

# Efectividad clínica de la pulsioximetría para el cribado neonatal de las cardiopatías congénitas críticas

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETS-ISCIH

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020**  
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Real Decreto de Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias (AETS)



Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



# Efectividad clínica de la pulsioximetría para el cribado neonatal de las cardiopatías congénitas críticas

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETS-ISCIH

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020**  
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud  
Carlos III



# Clinical effectiveness of pulse oximetry for neonatal screening of critical congenital heart diseases

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETS-ISCIH

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020**  
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Efectividad clínica de la pulsioximetría para el cribado neonatal de las cardiopatías congénitas críticas.  
Cristina Asensio del Barrio, Ana Isabel Hijas Gómez, Esther Elena García Carpintero. Ministerio de Sanidad.  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2020.  
1 archivo pdf;- (Informes, Estudios e Investigación)  
Palabras clave: cardiopatías congénitas críticas; pulsioximetría; cribado neonatal; Evaluación de Tecnologías Sanitarias.  
Keywords: critical congenital heart disease; pulse oximetry; newborn screening; Health Technology Assessment.

**Autoras:**

Cristina Asensio del Barrio  
Ana Isabel Hijas Gómez  
Esther Elena García Carpintero

**Revisión externa**

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa por parte del **Dr. Federico Gutiérrez Larraya**, Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica del H.U. La Paz (Madrid)

**Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de las autoras.

**Para citar este informe:**

**ASENSIO DEL BARRIO C, HIJAS GÓMEZ AI, GARCÍA CARPINTERO EE.** Efectividad clínica de la pulsioximetría para el cribado neonatal de las cardiopatías congénitas críticas. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Agradecimientos**

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece al Dr. Federico Gutiérrez Larraya, Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica del H.U. La Paz (Madrid) su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

**Declaración de conflicto de interés:**

Las autoras declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Fecha de edición:**

Edita: Ministerio de Sanidad  
Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Contacto: [crisasensio@isciii.es](mailto:crisasensio@isciii.es)

ISCIII

NIPO pdf: 834200188

NIPO epub: 83420005X

MS

NIPO pdf: 133200695

NIPO epub: 133200713

Maquetación: Estugraf Impresores, S.L.

# Índice

<b>RESUMEN</b>	13
<b>SUMMARY</b>	19
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	25
1.1. Condición clínica. Concepto y datos epidemiológicos	27
1.2. Cribado de los DCCC	29
1.3. Pulsioximetría	31
<b>2. OBJETIVO</b>	35
2.1. Objetivo	35
2.2. Alcance	35
<b>3. METODOLOGÍA</b>	37
3.1. Criterios de inclusión de los estudios. Pregunta de investigación	37
3.2. Criterios de exclusión	38
3.3. Fuentes de información y estrategias de búsqueda	39
3.4. Selección de estudios	41
3.5. Extracción de datos	41
3.6. Calidad de los estudios y evaluación del riesgo de sesgos	44
3.7. Análisis de la validez diagnóstica y síntesis de los datos	45
<b>4. RESULTADOS</b>	49
4.1. Resultados de la búsqueda	49
4.2. Características de los estudios incluidos de efectividad diagnóstica	49
4.3. Calidad de la evidencia de los estudios de efectividad diagnóstica	54
4.4. Meta-análisis de efectividad de la PO para screening de DCCC	56
4.5. Características de los estudios de evaluación económica	69
4.6. Calidad de la evidencia de los estudios económicos	81
4.7. Otros estudios incluidos sobre aspectos organizativos, aceptabilidad de la prueba y, aspectos éticos	83
<b>5. DISCUSIÓN</b>	89
<b>6. CONCLUSIONES</b>	107
6.1. Conclusiones de la revisión de la literatura	107

6.2.	Para futuras investigaciones	107
6.3.	Cumplimiento de los criterios exigidos a las pruebas de cribado	108
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	111
<b>8.</b>	<b>ANEXOS</b>	125
Anexo I.	Estrategias de búsqueda	125
Anexo II.	QUADAS-2	129
Anexo III.	Diagrama de flujo de la selección de estudios	131
Anexo IV.	Estudios excluidos y motivo de exclusión	133
Anexo V.	Tablas de extracción de datos de los artículos de efectividad de la PO	134
Anexo VI.	Valoración de cada dominio del QUADAS-2 de los estudios de exactitud diagnóstica incluidos	164
Anexo VII.	Forest plots de las LRs, DOR y score diagnóstico	165
Anexo VIII.	Tablas de extracción de datos de los artículos de evaluación económica de la PO	166
Anexo IX.	Calidad metodológica de los estudios de evaluación económica de la PO	223

# Índice de tablas

Tabla 1.	Algunas características de los estudios incluidos sobre efectividad de la PO en screening de DCCC	50
Tabla 2.	Presentación tabular de los resultados de QUADAS-2	55
Tabla 3.	Estimadores sumarios con sus IC 95% y test de homogeneidad e $I^2$	62
Tabla 4.	Meta-regresión de las covariables analizadas	65
Tabla 5.	Características y resultados de los estudios de evaluación de costes y recursos sanitarios	73
Tabla 6.	Características de los estudios incluidos de evaluación económica	75
Tabla 7.	Resultados principales de los estudios de evaluación económica incluidos	77
Tabla 8.	Artículos de efectividad excluidos y motivos de exclusión	133
Tabla 9.	Artículos de evaluación económica excluidos y motivos de exclusión	133
Figura 17.	Forest plots de las LR positiva y negativa	165
Figura 18.	Forest plots del score diagnóstico y de la DOR	165



# Índice de figuras

Figura 1.	Gráfico de resultados de QUADAS-2	56
Figura 2.	Forest plots de Se y Sp	57
Figura 3.	Datos observados en el plano ROC	58
Figura 4.	Gráficos de la distancia de Cook y de los residuos estandarizados	59
Figura 5.	Gráficos de Galbraith	60
Figura 6.	Diagrama de cajas bivalente	61
Figura 7.	Curva SROC de la PO	63
Figura 8.	Análisis de subgrupos. Forest plots para las variables consideradas	64
Figura 9.	Funnel plot	66
Figura 10.	Nomograma de Fagan	67
Figura 11.	Diagrama de dispersión de los LR. Estimador puntual agregado de LRs obtenido como función de la Se y Sp medias	68
Figura 12.	Gráfico de modificación de la probabilidad pre y post-prueba	69
Figura 13.	Resumen gráfico de la calidad de los estudios de evaluación económica	82
Figura 14.	Porcentaje global de cumplimiento de los ítems de los estudios de evaluación económica	82
Figura 15.	Proceso de selección de estudios de efectividad y otros aspectos de la PO para screening de DCCC	131
Figura 16.	Proceso de selección de estudios de evaluación económica de la PO para screening de DCCC	132



# Siglas y acrónimos

<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatría
<b>ACE</b>	Análisis coste-efectividad
<b>AVAC</b>	Años de vida ajustados por calidad
<b>ASD</b>	Defecto septal atrial o comunicación interauricular
<b>CC</b>	Cardiopatía congénita
<b>CoA</b>	Coartación de aorta
<b>D</b>	Distancia de Cook
<b>DALY</b>	Años de vida ajustados por discapacidad
<b>DAP</b>	Disposición a pagar
<b>DCCC</b>	Defecto cardíaco congénito crítico
<b>EC</b>	Examen clínico
<b>ECO</b>	Ecocardiograma
<b>EES</b>	Tamaño muestral efectivo
<b>EKG</b>	Electrocardiograma
<b>ETS</b>	Evaluación de tecnologías sanitarias
<b>Ex</b>	Exactitud diagnóstica
<b>FP</b>	Falso positivo
<b>FN</b>	Falso negativo
<b>HLHS</b>	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico
<b>I<sup>2</sup></b>	Índice de inconsistencia
<b>IC 95%</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>ICER</b>	Ratio coste-efectividad incremental
<b>IQR</b>	Rango intercuartílico
<b>MSCBS</b>	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>PDA</b>	Ductus arterioso persistente o permeable (patent ductus arteriosus)
<b>PO</b>	Pulsioximetría
<b>PPI</b>	Índice de perfusión periférica
<b>QUADAS-2</b>	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i>
<b>SACHDNC</b>	<i>Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children</i>
<b>Se</b>	Sensibilidad
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Salud

