis Society; SIRS-Lab GmbH supplied the VYOO Kits and personnel
Tran [28]	Prospective observational	Suspected sepsis	Trauma, emergency, and burn surgery patients	76	SeptiFast, Roche	US	Roche Diagnostics, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering
Vincent [34]	Prospective observational	Suspected/proven sepsis	ICU patients	529	PCR/ESI-MS	Belgium, France, Germany, UK, Switzerland, Poland	Ibis Biosciences, Abbott
O'Dwyer [40]	Prospective observational	Suspected/proven sepsis	ICU patients	439	PCR/ESI-MS	Belgium, France, Germany, UK, Switzerland, Poland	Ibis Biosciences, Abbott
Muñoz [38]	Prospective observational	Suspected invasive candidiasis	In-hospital	54	T2MR	Spain	European Regional Development Fund, T2 Biosystems
Muñoz [39]	Prospective observational	Candidemia	In-hospital	44	T2MR	Spain	European Regional Development Fund, T2 Biosystems
Dierkes [30]	Retrospective, pre/postintervention	Sepsis	In-hospital patients	77 post	SeptiFast, Roche	Germany	Not known
Álvarez [37]	Retrospective, pre/postintervention	Sepsis Severe sepsis Septic shock	ICU patients	48 post 54 pre	SeptiFast, Roche	Spain	Not known
Lehmann [29]	Retrospective	Suspected sepsis	ICU and emergency patients	436	SeptiFast, Roche	Germany, Spain, Italy	Supported in part by Roche Diagnostics
Tschiedel [24]	Retrospective	Systemic infection	Pediatric ICU patients	75	SeptiFast, Roche	Germany	Not known
Herne [31]	Retrospective	Proven sepsis Septic shock Severe infection	In-hospital patients	144	SeptiFast, Roche	Estonia	Not known
Bloos [33]	Retrospective	Candidemia	ICU patients	874	VYOO, SIRS Lab	Germany	Pfizer Pharma GmbH

Table 1. Continued

Author	Study Design	Diagnosis of Inclusion	Population	No. of Patients	Diagnostic Test	Study Location	Funding Source
Patch [35]	Retrospective	Candidemia	In-hospital	325 post 19 pre	T2MR	US	No specific funding, part of a supplement sponsored by T2 Biosystems
McCann [44]	Prospective observational	Suspicion of BSI	ED + ICU	918	PCR/ pyrosequencing	US	National Institute for Allergy and Infectious Diseases, NIH
Gebert [45]	Prospective observational	Suspected septicemia	In-hospital patients	69	Molysis + PCR, Molzym	Germany	German Ministry of Economy and Labour
Dryden [36]	Prospective observational	Clinical infection	In-hospital patients	246	ETGA Cognitor Minus, Momentum Bioscience	UK	No specific funding; Momentum Bioscience provided the Cognitor Minus kits for this study

Abbreviations: BSI, bloodstream infection; ED, emergency department; ICU, intensive care unit; MDx, molecular microbiological diagnostics; RCT, randomized controlled trial; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

Supplementary Table 2. Results of risk of bias assessment of included intervention studies

Study	Experimental	Comparator	Primary outcome	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Tafelski et al.	SeptiFast	Blood culture	Time to result	+	?	-	+	+	!
Baht et al.	SES	Blood Culture	Impact on therapeutic changes	+	+	-	+	+	!
Cambau et al.	SeptiFast	Blood Culture	Number of patients receiving appropriate treatment	+	+	+	+	+	+

- + Low risk
- ? Some concerns
- High risk

Study	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall
Lodes et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Mancini et al.	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Bloos et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Willet et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious
Bravo et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious
Maubon et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Bloos et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious
Tran et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious
Vincent et al.	NI	Moderate	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious
O'Dwyer et al.	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Serious	Serious
Muñoz et al.	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Muñoz et al.	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
McCann et al.	NI	Moderate	Low	Low	Serious	Serious	Moderate	Serious
Gebert et al.	NI	Serious	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Serious
Dryden et al.	NI	Low	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious

NI: no information

8. Características principales de los estudios individuales incluidos en Vardakas et al., 2015 que realizan test moleculares frente a cultivo

Autor/a y año del estudio	Test Molecular	Comparador	Población y país	Núm. pacientes PCR	Núm. pacientes cultivo	Unidad de medida reportada	Tiempo de PCR hasta tratamiento adecuado	Tiempo de cultivo hasta tratamiento adecuado
Bauer et al., 2010	PCR y PROA	Cultivo de sangre	Paciente hospitalizado/a <i>Staphylococcus aureus</i> , infecciones del torrente sanguíneo incluyendo SARM y SASM EE. UU.	82	74	días medios (equivalencia en horas)	SARM = 4,5 días (108 horas) SASM = 2 días (24 horas)	SARM = 10 días (240 horas) SASM = 3,6 días (86,4 horas)
Nguyen et al., 2010	PCR	Cultivo de sangre	Paciente hospitalizado/a Infecciones del torrente sanguíneo incluyendo SASM y SCN EE. UU.	94	65	días medios (equivalencia en horas)	1 día (24 horas) Todos/as los/las pacientes	3 días (72 horas) Todos/as los/las pacientes
Cattoir et al., 2011	PCR	Cultivo de sangre	Paciente hospitalizado/a Infecciones del torrente sanguíneo debidas a <i>Staphylococcus spp.</i> , incluyendo SASM y SARM SCN Francia	49	48	días medios	25 horas Todos/as los/las pacientes	26 horas Todos/as los/las pacientes
Frye et al., 2012	PCR	Cultivo de sangre	Paciente hospitalizado/a Infecciones del torrente sanguíneo debidas a <i>Staphylococcus spp.</i> , incluyendo SASM y SARM EE. UU.	110	134	días medios	SARM = 14,4 horas SASM = 35,1 horas	SARM = 10,7 horas SASM = 32,8 horas
Parta et al., 2010	PCR	Cultivo de sangre	Paciente hospitalizado/a Infecciones del torrente sanguíneo debidas a <i>Staphylococcus spp.</i> , incluyendo SASM y SARM EE. UU.	SARM = 8 SASM = 12	SARM = 50 SASM = 48	días medios	SARM = 1,1 horas SASM = 5,2 horas	SARM = 5,8 horas SASM = 49,8 horas

PROA: Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos; SCN: estafilococos coagulasa negativos.

9. Características de los estudios individuales incluidos en las RS sobre TB

Calidad de los estudios incluidos con datos sobre MTBDRplus v1 y v2: Lin *et al.*, 2022

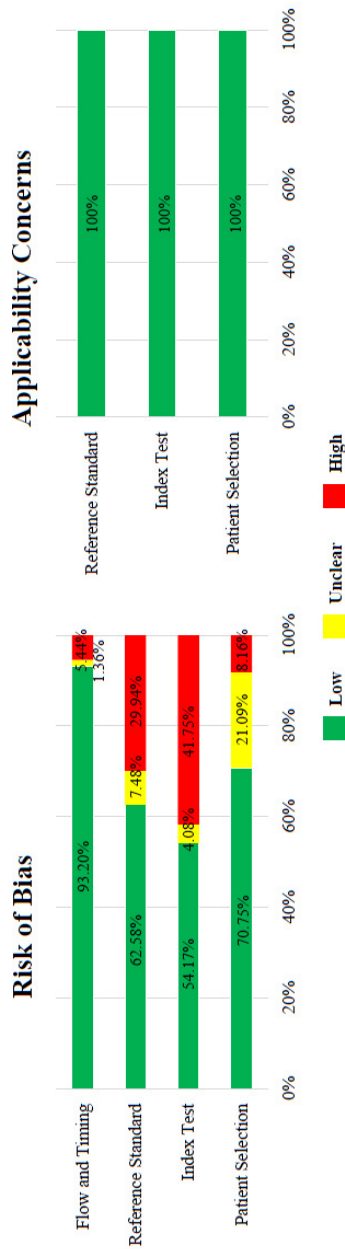


Fig. 1. Quality Assessment of the included studies. In Risk of Bias, 4 parts are evaluated. First, in Flow and Timing, 93.20% (137/147) of studies were considered low risk, 5.44% (8/147) high risk, and 1.36% (2/147) unclear risk. Second, in Reference Standard, 62.58% of studies (92/147) were low risk, 29.94% (44/147) high risk, and 7.48% (11/147) unclear risk. Third, in Index Test, 54.17% (84/147) of studies were low risk, 41.75% (57/147) high risk, and 4.08% (6/147) unclear risk. Last, in Patient Selection, 70.75% (104/147) of studies were low risk, 8.16% (12/147) high risk, and 21.09% (31/147) unclear risk.

Características y calidad de los estudios incluidos con datos sobre MTB-DRsl VER1 y VER2: Saderi *et al.*, 2022

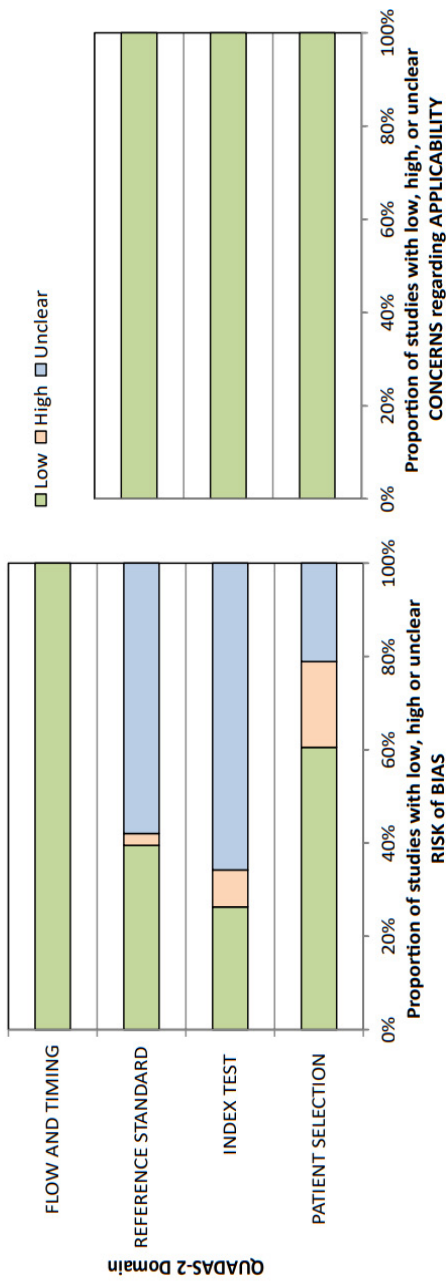
Table 1
Summary of the included studies.

First author	Title	Year	Country	Mono-/multi-centre study	Study period	Sample size, n
Penn-Nicholson A	Detection of isoniazid, fluoroquinolone, ethionamide, amikacin, kanamycin, and capreomycin resistance by the Xpert MTB/XDR assay: a cross-sectional multicentre diagnostic accuracy study	2022	India, Moldova, South Africa	Multicenter	Jul 2019–Mar 2020	611
Kardan-Yamchi J	Assessment of the GenoType MTBDRsl VER 2.0 compared to the phenotypic drug susceptibility testing and whole genome sequencing for the rapid detection of resistance to fluoroquinolone and second-line injectable drugs among rifampicin-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolates	2021	Iran	Monocenter		35
Bouzouita I	Performance of the GenoType MTBDRsl V 2.0 for detecting second-line drugs resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolates in Tunisia	2021	Tunisia	Monocenter	May 2015–Dec 2019	103
Cao Y	Xpert MTB/XDR: a 10-Colour Reflex Assay Suitable for Point-of-Care Settings To Detect Isoniazid, Fluoroquinolone, and Second-Line-Injectable-Drug Resistance Directly from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Positive Sputum	2021	US, Georgia, Moldova, Peru, Vietnam, Italy	Multicenter		314
Singh K	Direct detection of resistance to fluoroquinolones/SLIDs in sputum specimen by GenoType MTBDRsl v.2.0 assay A study from Eastern Uttar Pradesh, India	2021	India	Monocenter	Jan 2019–Dec 2019	225
Ejo M	Effectiveness of GenoType MTBDRsl in excluding TB drug resistance in a clinical trial	2021	Africa	Multicenter	Jul 2012–Jun 2015	413]
Chandak RJ	Evaluation of MTBDRsl for detecting resistance in <i>Mycobacterium tuberculosis</i> to second-line drugs	2019	India	Monocenter		205
Gao Y	Multi-centre evaluation of GenoType MTBDRsl line probe assay for rapid detection of pre-XDR and XDR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in China	2018	Province of China	Multicenter	2015–2017	353
Rufai SB	Association of <i>gyrA</i> and <i>rrs</i> gene mutations detected by MTBDRsl V1 on <i>Mycobacterium tuberculosis</i> strains of diverse genetic background from India	2018	India	Monocenter		359
Jian J	Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> on isolates from Beijing, China	2018	China	Monocenter	2015–2016	96
Yadav R	Diagnostic accuracy of GenoType(Å*) MTBDRsl VER 2.0 in detecting second-line drug resistance to <i>M. tuberculosis</i>	2018	India	Monocenter		415
Zeng X	Performance of the MTBDRsl Line probe assay for rapid detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs and ethambutol in China	2017	China	Monocenter		162
Ennassiri W	Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Morocco	2017	Morocco	Monocenter	2015	155
Lee YS	Performance of the GenoType MTBDRsl assay for the detection second-line anti-tuberculosis drug resistance	2017	South Korea	Monocenter	Dec 2011–Feb 2017	107
Gardee Y	Evaluation of the GenoType MTBDRsl Version 2.0 Assay for Second-Line Drug Resistance Detection of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Isolates in South Africa	2017	South Africa	Monocenter	2012–2014	268
Maningi NE	Comparison of line probe assay to BACTEC MGIT 960 system for susceptibility testing of first and second-line anti-tuberculosis drugs in a referral laboratory in South Africa	2017	South Africa	Monocenter	Jan 2014–Jun 2014	97
Tekin K	Evaluation of the BACTEC MGIT 960 SL DST Kit and the GenoType MTBDRsl Test for Detecting Extensively Drug-resistant Tuberculosis Cases	2017	Turkey	Monocenter		46
Bang D	Performance of the GenoType MTBDRplus assay (v2.0) and a new extended GenoType MTBDRsl assay (v2.0) for the molecular detection of multi- and extensively drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> on isolates primarily from Lithuania	2016	Lithuania, Denmark	Multicenter	2009–2010	43
Tomasicchio M	The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates	2016	South Africa	Multicenter		234