<b>Sp</b>	Especificidad
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación arterial de oxígeno
<b>TAPVR</b>	Retorno venoso pulmonar total anómalo
<b>TFP</b>	Tasa de falsos positivos
<b>TGA</b>	Transposición de grandes arterias
<b>TOF</b>	Tetralogía de Fallot
<b>TVN</b>	Tasa de verdaderos negativos
<b>TVP</b>	Tasa de verdaderos positivos
<b>UCIN</b>	Unidad de cuidados intensivos neonatal
<b>VP</b>	Verdadero positivo
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>VSD</b>	Defecto septal ventricular
<b>VN</b>	Verdadero negativo

# Resumen

## Introducción

Los defectos cardíacos congénitos (DCCC) son anomalías estructurales cardíacas o de los vasos intratorácicos con repercusión funcional, que pueden comprometer gravemente la salud del recién nacido, incluso ocasionar su fallecimiento, y que precisan cirugía o intervención por cateterismo en los primeros 28 días de vida. El avance en las técnicas quirúrgicas y de la intervención por cateterismos ha logrado un aumento en la supervivencia y mejora en la calidad de vida, en ocasiones similar a la población general.

Las pruebas de detección precoz de DCCC en recién nacidos asintomáticos resultan importantes para reducir la morbimortalidad cardíaca, incrementar la supervivencia y calidad de vida.

El cribado de los DCCC se inicia durante la gestación con la realización de ecografía prenatal y continúa en las primeras horas tras el nacimiento mediante una exploración física y revisión del historial clínico, y de forma cada vez más extendida, la pulsioximetría (PO) aparece incluida en los programas de cribado de los recién nacidos.

La PO es un dispositivo médico que permite medir de forma no invasiva la saturación de oxígeno en la hemoglobina. Su uso como prueba de cribado de los DCCC se justifica por el hecho de que la mayoría de estos defectos críticos tienen cierto grado de hipoxemia que, sin embargo, no siempre se manifiesta como cianosis visible, por lo que no se identificarían en la exploración clínica.

## Objetivos

El objetivo principal de este informe es conocer la evidencia existente sobre la efectividad clínica y el coste-efectividad del cribado neonatal de los DCCC en recién nacidos asintomáticos mediante PO en las primeras horas después del nacimiento.

Como objetivos específicos se plantearon los dos siguientes:

- Valorar si, de acuerdo a la evidencia disponible, esta tecnología cumple los requisitos clave para la implantación de un programa de cribado en España recogidos en el “Documento marco sobre cribado poblacional”.
- Valorar los aspectos organizativos, sociales, éticos o legales por si fueran de relevancia para la aplicación de esta tecnología, según los

criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

El objetivo final es disponer de la información necesaria para la toma de decisiones en el SNS de cara a avanzar en la concreción de los programas de cribado del SNS respecto a la posible inclusión del programa de cribado neonatal de las cardiopatías congénitas críticas en la cartera común básica del SNS.

## Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de estudios de validez diagnóstica, utilidad clínica, seguridad y de coste-efectividad de la PO como prueba de screening para neonatos con DCCC. También se han revisado aspectos relativos a su implementación y a la aceptabilidad de la prueba por parte de los padres y profesionales sanitarios. En la pregunta PICO se consideró como población a los recién nacidos de ambos sexos asintomáticos, antes del alta hospitalaria. La prueba índice fue la PO y como pruebas de referencia se consideró el ecocardiograma, seguimiento clínico durante el primer mes de vida y la consulta de registros clínicos o de mortalidad.

Se incluyeron artículos originales basados en cohortes prospectivas o retrospectivas y estudios transversales, que estudiaran la validez diagnóstica de la PO para screening de DCCC, que aportaran suficientes datos para construir la tabla 2x2.

La calidad metodológica de los estudios incluidos y el riesgo de sesgo se valuó con el cuestionario *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2).

Se calcularon las medidas de rendimiento diagnóstico de la PO de los estudios incluidos. Se realizó un meta-análisis de los resultados siguiendo los métodos propuestos por Cochrane y utilizando el programa STATA 16 (StataCorp, TX, USA). También se analizó la heterogeneidad de los estudios y el sesgo de publicación.

## Resultados

La búsqueda sistemática permitió identificar 279 referencias sobre efectividad diagnóstica y 47 sobre referencias sobre evaluación económica de la PO para la detección de DCCC. Tras la lectura a texto completo se incluyeron 13 estudios sobre efectividad diagnóstica, 9 estudios sobre evaluación económica y 5 estudios sobre aspectos organizativos, de implementación o de aceptabilidad de la prueba por parte de los padres y los profesionales sanitarios.

## Resultados de efectividad diagnóstica

La mayoría de los estudios sobre efectividad diagnóstica fueron prospectivos, salvo dos retrospectivos y un estudio transversal. Incluyeron un total de 335.883 recién nacidos cribados con PO. No se encontraron grandes diferencias en la población estudiada.

La PO se midió después de transcurridas 24 h tras el nacimiento en todos los recién nacidos de cinco estudios; en cuatro estudios se midió la PO a partir de las primeras 24 h de vida, pero en aquellos recién nacidos que iban a recibir el alta temprana, se hizo la PO antes de esas 24 h. Sólo en dos estudios se realizó la PO antes de las 24 h a todos los recién nacidos. Y en un estudio se realizó en varias ocasiones, el día 1 al menos una hora después del nacimiento y los días 2 y 3. Todos los estudios determinaron la saturación de oxígeno pre y postductal a excepción de un estudio donde sólo se determinó la SpO<sub>2</sub> a nivel post-ductal.

El análisis de la calidad metodológica mostró que la mayoría de los estudios presentó una baja probabilidad de sesgo (del 85% o superior) y generaron una baja preocupación respecto a la aplicabilidad de sus resultados (superior al 90%).

El meta-análisis realizado con los 13 artículos originales mostró la alta especificidad (Sp) global de la PO para cribado de DCCC, con una Sp combinada del 100% (99-100). Sin embargo, la Sensibilidad (Se) global observada fue muy baja, del 52% (31-73). Se encontró una gran heterogeneidad entre los estudios, con un valor de  $Q=261,801$  ( $p=0,000$ ) y un valor de  $I^2=99,95\%$ .

La evaluación visual de los datos en el plano ROC era compatible con ausencia de efecto umbral. El análisis estadístico también descartó la presencia de efecto umbral, encontrando que el coeficiente de correlación entre Se y Sp era de  $-0,53$  y se estimó una probabilidad de heterogeneidad debida al efecto umbral de tan sólo un  $0,28$ .

El valor del área de debajo de la curva ROC (AUROC) fue de  $0,97$  (IC 95%:  $0,95-0,98$ ), lo que indicaría que la PO tiene un alto rendimiento diagnóstico para detectar DCCC.