Table 1 (Continued)

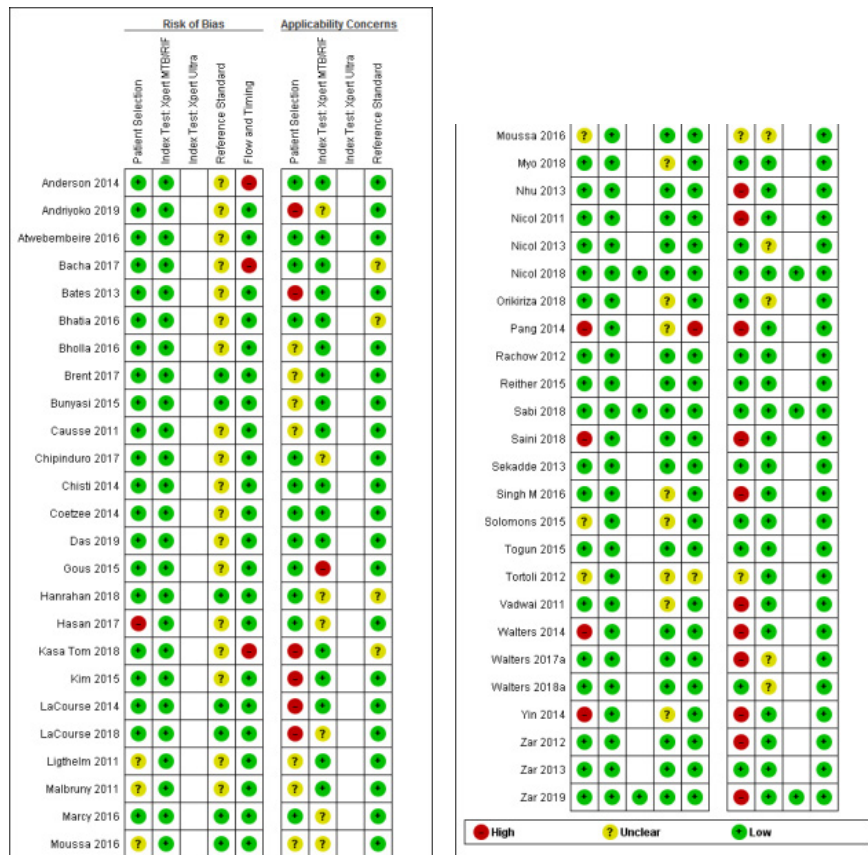
First author	Title	Year	Country	Mono-/multi-centre study	Study period	Sample size, n
Brossier F	Performance of the New Version (v2.0) of the GenoType MTBDRsl Test for Detection of Resistance to Second-Line Drugs in Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Complex Strains	2016	France	Monocenter	2005–2015	127
Lu W	Evaluation of MTBDRplus and MTBDRsl in Detecting Drug-Resistant Tuberculosis in a Chinese Population	2016	China	Monocenter	May 2008–Dec 2008	99
Jeong HY	Evaluation of the GenoTypeA® MTBDRsl assay in Korean patients with MDR or XDR tuberculosis	2016	Korea	Monocenter	Apr 2008–Jun 2008	40
Tagliani E	Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoType MTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: a Multicenter Study	2015	Italy, Sweden, Germany, Moldova	Multicenter	2009–2013	459
Catanzaro A	Performance Comparison of Three Rapid Tests for the Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis	2015	India, Moldova, South Africa	Multicenter		914
Simons SO	Molecular drug susceptibility testing in the Netherlands: performance of the MTBDRplus and MTBDRsl assays	2015	Netherlands	Monocenter	2007–2012	2649
Tukvadze N	Performance of the MTBDRsl assay in Georgia	2014	Georgia (USA)	Monocenter	Nov 2011–Apr 2012	138
Jin J	Underestimation of the resistance of Mycobacterium tuberculosis to second-line drugs by the new GenoType MTBDRsl test	2013	China	Monocenter	2006–2009	261
Kontsevyaya I	Diagnostic accuracy of the genotype MTBDRsl assay for rapid diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in HIV-coinfected patients	2013	Russian	Monocenter	2008–2010	90
Singh AK	Rapid detection of drug resistance and mutational patterns of extensively drug-resistant strains by a novel GenoTypeA® MTBDRsl assay	2013	India	Monocenter	Jan 2011–Aug 2012	17
Lopez-Roa P	Susceptibility testing to second-line drugs and ethambutol by GenoType MTBDRsl and Bactec MGIT 960 comparing with agar proportion method	2012	Spain	Monocenter	1992–2010	26
Lacoma A	GenoType MTBDRsl for molecular detection of second-line-drug and ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples	2012	Spain	Monocenter		88
Barnard M	Genotype MTBDRsl line probe assay shortens time to diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in a high-throughput diagnostic laboratory	2012	South Africa	Monocenter	Mar 2010–Sep 2011	516
Miotto P	GenoType MTBDRsl performance on clinical samples with diverse genetic background	2012	Italy	Monocenter		234
Said HM	Evaluation of the GenoTypeA® MTBDRsl assay for susceptibility testing of second-line anti-tuberculosis drugs	2012	South Africa	Monocenter		336
Zivanovic I	Detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Serbia by the genotype MTBDRsl assay	2012	Serbia	Monocenter	2011	19
Huang WL	Performance assessment of the GenoType MTBDRsl test and DNA sequencing for detection of second-line and ethambutol drug resistance among patients infected with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis	2011	Taiwan	Monocenter	Jan 2008–Feb 2009	234
Kiet VS	Evaluation of the MTBDRsl test for detection of second-line-drug resistance in Mycobacterium tuberculosis	2010	Vietnam	Monocenter	Jan 2005–Jul 2006	62
Hillemann D	Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens	2009	Germany	Monocenter		170

Figure S1. QUADAS-2 Quality assessment of included studies



Calidad de los estudios con datos sobre Xpert en pediatría: Kay *et al.*, 2020; Kay *et al.*, 2022

Kay *et al.*, 2020

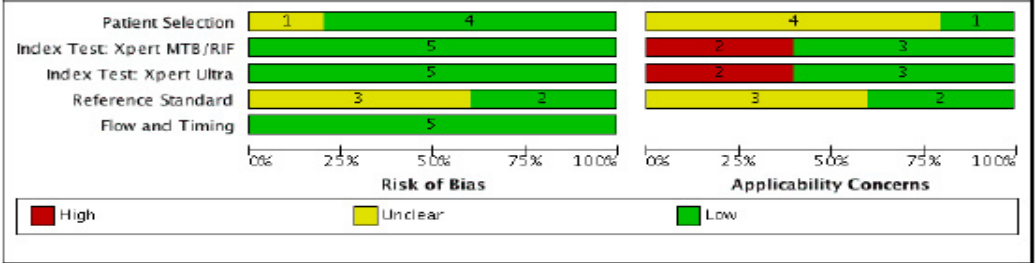


	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Barcellini 2019	+	+	+	+	+	+	+
Jaganath 2021	+	+	+	+	+	+	+
Kabir 2020	+	+	?	+	●	?	?
Liu 2021	+	+	+	●	+	+	?
NCT04121026	+	+	+	+	+	+	+
NCT04203628	+	+	+	+	+	?	+
NCT04240990	+	+	+	+	+	+	?
NCT04899076	+	+	+	+	+	?	+
Nicol 2018	+	+	+	+	+	+	+
Pargi 2021	?	+	+	+	●	+	?
Sabi 2018	+	+	+	+	+	+	+
Ssengooba 2020	+	+	+	+	+	+	+
Sun 2020	+	+	+	+	?	+	?
Zar 2019	+	+	+	+	●	+	+

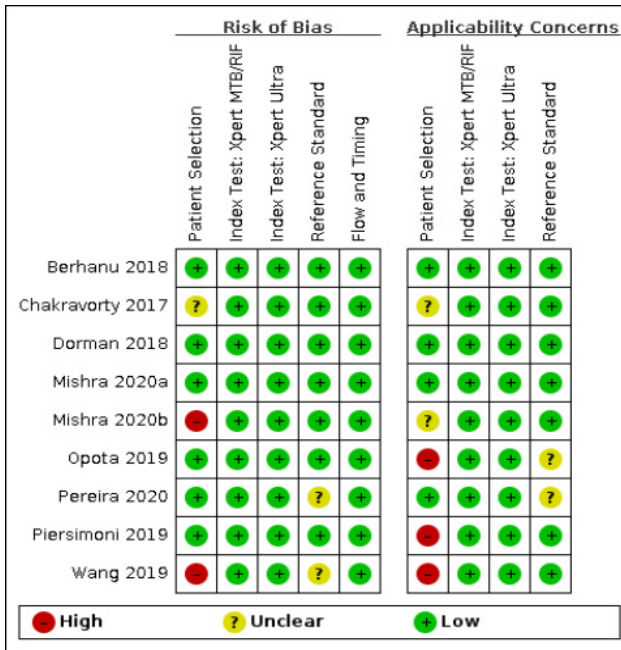
● High	? Unclear	+ Low
--------	-----------	-------

Calidad de los estudios sobre Xpert en personas adultas y TB extrapulmonar: Kholi *et al.*, 2021

Figure 5. Risk of bias and applicability concerns graph for rifampicin resistance detection in comparative studies of Xpert Ultra and Xpert MTB/RIF: review authors' judgements about each domain presented as percentages across included studies.



Calidad de los estudios sobre Xpert en personas adultas y TB pulmonar: Zifodya *et al.*, 2021



Calidad de los estudios con datos sobre Xpert en personas adultas y resistencia extrema: Pillay *et al.*, 2022

Figure 5. Xpert MTB/XDR for detection of resistance to Isoniazid. Risk of bias and applicability concerns summary: review authors' judgements about each domain for each included study. Risk of bias and applicability concerns were the same for Xpert MTB/XDR for detection of resistance to fluoroquinolone and amikacin.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Omar 2020 China	?	+	+	+	+	+	+
Omar 2020 South Africa	?	+	+	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 India (Mumbai)	+	+	+	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 India (New Delhi)	+	+	+	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 Moldova	+	+	+	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 South Africa	+	+	+	+	+	+	+

● High
 ? Unclear
 + Low

Figure 6. Xpert MTB/XDR for detection of resistance to ethionamide. Risk of bias and applicability concerns summary: review authors' judgements about each domain for each included study.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Omar 2020 China	?	+	●	+	+	+	+
Omar 2020 South Africa	?	+	●	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 India (Mumbai)	+	+	●	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 India (New Delhi)	+	+	●	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 Moldova	+	+	●	+	+	+	+
Penn-Nicholson 2021 South Africa	+	+	●	+	+	+	+

● High
 ? Unclear
 + Low

Calidad de los estudios con datos sobre Xpert MTB/RIF en desenlaces clínicos en pacientes adultos/as: Haraka *et al.*, 2021

⊕

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Baseline characteristics similar (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Protection against contamination (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Agizew 2019a	+	?	+	-	+	?	+	+	+
Calligaro 2015	+	+	+	-	+	?	?	+	+
Churchyard 2015	+	+	?	-	+	+	+	+	+
Cox 2014	+	?	+	-	?	?	?	?	+
Di Tanna 2019									
Durovni 2014	+	?	+	-	+	+	?	+	+
Mupfumi 2014	+	+	+	-	+	?	+	+	+
Ngwira 2019	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Schmidt 2017	-	-	-	-	+	?	+	+	-
Theron 2014a	+	+	+	-	+	?	+	+	+
Van den Handel 2015	-	-	-	-	+	?	?	+	-
van Kampen 2015	-	-	?	-	-	?	+	+	-
Yoon 2012	-	-	+	-	+	?	-	+	-

Anexo VIII.6. Perfiles de evidencia GRADE para cada indicación

1. Precisión diagnóstica para *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina (Ren et al., 2023)

Sensibilidad	0,93 (IC 95 % de 0,90 a 0,96)
Especificidad	0,98 (IC 95 % de 0,93 a 1,00)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia						Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba	
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %			
Verdaderos positivos	16 estudios 1214 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	No seria 1 (1 a 2)	Fuerte sospecha ^a 7 (4 a 10)	19 (18 a 19)	93 (90 a 96)	140 (135 a 144)	⊕⊕⊕ Moderada ^a			
Falsos negativos													
Verdaderos negativos	16 estudios 1214 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	No seria 20 (0 a 69)	Fuerte sospecha ^a 18 (0 a 63)	960 (911 a 980)	882 (837 a 900)	833 (791 a 850)	⊕⊕⊕ Baja ^a			
Falsos positivos													

Explicaciones

- El funnel plot de Deeks indicó asimetría significativa.
- Valores I > 75 % indicaron alta heterogeneidad.

2. Precisión diagnóstica para detección de EPC (Saliba *et al.*, 2020)

Sensibilidad	0,95 (IC 95 % de 0,90 a 0,99)
Especificidad	0,99 (IC 95 % de 0,96 a 1,00)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	16 estudios 11 000 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	19 (18 a 20)	95 (90 a 99)	143 (135 a 148)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos negativos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	1 (0 a 2)	5 (1 a 10)	7 (2 a 15)	
Verdaderos negativos	16 estudios 11 000 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	974 (946 a 980)	895 (868 a 900)	845 (820 a 850)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos positivos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	6 (0 a 34)	5 (0 a 32)	5 (0 a 30)	

Explicaciones

a. Heterogeneidad: I² para sensibilidad: 90,64 %; I² para especificidad: 98,30 %.

3. Precisión diagnóstica para detección de SASM en muestras de tracto respiratorio bajo en neumonía (Chen *et al.*, 2021)

Sensibilidad	0,91 (IC 95 % de 0,89 a 0,94)
Especificidad	0,94 (IC 95 % de 0,94 a 0,95)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	22 estudios 4630 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	18 (18 a 19)	91 (89 a 94)	137 (134 a 141)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos negativos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	no	2 (1 a 2)	9 (6 a 11)	13 (9 a 16)	
Verdaderos negativos	22 estudios 4630 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	no	921 (921 a 931)	846 (846 a 855)	799 (799 a 808)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos positivos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	no	59 (49 a 59)	54 (45 a 54)	51 (42 a 51)	

Explicaciones

a. Heterogeneidad: I² para sensibilidad: 82,5 %; I² para especificidad: 87,6 %.