Se realizó un análisis de subgrupos y meta-regresión cuyos resultados indicaron que la única variable con influencia en los resultados era el tiempo de realización de la PO, de manera que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,00$ ) en el rendimiento diagnóstico de la PO entre los estudios que realizaban el test antes y después de las primeras 24 h de vida. Por el contrario, la meta-regresión descartó la influencia de otros factores como el diseño prospectivo o no del estudio, o la inclusión consecutiva o no de los recién nacidos, o si se trataba de recién nacidos a término o pretérmino, o si tenían ya diagnóstico prenatal de CC.

En cuanto a la utilidad clínica de la PO, el nomograma de Fagan (figura 10) muestra que la PO sería muy informativa cuando el resultado es positivo, pues la probabilidad de tener la enfermedad se incrementa casi cuatro veces más (hasta el 98%). Para resultados negativos de la PO, su utilidad es menor puesto que de la probabilidad de no tener la enfermedad disminuye, pero sólo de un 25% a un 14%. Este hecho también fue confirmado con el diagrama de dispersión de las razones de verosimilitud, que sugiere que la PO sería una prueba de screening de gran utilidad para confirmar la presencia de DCCC en esta población cuando el test es positivo mientras que no resultaría de utilidad para excluir la enfermedad cuando la PO sea negativa.

## Resultados de evaluación económica

Se incluyeron 9 estudios sobre evaluación económica, 6 de los cuales eran estudios de coste-efectividad o coste-utilidad y 3 fueron estudios de costes, de usos y recursos sanitario.

La población evaluada consistió en recién nacidos a término. Dos de los estudios consideraron únicamente recién nacidos sin sospecha de DCCC y 1 estudio incluyó nacimientos tanto hospitalarios como domiciliarios. La prueba diagnóstica de referencia fue la ecocardiografía diagnóstica.

Las intervenciones evaluadas incluyeron el cribado con PO únicamente, la PO combinada con examen clínico, y la ecografía con exploración física, mientras que los comparadores fueron en la mayoría de los casos el examen clínico únicamente o ningún tipo de cribado.

Los principales costes considerados en los modelos incluyeron costes de personal, costes materiales referidos al precio del pulsioxímetro y los sensores, costes de la exploración física y costes de la ecocardiografía. Además de otros costes como los de derivación, costes de confirmación diagnóstica o consulta con el especialista, costes de hospitalización y costes de tratamiento.

Todos los estudios realizaron análisis de sensibilidad determinística y cuatro estudios plantearon análisis de sensibilidad probabilística. Sólo un estudio realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría la incorporación de la estrategia de cribado con PO más examen clínico.

Los estudios de costes analizados en este informe se desarrollaron en EEUU, a partir de la inclusión de la PO en el panel de pruebas recomendadas para screening en recién nacidos. En ellos se incluyeron datos referidos a los recursos a nivel hospitalario (dispositivo de PO y costes directos de personal) y al tiempo requerido para realizar la prueba. En la mayoría de los estudios, el personal que realiza la PO son enfermeras o matronas, en

las unidades de neonatos, y se han encontrado diferencias en las formas de calcular los costes de personal entre estudios.

Los costes relacionados con el equipo de PO incluyen el propio dispositivo y los sensores, bien desechables o reutilizables. La existencia de numerosos tipos de sensores introduce otro elemento de heterogeneidad entre estudios.

En general, el coste por recién nacido es bajo y, especialmente, si se utilizan sensores reutilizables. En total, los costes de cribado de DCCC con PO se estimaron entre los 2,60 y 24,52 USD por recién nacido, con unos valores medios entre 5,10 y 14,19 USD.

Los costes totales para la realización del cribado con PO más examen clínico se estimaron en 11.336 USD por caso detectado, y los costes del diagnóstico de DCCC, incluyendo cribado con PO y ecografía, alcanzaron los 46.300 USD por caso detectado.

Los estudios de evaluación económica concluyeron que la PO es una prueba coste-efectiva, y que en general, la estrategia más coste efectiva es la combinación de PO con examen clínico.

Se han encontrado resultados muy diferentes entre estudios sobre el coste del screening por caso detectado a tiempo, con estimaciones que han oscilado entre 21.000-46.000 \$ en los estudios realizados en EEUU y 5.000 y 25.000 £ en los estudios realizados en Reino Unido. Un estudio estimó un coste por diagnóstico a tiempo de 139.000 €.

## Aspectos organizativos, aceptabilidad de la prueba y aspectos éticos

Los estudios incluidos destacan que uno de los aspectos críticos para el éxito de los programas de screening con PO, es la formación de los profesionales y de los familiares. Estos programas deben incluir información sobre los beneficios y las limitaciones de la PO, la realización de la misma, la interpretación de los algoritmos y las recomendaciones de seguimiento a corto y largo plazo.

Los estudios incluidos indican que la implementación de la prueba podría suponer llevar una reordenación de las tareas de los profesionales, además del coste adicional del equipo y suministros.

Otro aspecto a considerar de cara a la implantación del cribado de DCCC pueden ser los problemas en el acceso a pruebas diagnósticas posteriores como ecocardiografía, especialmente en zonas geográficas con limitación de acceso a cardiólogos especialistas y/o centros especializados con cirugía cardiovascular pediátrica, que pueden suponer un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.

Tanto los padres como los profesionales muestran una buena aceptabilidad del cribado con PO, ya que es considerada como una prueba importante para la detección de recién nacidos enfermos. Los profesionales perciben que la prueba de PO es una prueba sencilla, rápida y útil para la práctica clínica, que permite que los recién nacidos sean tratados antes de que la condición empeore.

## Conclusiones

La revisión sistemática y meta-análisis realizados para este informe permiten confirmar la efectividad diagnóstica y utilidad clínica de la PO para cribado de recién nacidos con DCCC, así como su coste-efectividad. Se reconoce la dificultad para generalizar los resultados de los estudios de evaluación económica pues tanto los aspectos relativos a la efectividad diagnóstica y terapéutica como los costes, son muy variables y dependientes de cada entorno socio-sanitario, incluso con posibles diferencias dentro de un mismo país.

El protocolo de aplicación de la PO más extendido es el de la AAP y se puede considerar válido para la mayoría de los casos, por lo que se aceptarían los mismos puntos de corte de la saturación de oxígeno, el momento de realizar la prueba (después de las primeras 24 h de vida) y la medición pre y post-ductal. Es probable que el uso combinado de la saturación de oxígeno y del PPI mejore el rendimiento diagnóstico de la PO.

Su utilidad diagnóstica resulta de mayor relevancia en contextos sanitarios donde la detección prenatal ecocardiográfica de cardiopatías congénitas es limitada. Otro entorno en el que destaca su utilidad clínica es en países en desarrollo, utilizándose la PO para la detección de otras patologías no-DCCC que resultan de gran morbimortalidad, como la sepsis. Las patologías cardíacas para las que se ha descrito un menor rendimiento son aquellas que cursan con obstrucción al flujo de salida como la CoA o la interrupción del arco aórtico. Posiblemente el uso combinado de saturación de oxígeno y PPI ayudaría para la identificación de estos tipos de DCCC.

La PO como prueba de cribado de DCCC presenta un grado de aceptabilidad alto por parte de los padres y profesionales sanitarios.

La implementación de la PO a nivel hospitalario se contempla como un proceso sencillo, de aplicación rápida y factible, que contaría con el respaldo de los profesionales sanitarios y de la aceptación por parte de los padres, elementos clave para el éxito del cumplimiento del programa de cribado.

La evidencia revisada para este informe indica que la PO cumple los criterios exigidos a las pruebas de cribado. Se trata de un test de fácil aplicación e interpretación, sencillo y seguro, además de ser indoloro y no-invasivo. La población diana serían todos los recién nacidos asintomáticos.

# Summary

## Introduction

Congenital heart defects (CCD) are structural abnormalities of the heart or intrathoracic vessels with functional implications, which can seriously compromise a newborn's health, even leading to death, and which require surgery or catheterization in the first 28 days of life.

Advances in surgical and catheterization techniques have led to increased survival and improved quality of life, sometimes similar to that of the general population.

Early detection tests of CCD in asymptomatic newborns are important to reduce cardiac morbidity, increase survival and quality of life.

Screening for CCD begins during gestation with prenatal ultrasound and continues in the first hours after birth with physical examination and review of clinical history, and increasingly, pulse oximetry (PO) is included in newborn screening programs.

PO is a medical device that allows non-invasive measurement of oxygen saturation in haemoglobin. Its use as a screening test for DC-CCs is justified by the fact that most of these critical defects have some degree of hypoxemia, which, however, does not always manifest itself as visible cyanosis, and would therefore not be identified on clinical examination.

## Objectives

The main objective of this report is to review the existing evidence on the clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for DC-CCs in asymptomatic newborns using PO in the first hours after birth.

The following two objectives were set as specific objectives:

- To assess whether, according to the available evidence, this technology meets the key requirements for the implementation of a screening program in Spain as outlined in the “Framework document on population screening”.
- To assess the organizational, social, ethical or legal aspects in case they are relevant for the application of this technology, according to the criteria established by the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies and NHS Services.

The final objective is to have the necessary information for decision making in the NHS in order to advance in the concretion of the screening programs of the NHS with respect to the possible inclusion of the OP as a neonatal screening test for critical congenital heart diseases in the common basic portfolio of the NHS.

## Methods

A systematic review of studies of diagnostic validity, clinical utility, safety and cost-effectiveness of PO as a screening test for infants with CCCD has been conducted. Aspects related to its implementation and the acceptability of the test by parents and health professionals have also been reviewed. The PICO question considered asymptomatic newborns of both sexes as a population prior to discharge from hospital. The index test was the PO and as reference tests were considered the echocardiogram, clinical follow-up during the first month of life and consultation of clinical or mortality records.

Original articles based on prospective or retrospective cohorts and cross-sectional studies studying the diagnostic validity of PO for DCCC screening were included, providing sufficient data to construct the 2x2 table.

The methodological quality of the included studies and the risk of bias were assessed with the questionnaire Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2).

The diagnostic performance measures of the PO of the included studies were calculated. A meta-analysis of the results was performed following the methods proposed by Cochrane and using the STATA 16 program (StataCorp, TX, USA). Heterogeneity of studies and publication bias were also analyzed

## Results

The systematic search identified 279 references on diagnostic effectiveness and 47 references on economic evaluation of the OP for the detection of DCCC. After reading the full text, 13 studies on diagnostic effectiveness, 9 studies on economic evaluation and 5 studies on organizational aspects, implementation or acceptability of the test by parents and health professionals were included.

### Diagnostic effectiveness

Most studies on diagnostic effectiveness were prospective, except for two retrospective studies and one cross-sectional study. They included a total of

335,883 infants screened with PO. No major differences were found in the population studied.

The PO was measured after 24 h after birth in all infants in five studies; in four studies the PO was measured from the first 24 h of life, but in those infants who were to be discharged early, the PO was done before that 24 h. Only in two studies was the PO done before 24 h to all newborns. And in one study it was performed on several occasions, on day 1 at least one hour after birth and on days 2 and 3. All the studies determined pre- and post-ductal oxygen saturation except for one study where SpO<sub>2</sub> was only determined at the post-ductal level.

Analysis of methodological quality showed that most studies had a low probability of bias (85% or higher) and generated low concern regarding the applicability of their results (over 90%).

The meta-analysis performed with the 13 original articles showed the high overall specificity (Sp) of the PO for DCCC screening, with a combined Sp of 100% (99-100). However, the overall Sensitivity (Se) observed was very low, at 52% (31-73). A large heterogeneity was found among the studies, with a value of  $Q=261,801$  ( $p=0,000$ ) and a value of  $I^2=99.95\%$ .

Visual assessment of data at the ROC level was consistent with no threshold effect. Statistical analysis also ruled out the presence of threshold effect, finding that the correlation coefficient between Se and Sp was  $-0.53$  and a probability of heterogeneity due to threshold effect of only 0.28 was estimated.

The value of the area under the ROC curve was 0.97 (95% CI 0.95-0.98), which would indicate that the PO has a high diagnostic performance in detecting CCD.

A subgroup and meta-regression analysis was performed. The results indicated that the only variable with influence on the results was the time of performance of the PO, so that statistically significant differences ( $p=0.00$ ) were found in the diagnostic performance of the PO between the studies that performed the test before and after the first 24 h of life. In contrast, meta-regression ruled out the influence of other factors such as prospective or non-design of the study, or consecutive or non-inclusion of the infants, or whether they were term or pre-term infants, or whether they already had prenatal diagnosis of CC.

Regarding to the clinical usefulness of the PO, Fagan's nomogram (Figure 10) shows that the PO would be very informative when the result is positive, since the probability of having the disease increases almost four times more (up to 98%). For negative results of PO, its usefulness is less since the probability of not having the disease decreases, but only from 25% to 14%. This fact was also confirmed by the scatter plot of plausibility reasons, which suggests that the PO would be a very useful screening test to confirm the

presence of DCCC in this population when the test is positive, while it would not be useful to exclude the disease when the PO is negative.

## Economic evaluation

Nine studies on economic evaluation were included, six of which were cost-effectiveness or cost-utility studies and three of which were cost, use and health resource studies.

The population assessed consisted of term infants. Two of the studies considered only infants without suspected CCD and one study included both hospital and home births. The reference diagnostic test was diagnostic echocardiography.

Interventions assessed included screening with PO only, PO combined with clinical examination, and ultrasound with physical examination, while comparators were mostly clinical examination only or no screening at all.

The main costs considered in the models included personnel costs, material costs related to the price of the pulse oximeter and sensors, physical examination costs and echocardiography costs. In addition to other costs such as referral costs, costs of diagnostic confirmation or consultation with the specialist, hospitalization costs and treatment costs.

All studies performed deterministic sensitivity analyses and four studies proposed probabilistic sensitivity analyses. Only one study conducted an analysis of the budgetary impact of incorporating the PO screening strategy plus clinical examination.

The cost studies analyzed in this report were developed in the USA, based on the inclusion of PO in the panel of recommended tests for newborn screening. They included data on hospital-level resources (PO device and direct personnel costs) and time required to perform the test. In most studies, the staff who perform the PO are nurses or midwives, in the neonatal units, and differences in the ways of calculating staff costs have been found between studies.

Costs related to PO equipment include the device itself and sensors, either disposable or reusable. The existence of many types of sensors introduces another element of heterogeneity between studies.

In general, the cost per newborn is low and especially if reusable sensors are used. In total, the costs of screening for DCCC with PO were estimated to be between USD 2.60 and USD 24.52 per newborn, with average values between USD 5.10 and USD 14.19.

The total costs for carrying out OP screening plus clinical examination were estimated at US\$ 11,336 per case detected, and the costs for diagnosis

of DCCC, including OP screening and ultrasound, reached US\$ 46,300 per case detected.

The economic evaluation studies concluded that OP is a cost-effective test, and that in general, the most cost-effective strategy is the combination of OP with clinical examination.

Very different results have been found between studies on the cost of screening per case detected in time, with estimates ranging from \$21,000-46,000 in studies conducted in the US to £5,000-25,000 in studies conducted in the UK. One study estimated a cost per timely diagnosis of £139,000.