4. Precisión diagnóstica para detección de SARM en muestras de tracto respiratorio bajo en neumonía (Chen *et al.*, 2021)

Sensibilidad	0,75 (IC 95 % de 0,69 a 0,80)
Especificidad	0,88 (IC 95 % de 0,86 a 0,89)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	10 estudios 2996 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	No seria	No	15 (14 a 16)	75 (69 a 80)	112 (104 a 120)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Falsos negativos			No serio	Seria ^a	No seria	No	5 (4 a 6)	25 (20 a 31)	38 (30 a 46)		
Verdaderos negativos	10 estudios 2996 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	No seria	No	862 (843 a 872)	792 (774 a 801)	748 (731 a 757)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	
Falsos positivos			No serio	Seria ^a	No seria	No	118 (108 a 137)	108 (99 a 126)	102 (93 a 119)		

Explicaciones

a. Heterogeneidad: I² para sensibilidad: 94,4 %; I² para especificidad: 86,9 %.

5. Precisión diagnóstica para detección de SASM en BJI (Chen et al., 2022)

Sensibilidad	0,89 (IC 95 % de 0,84 a 0,93)
Especificidad	0,99 (IC 95 % de 0,97 a 0,99)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	11 estudios 1047 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	18 (17 a 19)	89 (84 a 93)	134 (126 a 140)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos negativos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	2 (1 a 3)	11 (7 a 16)	16 (10 a 24)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Verdaderos negativos	11 estudios 1047 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	970 (951 a 970)	891 (873 a 891)	842 (825 a 842)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos positivos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	10 (10 a 29)	9 (9 a 27)	8 (8 a 25)	⊕⊕⊕⊕ Moderada

Explicaciones

a. Heterogeneidad.

6. Precisión diagnóstica para detección de SARM en BJI (Chen et al., 2022)

Sensibilidad	0,81 (IC 95 % de 0,67 a 0,91)
Especificidad	1,00 (IC 95 % de 0,98 a 1,00)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	7 estudios 727 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria		No seria	No	16 (13 a 18)	81 (67 a 91)	122 (101 a 137)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos negativos				Seria ^a				4 (2 a 7)	19 (9 a 33)	28 (13 a 49)	
Verdaderos negativos	7 estudios 727 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria		No seria	No	980 (970 a 980)	900 (891 a 900)	850 (842 a 850)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos positivos				Seria ^a				0 (0 a 10)	0 (0 a 9)	0 (0 a 8)	

Explicaciones

a. Heterogeneidad.

7. Precisión diagnóstica de NAAT para detección de ERV (vanA/vanB) en cualquier tipo de muestra (Zhuo Lei Li et al., 2021)

Sensibilidad	0,96 (IC 95 % de 0,93 a 0,98)
Especificidad	0,90 (IC 95 % de 0,88 a 0,91)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/las			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	6 estudios 1563 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria				19 (19 a 20)	96 (93 a 98)	144 (140 a 147)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos negativos			No serio	Seria ^a	No seria	No	1 (0 a 1)	4 (2 a 7)	6 (3 a 10)		
Verdaderos negativos	6 estudios 1563 pacientes	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria				882 (862 a 892)	810 (792 a 819)	765 (748 a 774)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos positivos			No serio	Seria ^a	No seria	No	98 (88 a 118)	90 (81 a 108)	85 (76 a 102)		

Explicaciones

a. Heterogeneidad.

8. Precisión diagnóstica de NAAT para detección de SASM en infección sanguínea en pediatría (Chen *et al.*, 2021)

Sensibilidad	0,89 (IC 95 % de 0,76 a 0,96)
Especificidad	0,98 (IC 95 % de 0,97 a 0,98)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	6 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria				18 (15 a 19)	88 (76 a 96)	134 (114 a 144)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos negativos			Seria ^a	No seria	No	2 (1 a 5)	11 (4 a 24)	16 (6 a 36)			
Verdaderos negativos	6 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria				960 (951 a 960)	882 (873 a 882)	833 (825 a 833)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Falsos positivos			Seria ^a	No seria	No	20 (20 a 29)	18 (18 a 27)	17 (17 a 25)			

^a En la curva HSROC el error estándar de AUC es 0,15; y el valor Q del EE es de 0,16, lo que indica heterogeneidad entre estudios.

9. Precisión diagnóstica de NAAT para detección de SASM en infección sanguínea en población adulta (Chen *et al.*, 2021)

Sensibilidad	0,76 (IC 95 % de 0,69 a 0,82)
Especificidad	0,98 (IC 95 % de 0,98 a 0,99)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	24 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	15 (14 a 16)	76 (69 a 82)	114 (104 a 123)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos negativos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	5 (4 a 6)	24 (18 a 31)	36 (27 a 46)	
Verdaderos negativos	24 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	960 (960 a 970)	882 (882 a 891)	833 (833 a 842)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos positivos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	20 (10 a 20)	18 (9 a 18)	17 (8 a 17)	

Explicaciones

a. Heterogeneidad.

10. Precisión diagnóstica de NAAT para detección de SARM en infección sanguínea en población adulta (Chen *et al.*, 2021)

Sensibilidad	0,83 (IC 95 % de 0,59 a 0,96)
Especificidad	0,99 (IC 95 % de 0,98 a 1,00)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %	
Verdaderos positivos	3 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria				17 (12 a 19)	83 (59 a 96)	124 (89 a 144)	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos				Seria ^a	Seria ^b	No	3 (1 a 8)	17 (4 a 41)	26 (6 a 61)		
Verdaderos negativos	3 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria				970 (960 a 980)	891 (882 a 900)	842 (833 a 850)	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos				Seria ^a	Seria ^b	No	10 (0 a 20)	9 (0 a 18)	8 (0 a 17)		

Explicaciones

- Posible heterogeneidad.
- Pocos datos e intervalos amplios.

11. Precisión diagnóstica de LPA para detección de RAM en TB

1. MTBDRplus V1 y V2: resistencia a RIF

Sensibilidad	0,96
Especificidad	0,99

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia						Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %		
Verdaderos positivos	91 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	Seria ^a	No seria	Fuerte sospecha ^b	No serio	19	96	144	⊕⊕○○ Baja	
Falsos negativos			No serio	Seria ^a	No seria	Fuerte sospecha ^b	No serio	1	4	6		
Verdaderos negativos	91 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	Seria ^a	No seria	Fuerte sospecha ^b	No serio	970	891	842	⊕⊕○○ Baja	
Falsos positivos			No serio	Seria ^a	No seria	Fuerte sospecha ^b	No serio	10	9	8		

Explicaciones

- a. Posible heterogeneidad.
- b. Fuerte sospecha de sesgo de publicación.

2. MTBDRplus V1 y V2: XDR-TB

Sensibilidad	0,75
Especificidad	0,93

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia						Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %		
Verdaderos positivos	1 estudio	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria		Seria ^b	No	15	75	112	⊕⊕○○ Baja	
Falsos negativos								5	25	38		
Verdaderos negativos	1 estudio	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria		Seria ^b	No	911	837	791	⊕⊕○○ Baja	
Falsos positivos								69	63	59		

Explicaciones

- Posible heterogeneidad.
- Solo un estudio con pocos datos/números.

3. MTBDRsl V2: XDR-TB

Sensibilidad	0,85 (IC 95 % de 0,72 a 0,94)
Especificidad	0,98 (IC 95 % de 0,97 a 0,99)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia						Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %		
Verdaderos positivos	9 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	serious ^a	No seria	No	17 (14 a 19)	85 (72 a 94)	128 (108 a 141)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^a	
Falsos negativos			No serio	No seria	serious ^a	No seria	No	3 (1 a 6)	15 (6 a 28)	22 (9 a 42)		
Verdaderos negativos	9 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	serious ^a	No seria	No	960 (951 a 970)	882 (873 a 891)	833 (825 a 842)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ^a	
Falsos positivos			No serio	No seria	serious ^a	No seria	No	20 (10 a 29)	18 (9 a 27)	17 (8 a 25)		

Explicaciones

- a. Posible heterogeneidad.

4. MTBDRsl V1: XDR-TB

Sensibilidad	0,75 (IC 95 % de 0,56 a 0,90)
Especificidad	0,99 (IC 95 % de 0,99 a 1,00)

Prevalencias	2 %	10 %	15 %
--------------	-----	------	------

Resultado	N.º de estudios (N.º de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia						Efecto por 1000 pacientes evaluados/as			Precisión de la prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest del 2 %	Probabilidad pretest del 10 %	Probabilidad pretest del 15 %		
Verdaderos positivos	9 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	15 (11 a 18)	75 (56 a 90)	112 (84 a 135)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
Falsos negativos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	5 (2 a 9)	25 (10 a 44)	38 (15 a 66)		
Verdaderos negativos	9 estudios	transversal (estudio de precisión de tipo cohorte)	No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	970 (970 a 980)	891 (891 a 900)	842 (842 a 850)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	
Falsos positivos			No serio	No seria	Seria ^a	No seria	No	10 (0 a 10)	9 (0 a 9)	8 (0 a 8)		

Explicaciones

- a. Posible heterogeneidad.

12. Precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra para resistencia a RIF en niños/as con TB pulmonar

1. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/RIF para detección de resistencia a la RIF en niños/as

Pooled sensitivity: 0.90 (95% CI 0.68 to 0.98) | **Pooled specificity:** 0.98 (95% CI 0.88 to 0.99)

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)			Prevalence 15%	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 2%	Prevalence 10%	Prevalence 15%			
True-positives	18 (14 to 20)	90 (68 to 98)	135 (102 to 147)	20 (6)	⊕⊕⊕⊕	
False-negatives	2 (0 to 6)	10 (2 to 32)	15 (3 to 48)		LOW ^a	
True-negatives	960 (862 to 970)	882 (792 to 891)	833 (748 to 842)	203 (6)	⊕⊕⊕⊕	
False-positives	20 (10 to 118)	18 (9 to 108)	17 (8 to 102)		MODERATE ^{b,c}	

CI: confidence interval.

Prevalence levels were suggested by the WHO Global Tuberculosis Programme.

^aThe number of children with rifampicin resistance contributing to this analysis for observed sensitivity was low. We thought the 95% CI around false-negatives and true-positives would likely lead to different decisions, depending on which confidence limits are assumed. We downgraded two levels for imprecision.

^bFor individual studies, specificity estimates ranged from 67% in Saini 2018 to 100%. For most studies, specificity was \geq 97%. We did not downgrade for inconsistency.

^cWe thought the 95% CI around false-positives and true-negatives would likely lead to different decisions, depending on which confidence limits are assumed. We downgraded one level for imprecision.

2. Resumen de hallazgos de Xpert Ultra para detección de resistencia a la RIF en niños/as

Limitations: the findings are based on 3 studies. Each study included only 1 participant with rifampicin resistance

Specimen	Effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI) ^b			Certainty of the evidence (GRADE)
				Prevalence 2%	Prevalence 10%	Prevalence 15%	
All specimens	Sensitivity range 100% to 100%	3 (3)	True positive	20 to 20	100 to 100	150 to 150	⊕⊕⊕⊕
			False negative	0 to 0	0 to 0	0 to 0	Very low ^{c,d,e}
	Specificity range 97% to 100%	128 (3)	True negative	951 to 980	873 to 900	825 to 850	⊕⊕⊕⊕
			False positive	0 to 29	0 to 27	0 to 25	Low ^{c,d}

^bPrevalence levels were suggested by the WHO Global Tuberculosis Programme.

^cDowngraded one level for risk of bias because in one study the manner of participant selection was unclear, and in another, not all participants were included in the analysis.

^dDowngraded one level for indirectness because the three included studies took place in China, Italy, and South Africa, and applicability to other settings is uncertain.

^eDowngraded two levels for imprecision because only three participants with rifampicin resistance contributed to this analysis for the observed sensitivity.

3. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en detección de resistencia a RIF en TB extrapulmonar (Kholi *et al.*, 2021)

Xpert Ultra pooled sensitivity (95% CrI): 100.0% (95.1 to 100.0); pooled specificity (95% CrI): 100.0% (99.0 to 100.0)

Xpert MTB/RIF pooled sensitivity (95% CrI): 96.5% (91.9 to 98.8); pooled specificity (95% CrI): 99.1% (98.0 to 99.7)

Xpert Ultra result	1000 people tested for rifampicin resistance using Xpert Ultra (95% CrI)			Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence of 2%	Prevalence of 10%	Prevalence of 15%		
True-positives (patients correctly classified as rifampicin resistant)	20 (19 to 20)	100 (95 to 100)	150 (143 to 150)	24 (4)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}
False-negatives (patients incorrectly classified as rifampicin susceptible)	0 (0 to 1)	0 (0 to 5)	0 (0 to 7)		
True-negatives (patients correctly classified as rifampicin susceptible)	980 (979 to 980)	900 (899 to 900)	850 (849 to 850)	105 (4)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a
False-positives (patients incorrectly classified as rifampicin resistant)	0 (0 to 1)	0 (0 to 1)	0 (0 to 1)		
Xpert MTB/RIF result	1000 people tested for rifampicin resistance using Xpert MTB/RIF (95% CrI)			Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence of 2%	Prevalence of 10%	Prevalence of 15%		
True-positives (patients correctly classified as rifampicin resistant)	19 (18 to 20)	97 (92 to 99)	145 (138 to 148)	148 (19)	⊕⊕⊕⊕ High
False-negatives (patients incorrectly classified as rifampicin susceptible)	1 (0 to 2)	3 (1 to 8)	5 (2 to 12)		
True-negatives (patients correctly classified as rifampicin susceptible)	971 (960 to 977)	892 (882 to 897)	842 (833 to 847)	822 (19)	⊕⊕⊕⊕ High
False-positives (patients incorrectly classified as rifampicin resistant)	9 (3 to 20)	8 (3 to 18)	8 (3 to 17)		

Abbreviations: CrI: credible interval; TB: tuberculosis.