## Organizational aspects, test acceptability and ethical issues

The studies included highlight that one of the critical aspects for the success of screening programs with PO, is the training of professionals and family members. These programs should include information on the benefits and limitations of PO, the conduct of the screening, the interpretation of the algorithms and recommendations for short and long term follow-up.

The studies included suggest that the implementation of the test could involve a reordering of the tasks of professionals, in addition to the additional cost of equipment and supplies.

Another aspect to consider in the implementation of DCCC screening may be problems in access to subsequent diagnostic tests such as echocardiography, especially in geographical areas with limited access to specialist cardiologists and/or specialized centers with pediatric cardiovascular surgery, which may lead to a delay in the diagnosis and treatment of detected cases.

Both parents and professionals show good acceptability of PO screening, as it is considered an important test for the detection of sick newborns. Professionals perceive the PO test as a simple, quick and useful test for clinical practice, allowing newborns to be treated before the condition worsens.

### Conclusions

The systematic review and meta-analysis conducted for this report confirm the diagnostic effectiveness and clinical utility of PO for screening newborns with CCCD, as well as its cost-effectiveness. The difficulty in generalizing the results of the economic evaluation studies is recognized, since both aspects related to diagnostic and therapeutic effectiveness, as well as costs, are highly variable and depend on each social-healthcare setting, even with possible differences within the same country.

The most widespread protocol for the application of the PO is that of the AAP and can be considered valid for most cases, so the same cut-off

points for oxygen saturation, the time of testing (after the first 24 hours of life) and pre- and post-ductal measurement would be accepted. The combined use of oxygen saturation and PPI is likely to improve the diagnostic performance of PO.

Its diagnostic utility is more relevant in health care settings where prenatal echocardiographic detection of congenital heart disease is limited. Another setting in which its clinical usefulness stands out is in developing countries, where OP is used for the detection of other non-DCCC pathologies that result in high morbidity and mortality, such as sepsis. The cardiac pathologies for which a lower performance has been described are those with outflow obstruction such as CoA or interruption of the aortic arch. Possibly the combined use of oxygen saturation and IPP would help in the identification of these types of CCD.

PO as a screening test for DCCC has a high degree of acceptability to parents and health professionals.

The implementation of the PO at hospital level is seen as a simple, rapid and feasible process, which would be supported by health professionals and accepted by parents, key elements for successful compliance with the screening programme.

The evidence reviewed for this report indicates that the PO meets the criteria for screening tests. The test is easy to apply and interpret, simple and safe, and is painless and non-invasive. The target population would be all asymptomatic newborns.

# 1. Introducción

Los defectos cardíacos congénitos críticos (DCCC) son una importante causa de morbimortalidad en la infancia. El avance en las técnicas quirúrgicas y de intervención por cateterismo ha logrado el tratamiento correcto de un elevado número de patologías cardíacas congénitas, permitiendo una importante mejora en la calidad de vida y aumentos en la supervivencia, en ocasiones similar a la población general. Por ello, resulta muy necesaria la detección precoz de los DCCC en recién nacidos asintomáticos, con el objetivo de ofrecer información a los profesionales sanitarios y a los padres que les ayude en la toma de decisiones terapéuticas, para reducir la mortalidad y las consecuencias adversas que conllevan estas patologías no tratadas a tiempo.

Las pruebas de cribado incluyen cualquier técnica diagnóstica exploratoria, bioquímica o de imagen realizada en una persona asintomática en riesgo de tener una enfermedad o de sufrir complicaciones de cierta relevancia a corto plazo. Estas pruebas se aplican con el fin de hacer un diagnóstico de presunción de la enfermedad, de manera precoz y así identificar aquellos casos que necesitan someterse a otras pruebas de confirmación o al tratamiento oportuno.

En 2011, el *Department of Health and Human Services* de EEUU incluyó la pulsioximetría (PO) en el *Recommended Uniform Screening Panel*, siguiendo las recomendaciones del *Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* (SACHDNC)(1-3). Esta decisión se basó en los resultados del análisis de coste-efectividad (CEA) del screening neonatal con PO para detección de DCCC, encargado al CDC (4, 5). El SACHDNC en colaboración con la *American Academy of Pediatrics* (AAP), el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* desarrollaron estrategias para implementar el diagnóstico precoz de cardiopatías con PO y respaldaron el uso de la prueba como screening de los DCCC al encontrar una reducción del número de recién nacidos aparentemente sanos que podrían haber fallecido o sufrido un colapso cardiovascular si no se hubiera realizado el diagnóstico a tiempo (2, 6). Desde entonces, el uso de la PO se extendió rápidamente siendo hoy día de acceso universal en EEUU. Posteriormente, sociedades científicas (7-9) de otros países han ido recomendando también el uso de esta prueba como método de cribado de los DCCC. Sin embargo, sólo en algunos casos se han publicado directrices nacionales que recomiendan el cribado universal (10) y el grado de implementación es todavía muy variable de unos países a otros.

La PO es un dispositivo médico que permite medir de forma no invasiva la saturación de oxígeno en la hemoglobina. Su uso como prueba de cribado de los DCCC se justifica por el hecho de que la mayoría de es-

tos defectos críticos tienen cierto grado de hipoxemia que, sin embargo, no siempre se manifiesta como cianosis visible, por lo que no se identificarían en la exploración clínica.

La incorporación de nuevo test de cribado a la práctica clínica debe estar respaldado por recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica con diversos objetivos. Por un lado, se debe estudiar su efectividad diagnóstica, para lo cual estas pruebas deben reunir las características de validez interna (ser una prueba eficaz y/o efectiva) y de validez externa (ser fiable y reproducible) (11). Por otro lado, resulta necesario valorar los potenciales eventos adversos que la prueba puede ocasionar en la población estudiada, en forma de falsos positivos (FP), posibles complicaciones asociadas a la prueba, la necesidad de someter al paciente a otras pruebas confirmatorias, el sobretreatmento, etc. También hay que analizar la factibilidad del programa de cribado, sabiendo que el test se va a realizar a una gran población pero que el beneficio clínico sólo va a repercutir en unos pocos pacientes, lo que hace necesario que exista cierto equilibrio entre los costes y beneficios, aunque, en la práctica, muchas decisiones políticas en el contexto de la implementación y utilización de los tests de cribado no exigen una demostración previa de su coste-efectividad (12, 13). Hay que estudiar el incremento en costes que podría conllevar su implantación, tanto en costes materiales iniciales como de mantenimiento, los costes de personal y tiempo (aumento de la carga de trabajo) para el sistema de salud, y valorarlo en un espacio temporal adecuado que permita estimar también los potenciales ahorros asociados a un impacto beneficioso en salud.

En España, el programa de cribado neonatal tiene carácter poblacional y trata de reducir la carga de enfermedad en todos los recién nacidos en territorio español. La detección temprana y el tratamiento precoz de las enfermedades tratables tienen el objetivo de disminuir la mortalidad, morbilidad y discapacidad asociadas. El Ministerio de Sanidad ha trabajado en los últimos años en reducir las desigualdades existentes entre los diferentes programas de cribado neonatales autonómicos, priorizando su homogeneización. Así, en junio de 2013 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), siguiendo las recomendaciones del “Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal”, aprobó la inclusión de siete enfermedades endocrino-metabólicas en la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS (14, 15). De cara a avanzar en la concreción de los programas de cribado del SNS respecto a la posible inclusión del cribado neonatal de los DCCC en la cartera común básica del SNS, se requiere como primer paso disponer de la información necesaria que apoye la toma de decisiones. De acuerdo a la Orden Ministerial SCO/3422/2007, de 21 de noviembre, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la

cartera de servicios comunes del SNS, se establece el requisito de recoger los resultados sobre la seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia y utilidad sanitaria de la técnica, tecnología y procedimiento, así como las repercusiones éticas, legales, sociales, organizativas y económicas de su implantación, la comparación de su utilidad respecto a otras técnicas, tecnologías o procedimientos disponibles y, si procede, las recomendaciones sobre las condiciones más idóneas para su aplicación.

Tras la publicación de la Recomendación de la Sociedad Española de Neonatología (7), donde se confirmaba el coste-efectividad de la PO para screening de DCCC, la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (16) respaldó su consideración para ser incluida como método de cribado universal en nuestro país. Desde esta Sociedad se ha señalado la importancia de la exploración física como prueba de cribado “insustituible” en el periodo neonatal inmediato dado que no todas las cardiopatías congénitas se pueden diagnosticar a través de la detección de hipoxemia. Además, han señalado que, debido a las discrepancias sobre el momento más adecuado para realizar el test, es muy importante alcanzar una relación óptima entre los FP, la eficacia diagnóstica y el cumplimiento del protocolo. Por último, se insiste en que ambas Sociedades, de forma conjunta, establezcan las recomendaciones de manejo posterior del paciente.

El presente informe de evaluación se realiza a petición de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, en el marco del desarrollo de actividades de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Su objetivo es conocer la evidencia existente acerca de la efectividad clínica y el coste-efectividad del cribado neonatal de los DCCC mediante PO, además de evaluar el cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado recogidos en el “Documento Marco sobre cribado poblacional” de acuerdo a la evidencia disponible, respondiendo a los 18 criterios definidos para la toma de decisiones estratégicas (17).

## 1.1. Condición clínica. Concepto y datos epidemiológicos

Las cardiopatías congénitas (CC) o defectos cardíacos de nacimiento son las malformaciones congénitas más frecuentes, cerca de un 28% del total. A nivel mundial, y con cifras similares para España, se estima una incidencia de 5-15 por 1.000 recién nacidos vivos y año. A pesar de los avances experimentados en el tratamiento en las últimas décadas, las CC ocasionan cerca del 10% de las muertes infantiles y representan la causa más frecuente de

mortalidad entre todas las malformaciones congénitas (20-40%)(18-20). Entre estas malformaciones cardíacas, un 15-25%, dependiendo de las definiciones empleadas, son DCCC. Estos DCCC se presentan con una incidencia en torno a 2 por 1.000 nacidos vivos; son la causa de muerte de un 20% de los fallecimientos ocurridos en el periodo neonatal (7, 21, 22) y una importante causa de muerte infantil (23).

Se definen como DCCC aquellas anomalías estructurales cardíacas o de los vasos intratorácicos con repercusión funcional, que pueden comprometer gravemente la salud del recién nacido, incluso ocasionar su fallecimiento, y que precisan cirugía o intervención por cateterismo en los primeros 28 días de vida (19, 20). La mayoría de los DCCC son ductus dependientes y cursan con obstrucción a la salida del flujo pulmonar y sistémico (24). Entre estos DCCC se incluyen el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (HLHS), atresia pulmonar con septo ventricular intacto, transposición de grandes arterias (TGA) e interrupción del arco aórtico, además de aquellas que ocasionan el fallecimiento o que requieren intervención en el primer mes de vida por coartación aórtica (CoA), estenosis aórtica severa o crítica, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot (TOF), atresia pulmonar con defecto ventricular septal y retorno venoso pulmonar anómalo total (TAPVR) (19).

Por ello, en caso de sospecha de cardiopatía congénita en el recién nacido, se deben realizar pruebas complementarias confirmatorias, como electrocardiograma, radiografía de tórax y, fundamentalmente, estudio ecocardiográfico-Doppler (25). Sin diagnóstico, estos recién nacidos son dados de alta, con el riesgo de desarrollar complicaciones, incluso de fallecer en las primeras semanas de vida. Entre las complicaciones descritas asociadas a los DCCC destacan la acidosis metabólica, hemorragia intracraneal, encefalopatía hipóxico-isquémica, enterocolitis necrotizante, fallo cardíaco o colapso cardiocirculatorio(26). Por esto, resulta importante realizar una detección temprana con el fin de reducir la morbimortalidad cardíaca, incrementar la supervivencia y calidad de vida, especialmente la asociada a las secuelas neurológicas, además de los costes en salud (27, 28).

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento inicial tiene el objetivo de asegurar la estabilidad hemodinámica del neonato mediante vigilancia sintomática, monitorización de constantes, actuación sobre los factores metabólicos o etiológicos, y administración precoz de prostaglandina E1 para garantizar la apertura y/o mantenimiento de la permeabilidad del ductus arterioso, en casos de cardiopatía ductus-dependiente (25,29). El tratamiento definitivo, quirúrgico o intervencionista, para reparación de la malformación dependerá del tipo de cardiopatía congénita (25). El tratamiento a tiempo de los DCCC ha supuesto una mejora considerable en la supervivencia de estos pacientes, pero resulta fundamental un buen estado clínico en el momento de realizar la cirugía o intervención por cateterismo, tanto

para el éxito de la intervención como para tener una buena calidad de vida a largo plazo, mientras que si el recién nacido sufre complicaciones por su DCCC el pronóstico resulta significativamente peor. De ahí, la importancia de realizar un diagnóstico a tiempo y si es posible, antes del alta hospitalaria, y así reducir el riesgo de colapso cardiovascular y muerte.

## 1.2. Cribado de los DCCC

En general, el cribado de los DCCC se inicia durante la gestación con la realización de ecografía prenatal y continúa en las primeras horas tras el nacimiento mediante una exploración física y revisión del historial clínico, y de forma cada vez más extendida, la PO aparece incluida en los programas de cribado de los recién nacidos.

### Ecografía fetal

La ecografía prenatal se realiza en el segundo trimestre del embarazo (en torno a las 18-22 semanas de gestación) con el objetivo de identificar malformaciones fetales y cromosopatías. Ante la sospecha de alguna anomalía cardíaca, se realizará una ecocardiografía fetal. De acuerdo a las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Ecografía en Obstetricia y Ginecología, la evaluación cardíaca fetal debe incluir al menos la visualización de las 4 cámaras cardíacas, el flujo de salida de ambos ventrículos, y tres vasos y tres vasos y tráquea, ya que la exploración única de las cámaras no ha evidenciado tasas adecuadas de diagnóstico (30). Sin embargo, la tasa de detección prenatal de las CC mediante ecocardiograma oscila entre el 30-60%, incluso en países desarrollados (31, 32). Este bajo porcentaje de diagnósticos depende del acceso de las embarazadas a los controles ecográficos, de la experiencia de los profesionales (31, 33), de posibles limitaciones que reduzcan la calidad de las imágenes como la obesidad materna, y de las propias características de las malformaciones. Algunos DCCC se detectan de forma prenatal con mayor probabilidad, como el HLHS, porque en la ecografía se ven alteraciones en las 4-cámaras, pero otras lesiones como TOF o la TGA no se asocian a alteraciones en las 4-cámaras, y la CoA y el TAPVR ocasionan alteraciones muy leves por lo que pueden no detectarse mediante esta prueba de imagen (32, 34, 35).

La identificación prenatal de las cardiopatías en general y de los DCCC ayudaría a la toma de decisiones por parte de los padres sobre la evolución de la gestación, además de ayudar a los profesionales sanitarios en la planificación del parto y del tratamiento precoz de las CC (36).