We included plausible prevalence estimates for the target condition suggested by the WHO. For Xpert Ultra, the median prevalence of rifampicin resistance in the included studies was 19.2%. For Xpert MTB/RIF, the median prevalence of rifampicin resistance in the included studies was 11.9%.

^aAll these studies were conducted in China (high TB-burden country). Applicability to other settings comes with some uncertainty and therefore we downgraded one level for indirectness.

^bThere was a low number of participants contributing to this analysis for the observed sensitivity. We downgraded one level for imprecision.

GRADE certainty of the evidence

High: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

4. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en detección de resistencia a RIF en TB pulmonar (Zhifodya *et al.*, 2021)

Xpert Ultra sensitivity 94.9% (88.9 to 97.9) and specificity 99.1% (97.7 to 99.8)

Xpert MTB/RIF sensitivity 95.3% (90.0 to 98.1) and specificity 98.8% (97.2 to 99.6)

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CrI)**						Number of participants*** (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 2%		Prevalence 10%		Prevalence 15%			
	Xpert Ultra	Xpert MTB/RIF	Xpert Ultra	Xpert MTB/RIF	Xpert Ultra	Xpert MTB/RIF		
True positives (TP)	19 (18 to 20)	19 (18 to 20)	95 (89 to 98)	95 (90 to 98)	142 (133 to 147)	143 (135 to 147)	238 (5)	⊕⊕⊕⊕⊕ High
	0 fewer TP in Xpert Ultra		0 fewer TP in Xpert Ultra		1 fewer TP in Xpert Ultra			
False negatives (FN)	1 (0 to 2)	1 (0 to 2)	5 (2 to 11)	5 (2 to 10)	8 (3 to 18)	7 (3 to 15)		
	0 fewer FN in Xpert Ultra		0 fewer FN in Xpert Ultra		1 more FN in Xpert Ultra			
True negatives (TN)	971 (957 to 977)	968 (953 to 976)	892 (879 to 897)	889 (875 to 896)	842 (830 to 847)	840 (826 to 847)	692 (5)	⊕⊕⊕⊕⊕ High
	3 more TN in Xpert Ultra		3 more TN in Xpert Ultra		2 more TN in Xpert Ultra			
False positive (FP)	9 (3 to 23)	12 (4 to 27)	8 (3 to 21)	11 (4 to 25)	8 (3 to 20)	10 (3 to 24)		
	3 fewer FP in Xpert Ultra		3 fewer FP in Xpert Ultra		2 fewer FP in Xpert Ultra			

Abbreviations: CrI: credible interval

*The results presented in this table should not be interpreted in isolation from results of the individual included studies contributing to each summary test accuracy measure.

**Prevalence estimates were suggested by the World Health Organization Global Tuberculosis Programme. The median prevalence of rifampicin resistance in the included studies was 23.6% (range 1.9% to 31.8%). Credible limits were estimated based on those around the point estimates for pooled sensitivity and specificity.

***Xpert Ultra included 921 participants, and Xpert MTB/RIF included 930 participants, mainly owing to indeterminate results with Xpert Ultra.

5. Resumen de hallazgos de impacto de Xpert MTB/RIF sobre los desenlaces de TB pulmonar (Haraka *et al.*)

Summary of findings 1. Impact of Xpert MTB/RIF compared to smear microscopy

Impact of Xpert MTB/RIF compared to smear microscopy						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with smear microscopy	Risk with Xpert MTB/RIF				
All-cause mortality among participants	5.9%	5.3% (4.4 to 6.2)	RR 0.89 (0.75 to 1.05)	9932 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	Xpert MTB/RIF compared to smear microscopy probably does not increase mortality. We are uncertain whether there is a reduction in mortality or not with Xpert MTB/RIF.
All-cause mortality at 6 months (subgroup)	5.3%	5.2% (4.1 to 6.5)	RR 0.98 (0.78 to 1.22)	8143 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	It is uncertain whether there is an effect of Xpert MTB/RIF compared with smear microscopy on mortality at 6 months.
All-cause mortality in people who were HIV-positive (subgroup)	8.3%	6.8% (5.7 to 8.0)	OR 0.80 (0.67 to 0.96)	5855 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	Xpert MTB/RIF probably reduces mortality compared to smear microscopy in people who are HIV-positive.
Successful treatment outcome in participants treated for tuberculosis	70%	72% (69 to 75)	OR 1.10 (0.95 to 1.26)	4802 (3 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Moderate ^a	There are probably no fewer participants with a successful treatment outcome for Xpert MTB/RIF. We are uncertain if there is no effect or a modest increase.
Proportion of participants who were treated for tuberculosis	20%	22% (19.6 to 24.6)	RR 1.10 (0.98 to 1.23)	8793 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	There are probably no fewer patients started on treatment with Xpert MTB/RIF. It is uncertain if there is no effect or a modest increase.
Pre-treatment loss to follow-up in participants with bacteriological confirmation	14%	8.3% (5.7 to 11.9)	RR 0.59 (0.41 to 0.85)	1217 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	There are probably fewer patients lost after the test and before treatment is started with Xpert MTB/RIF than with smear microscopy.
Treated participants with bacteriological confirmation of tuberculosis	50%	72% (65 to 81)	RR 1.44 (1.29 to 1.61)	2068 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	Of the participants started on TB treatment, probably more had a bacterial confirmation of TB with Xpert MTB/RIF than with smear microscopy.

*The risk in the Xpert MTB/RIF group is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention. The risk in the smear microscopy group was calculated from the total number of events and number of participants in the smear microscopy arms of the studies included in each analysis.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; OR: odds ratio; RCT: randomized controlled trial

^aDowngraded by 1 for imprecision

6. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/XDR para resistencia a INH

Limitations: Although the population is adults with pulmonary tuberculosis irrespective of rifampicin resistance, we note that most participants had rifampicin resistance Xpert MTB/XDR sensitivity 93.2% (88.1 to 96.2) and specificity 98.0% (90.8 to 99.6)

Test result	Number of results per 1000 people tested (95% CI)			Nº of participants (studies, study cohorts)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 1%	Prevalence 5%	Prevalence 10%		
True positives people with fluoroquinolone resistance	9 (9 to 10)	47 (44 to 48)	93 (88 to 96)	381 (2 studies reporting on 6 study cohorts)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}
False negatives people incorrectly classified as not having fluoroquinolone resistance	1 (0 to 1)	3 (2 to 6)	7 (4 to 12)		
True negatives people without fluoroquinolone resistance	970 (899 to 986)	931 (863 to 946)	882 (817 to 896)	640 (2 studies reporting on 6 study cohorts)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{a,c}
False positives people incorrectly classified as having fluoroquinolone resistance	20 (4 to 91)	19 (4 to 87)	18 (4 to 83)		

Abbreviations: CI: confidence interval; N: number.

Prevalence values in the table were suggested by the World Health Organization Global Tuberculosis Programme. The median prevalence of fluoroquinolone resistance in the six study cohorts was 33.7%, interquartile range, 25.2% to 48.2%.