## Exploración física del recién nacido

La exploración física habitual del neonato comprende una valoración del estado general (peso en relación a la edad gestacional, temperatura), presencia o no de cianosis central, valoración de la frecuencia y ritmo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular y reflejo de irritabilidad (test de Apgar). La presencia de cianosis central, pulsos periféricos alterados, precordio anómalo o frémito precordial, soplo cardíaco a la auscultación, taquipnea, hipotensión, hipoxemia y retracción torácica son signos que sugieren cardiopatía congénita (37). Sin embargo, son signos poco específicos puesto que algunos pueden presentarse, también, en recién nacidos sanos y otros tienen escasa utilidad si aparecen de forma tardía. En casos de exploración física compatible o sospechosa de CC, estaría indicada la realización de un ecocardiograma.

En algunos DCCC es frecuente detectar cianosis, como en TGA, TOF, TA, PA, tronco arterioso o TAPVR, aunque no siempre dicha cianosis resulta evidente en los momentos iniciales de la enfermedad. En otras ocasiones se detecta un soplo cardíaco a la auscultación como en los defectos valvulares y en las malformaciones que cursan con shunt izda-derecha (defecto septal ventricular (VSD), defecto septal atrial (ASD), defectos en el canal atrioventricular y ductus arterioso permeable/conducto arterioso persistente (PDA). Por el contrario, en los defectos cardíacos ductus-dependientes es frecuente que los recién nacidos estén asintomáticos. Si estos casos se dan de alta sin diagnosticar, cuando se produzca el cierre del ductus, el riesgo de entrar bruscamente en situación crítica, con insuficiencia cardíaca grave, hipoperfusión sistémica y shock, será muy elevado. Entre estos defectos ductus-dependientes, el más importante es el HLHS. Otros son la estenosis aórtica severa o crítica, la CoA, arco aórtico interrumpido, hipoplasia severa del istmo aórtico, y otros defectos en los que se da obstrucción a la salida del flujo sanguíneo del corazón izquierdo.

Es importante también tener en cuenta los antecedentes de cardiopatías u otras malformaciones familiares, la patología sufrida durante el embarazo (especialmente la diabetes mellitus de la madre, pero también algunos procesos infecciosos y ciertos tóxicos) y el parto, y se deben descartar otros diagnósticos, como sepsis o distrés respiratorio, que puedan simular cardiopatía congénita o producir insuficiencia cardíaca.

Se estima que la mitad de los recién nacidos con cardiopatías congénitas son asintomáticos los primeros días de vida, probablemente porque el ductus se mantiene permeable. Además, a pesar de los avances en la ecografía prenatal, la utilización combinada de la ecografía y la exploración física neonatal tienen una tasa baja de detección de DCCC y hasta un 30% de casos serían dados de alta sin un diagnóstico correcto (7, 38, 39).

En este contexto de recién nacidos asintomáticos, se propuso la medición de los niveles de saturación de oxígeno mediante PO como técnica complementaria al examen físico, para detectar hipoxemia.

### 1.3. Pulsioximetría

En la mayoría de los pacientes con DCCC se produce cierto grado de hipoxemia, aunque en función del nivel de saturación de oxígeno, dicha hipoxemia puede no manifestarse como cianosis en la exploración clínica y, sin embargo, sí es posible su medición mediante PO. Esta técnica se ha propuesto como método de cribado por ser sencilla, segura, indolora, no invasiva, rápida, porque ofrece un resultado fiable en muy poco tiempo (unos 5-9 min) y por su capacidad para detectar hipoxemia incluso en pacientes no cianóticos.

La PO consiste en la cuantificación de la saturación arterial de oxígeno ( $SpO_2$ ), basándose en la capacidad de detección del diferente espectro de absorción entre la hemoglobina oxigenada y la desoxigenada, de modo que se podrá medir la cantidad de hemoglobina saturada en los capilares de las extremidades, en concreto en mano derecha (medición preductal) y pie (postductal) del recién nacido. En torno a los 2 min tras el nacimiento, la saturación media pre y postductal asciende a 73% y 67%, respectivamente, y a los 10 min, sube hasta 92% y 89%. Una baja  $SpO_2$  es indicativa de la presencia de hipoxemia ( $SpO_2 < 92\%$  o  $PO_2 < 60$  mmHg), que es un signo clínico precoz de DCCC. Lo habitual es que la  $SpO_2$  se establezca en torno a una media del 98%, pero se han descrito oscilaciones en las primeras 24 h, incluso con descensos por debajo del 95% en recién nacidos sanos (19). Por este motivo, algunos protocolos proponen realizar la PO en las primeras 24-48 h de vida o justo antes del alta hospitalaria para evitar falsos positivos (19, 22, 40) y con ello evitar los costes de estudios ecográficos innecesarios. Los casos FP suponen la detección de saturaciones bajas de oxígeno debidas a causas no cardíacas sino a la transición de la circulación fetal a la circulación neonatal cuando se establecen los niveles normales de saturación sistémica y la disminución de la resistencia vascular pulmonar (41). La diferencia de saturación entre mano derecha y pie refleja el shunt derecha-izquierda a través del ductus arterioso, y con el tiempo esa diferencia se acorta, alcanzando ambas saturaciones el 95% a la hora del nacimiento, aproximadamente. Una diferencia superior al 3% suele asociarse a DCCC ductus-dependiente como la CoA, la estenosis aórtica o la interrupción del arco aórtico (41).

Otra pauta para mejorar la calidad del cribado con PO radica en obtener las dos mediciones pre y post-ductal y no realizar una sola post-

ductal (42, 43). La medición en ambos puntos, pre y post-ductal, se ha asociado a mayor probabilidad de detección de determinados tipos de DCCC. Algunos defectos congénitos presentan un shunt derecha-izquierda en el ductus arterioso de modo que no se detectarían si sólo se mide la saturación preductal (41). En el caso de la TGA, la medición sólo post-ductal podría no detectar hipoxia. Algunos pacientes con CoA se acompañan de una menor saturación post-ductal que pre-ductal, aunque en la mayoría de las ocasiones esta patología no se asocia a hipoxemia pre y post-ductal, lo que dificulta o impide su identificación por PO. Esto podría ser debido a que el shunt izquierda-derecha sea todavía leve en el momento de realizar la PO o bien porque hay un gran shunt izquierda-derecha a través del foramen oval de sangre saturada y un gran flujo de sangre pulmonar que da como resultado una saturación normal o casi normal en la sangre que pasa por el shunt derecho-izquierdo a través del ductus arterioso (44).

El algoritmo más utilizado para realizar la PO es el recomendado por la AAP (45, 46). Se considera que la prueba es normal cuando los valores de  $SpO_2$  son  $\geq 95\%$  en ambos puntos pre y post-ductal (mano derecha y cualquiera de los dos pies) y, además, la diferencia entre ambos es  $\leq 3\%$ . Por el contrario, se considera anormal cuando la saturación es  $< 90\%$  (bien en la mano derecha o en el pie). Cuando este valor se sitúa entre 90 y 94% y la diferencia de saturación entre mano derecha y pie es  $> 3\%$ , se aconseja repetir la prueba cada hora, en 3 ocasiones y si se repiten los mismos resultados, se dará como positiva. Una PO positiva exigirá la valoración clínica inmediata del recién nacido, que incluya la realización de ecocardiograma y valoración por cardiólogo pediátrico para confirmar si se trata de un DCCC, además de descartar infecciones y otras causas pulmonares de hipoxemia.

También se debe tener en cuenta la altitud geográfica pues, en general, se asocia a cifras más bajas de saturación de oxígeno en comparación con las detectadas a nivel del mar. Es posible que su influencia se deba a un retraso en la transición de la circulación fetal a la neonatal. La menor presión parcial de oxígeno llevaría a una vasodilatación pulmonar limitada. Se produciría una desaturación post-ductal por el shunt de arteria pulmonar a aorta a través del ductus arterioso. También es posible que se produzca un shunt a nivel atrial del atrio derecho al izquierdo, ocasionando, en este caso, una disminución de ambas saturaciones pre y post-ductal (37).