^aAll study cohorts were conducted in high multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis burden countries. The median prevalence of fluoroquinolone resistance in the study cohorts was higher than the three prevalences listed in the GRADE table. Applicability to settings with lower prevalence of fluoroquinolone resistance comes with some uncertainty. Although the population for this question is 'irrespective of rifampicin resistance', we note that most participants had known rifampicin resistance. We did not downgrade for indirectness. This was a judgement.

^bSensitivity estimates ranged from 83% (New Delhi) to 98% (Mumbai). Except for New Delhi, sensitivity was $\geq 91\%$. Regarding the low sensitivity estimate in New Delhi, heteroresistance and rare mutations at this site may in part explain the low sensitivity. We did not downgrade for inconsistency.

^cSpecificity estimates were inconsistent: 84% (Mumbai), 91% (New Delhi), and $\geq 96\%$ for other study cohorts. We could not explain the heterogeneity in specificity estimates. We downgraded one level inconsistency.

7. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/XDR para resistencia a FQ

Limitations: Although the population is adults with pulmonary tuberculosis irrespective of rifampicin resistance, we note that most participants had rifampicin resistance Xpert MTB/XDR sensitivity 93.2% (88.1 to 96.2) and specificity 98.0% (90.8 to 99.6)

Test result	Number of results per 1000 people tested (95% CI)			No of participants (studies, study cohorts)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 1%	Prevalence 5%	Prevalence 10%		
True positives people with fluoroquinolone resistance	9 (9 to 10)	47 (44 to 48)	93 (88 to 96)	381 (2 studies reporting on 6 study cohorts)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}
False negatives people incorrectly classified as not having fluoroquinolone resistance	1 (0 to 1)	3 (2 to 6)	7 (4 to 12)		
True negatives people without fluoroquinolone resistance	970 (899 to 986)	931 (863 to 946)	882 (817 to 896)	640 (2 studies reporting on 6 study cohorts)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{a,c}
False positives people incorrectly classified as having fluoroquinolone resistance	20 (4 to 91)	19 (4 to 87)	18 (4 to 83)		

Abbreviations:CI: confidence interval; N#: number.

Prevalence values in the table were suggested by the World Health Organization Global Tuberculosis Programme. The median prevalence of fluoroquinolone resistance in the six study cohorts was 33.7%, interquartile range, 25.2% to 48.2%.

^aAll study cohorts were conducted in high multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis burden countries. The median prevalence of fluoroquinolone resistance in the study cohorts was higher than the three prevalences listed in the GRADE table. Applicability to settings with lower prevalence of fluoroquinolone resistance comes with some uncertainty. Although the population for this question is 'irrespective of rifampicin resistance', we note that most participants had known rifampicin resistance. We did not downgrade for indirectness. This was a judgement.

^bSensitivity estimates ranged from 83% (New Delhi) to 98% (Mumbai). Except for New Delhi, sensitivity was $\geq 91\%$. Regarding the low sensitivity estimate in New Delhi, heteroresistance and rare mutations at this site may in part explain the low sensitivity. We did not downgrade for inconsistency.

^cSpecificity estimates were inconsistent: 84% (Mumbai), 91% (New Delhi), and $\geq 96\%$ for other study cohorts. We could not explain the heterogeneity in specificity estimates. We downgraded one level inconsistency.

GRADE certainty of the evidence

High: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

The results presented in this table should not be interpreted in isolation from the results of individual included studies contributing to each summary test accuracy measure.

8. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/XDR para resistencia a etionamida

Limitations: not all of the loci (i.e. *ethA*, *ethR*, and *inhA* promoter) required for the reference standard to correctly classify the target condition were included
Xpert MTB/XDR sensitivity 98.0% (74.2 to 99.9) and specificity 99.7% (83.5 to 100.0)

Test result	Number of results per 1000 people tested (95% CI)			Nº of participants (studies, study cohorts)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 20%	Prevalence 30%	Prevalence 50%		
True positives people with ethionamide resistance	196 (148 to 200)	294 (223 to 300)	490 (371 to 500)	167 (1 study reporting on 4 study cohorts)	⊕○○○ VERY LOW a,b,c
False negatives people incorrectly classified as not having ethionamide resistance	4 (0 to 52)	6 (0 to 77)	10 (0 to 129)		
True negatives people without ethionamide resistance	798 (668 to 800)	698 (584 to 700)	499 (418 to 500)	267 (1 study reporting on 4 study cohorts)	⊕○○○ VERY LOW a,b,d
False positives people incorrectly classified as having ethionamide resistance	2 (0 to 132)	2 (0 to 116)	1 (0 to 82)		

Abbreviations: CI: confidence interval; N#: number.

Prevalence values in the table were suggested by the World Health Organization Global Tuberculosis Programme. The median prevalence of ethionamide resistance in the four study cohorts was 39.3%, interquartile range, 25.4% to 52.3%.

^aWe thought there was very serious risk of bias in the reference standard domain because of the absence of several loci (i.e. *ethA*, *ethR*, and *inhA* promoter) required for the reference standard to correctly classify the target condition. Of note, against a phenotypic drug susceptibility reference standard, which does not have this limitation, the summary sensitivity estimate was considerably lower at 51.7% (33.1 to 69.8). We downgraded two levels for risk of bias.

^bSensitivity estimates ranged from 78% to 100%. The heterogeneity could be explained in part by the small number of resistant cases in New Delhi and South Africa. We did not downgrade for inconsistency.

^cThe 95% CI was wide. We thought the 95% CI around true positives and false negatives would likely lead to different decisions depending on which confidence limits are assumed. We downgraded one level for imprecision.

^dThe 95% CI was wide. We thought the 95% CI around true negatives and false positives would likely lead to different decisions depending on which confidence limits are assumed. We downgraded one level for imprecision.

9. Resumen de hallazgos de Xpert MTB/XDR para resistencia a AMK

Xpert MTB/XDR sensitivity 86.1% (75.0 to 92.7) and specificity 98.9% (93.0 to 99.8)

Test result	Number of results per 1000 people tested (95% CI)			Nº of participants (studies, study cohorts)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 6%	Prevalence 13.5%	Prevalence 20%		
True positives people with amikacin resistance	52 (45 to 56)	116 (101 to 125)	172 (150 to 185)	65 (1 study reporting on 4 study cohorts)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b}
False negatives people incorrectly classified as not having amikacin resistance	8 (4 to 15)	19 (10 to 34)	28 (15 to 50)		
True negatives people without amikacin resistance	930 (874 to 938)	855 (804 to 863)	791 (744 to 798)	425 (1 study reporting on 4 study cohorts)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False positives people incorrectly classified as having amikacin resistance	10 (2 to 66)	10 (2 to 61)	9 (2 to 56)		

Prevalence values in the were table suggested by the World Health Organization Global Tuberculosis Programme. The median prevalence of amikacin resistance in the four study cohorts was 13.5%, interquartile range, 9.6% to 21.0%.

^aSensitivity estimates were inconsistent, ranging from 75% (New Delhi) to 95% (South Africa), though the 95% CIs overlapped. The heterogeneity could be explained in part by the small number of resistant cases in New Delhi. We did not downgrade for inconsistency.

^bThe 95% CI was wide. There were few participants with amikacin resistance contributing to this analysis for the observed sensitivity. We downgraded two levels for imprecision.