Las siete cardiopatías críticas en las que la PO parece tener mayor efectividad diagnóstica son HLHS, la atresia pulmonar, la TOF el tronco arterioso, el TAPVR, la TGA y la atresia tricuspídea, que siempre o casi siempre presentan hipoxemia en el periodo neonatal (45). Por el

contrario, parece existir cierto acuerdo en que la PO no detectaría con tanta precisión otros DCCC como CoA, ventrículo único, anomalía de Ebstein, arco aórtico interrumpido o doble salida en ventrículo derecho (5, 47-49). Por este motivo, algunos autores consideran imprescindible mejorar el screening midiendo, también, el índice de perfusión periférica (PPI) (21, 50). El PPI representa la cantidad relativa de perfusión arterial en el área examinada y es independiente de la saturación de oxígeno. Viene expresado por el cociente entre el componente pulsátil de la señal de luz infrarroja que alcanza el sensor (reflejado por el flujo arterial) y el componente no-pulsátil (reflejado por el flujo venoso y los tejidos). Se ha propuesto como un marcador predictivo de severidad capaz de detectar alteraciones en la circulación periférica en el recién nacido. Este índice se verá reducido en los pacientes con DCCC por disminución del volumen sanguíneo y, con ello, de la perfusión periférica, que puede detectarse antes de que se presente hipoxemia, facilitando la detección de algunas DCCC que escapan al diagnóstico de la PO. El punto de corte de PPI más aceptado es 0,70 (21, 50).

El objetivo de incluir la PO en un programa de cribado es incrementar el número de casos diagnosticados a tiempo para mejorar los resultados en salud, tanto en morbilidad como en mortalidad, reducir el impacto de la enfermedad en la población puesto que la detección precoz de los DCCC permite tomar decisiones terapéuticas que resuelven de forma parcial o total el problema de salud, y reduciendo las potenciales secuelas que pueden surgir en la evolución de la enfermedad sin tratar, especialmente las secuelas neurológicas. Pero, además, este método de cribado permite detectar algunas otras patologías que no son DCCC pero que también son relevantes por su morbi-mortalidad como algunas enfermedades infecciosas o respiratorias, de modo que la identificación de las mismas incrementaría el impacto en salud pública del protocolo de cribado (39, 51).



## 2. Objetivo

### 2.1. Objetivo

El **objetivo principal** de este informe es conocer la evidencia existente sobre la efectividad clínica y el coste-efectividad del cribado neonatal de los DCCC en recién nacidos asintomáticos mediante PO en las primeras horas después del nacimiento.

Como **objetivos específicos** se plantearon los dos siguientes:

- valorar si, de acuerdo a la evidencia disponible, esta tecnología cumple los requisitos clave para la implantación de un programa de cribado en España recogidos en el “Documento marco sobre cribado poblacional”.
- valorar los aspectos organizativos, sociales, éticos o legales por si fueran de relevancia para la aplicación de esta tecnología, según los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

El **objetivo final** es disponer de la información necesaria para la toma de decisiones en el SNS de cara a avanzar en la concreción de los programas de cribado del SNS respecto a la posible inclusión del programa de cribado neonatal de las cardiopatías congénitas críticas en la cartera común básica del SNS.

### 2.2. Alcance

Se han abordado diferentes aspectos de la enfermedad en términos de incidencia y/o prevalencia, características clínicas, morbilidad, pronóstico y tratamiento.

Se ha estudiado la eficacia/efectividad de la prueba de cribado en términos de validez o rendimiento diagnóstico de la PO, su utilidad clínica y su eficiencia, en términos de coste-efectividad, con el fin de recoger toda la evidencia científica publicada para ofrecer la información más actualizada y pertinente de cara a ayudar en la toma de decisiones sobre su potencial incorporación como prueba de detección precoz de DCCC en el programa de cribado neonatal, así como para ofrecer información a los profesionales sanitarios implicados en el manejo de estos pacientes.

Por tanto, este informe va dirigido tanto a los profesionales como a los gestores de las prestaciones sanitarias.



## 3. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de estudios de validez diagnóstica, utilidad clínica, seguridad y de coste-efectividad de la PO como prueba de cribado para neonatos con DCCC. También se han revisado aspectos relativos a su implementación y a la aceptabilidad de la prueba por parte de los padres y profesionales sanitarios. En la elaboración de este informe se ha seguido el manual metodológico de EUnetHTA (*HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions 1.0*) (52) y la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) desarrollada en el marco de desarrollo de las actividades de la Red Española de Agencias de ETS y Prestaciones del SNS RedETS( 53).

### 3.1. Criterios de inclusión de los estudios.

#### Pregunta de investigación

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, establecidos *a priori*:

#### 1. Tipo y diseño de los estudios

Artículos originales basados en cohortes prospectivas o retrospectivas y estudios transversales, que estudiaran la validez diagnóstica de la PO para cribado de DCCC, que aportaran suficientes datos para construir la tabla 2x2. También se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, revisiones económicas narrativas, estudios de coste-efectividad o de coste-utilidad, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica.

Para la descripción de la patología y pruebas de cribado, y para el análisis de aceptabilidad de la prueba por parte de los padres y profesionales, y de las consideraciones organizativas y éticas, también se consideraron las revisiones narrativas.

Respecto a los estudios de evaluación económica, se incluyeron análisis de costes, coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio, y revisiones sobre evaluación económica de la PO como prueba de cribado.

No se incluyeron resúmenes de congresos, artículos no publicados, editoriales, cartas al editor ni revisiones narrativas (salvo las mencionadas anteriormente).

#### 2. Población y Condición clínica

Recién nacidos de ambos sexos, asintomáticos, antes del alta hospitalaria, para detección de DCCC.

### 3. Index test (prueba índice)

Pulsioximetría para medir la saturación de oxígeno, con el fin de realizar diagnóstico de DCCC en las primeras horas después del nacimiento. Se aceptaron los diferentes puntos de corte utilizados en los artículos, así como el resultado positivo o negativo del test informado por los autores.

### 4. Pruebas de referencia

Ecocardiograma, seguimiento clínico durante el primer mes de vida, consulta de registros clínicos o de mortalidad.

### 5. Medidas de resultados

De efectividad: resultados verdaderos positivos (VP), FP, falsos negativos (FN) y verdaderos negativos (VN) con los que construir la tabla 2x2, o los valores de sensibilidad (Se), especificidad (Sp), exactitud diagnóstica (Ex), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa (LRs) o odds ratio diagnóstica (DOR) aportados por los artículos originales.

De seguridad: eventos adversos en los neonatos, problemas de seguridad en profesionales sanitarios.

De impacto económico: se incluyeron estudios de costes que compararan diferentes estrategias de cribado, exploración clínica + PO frente a solo exploración clínica. O bien que compararan los resultados de realizar la PO en diferentes tiempos de vida del recién nacido.

## 3.2. Criterios de exclusión

- Estudios que no ofrecían datos relacionados con ninguna de las medidas de resultado consideradas en los criterios de inclusión o a partir de los cuales no se pudieran elaborar las tablas 2x2 para obtener los índices de validez diagnóstica de la prueba.
- Estudios que sólo presentaban resultados de investigación experimental o en animales, o que se referían únicamente a aspectos técnicos.
- Estudios duplicados, con los mismos pacientes y/o datos, o estudios desfasados por publicaciones posteriores de la misma institución.
- Estudios no publicados en la fecha de realización de la búsqueda, aunque ya hubieran sido aceptados para su publicación.
- Estudios de un caso, revisiones narrativas (exceptuando las que incluyeron aspectos organizativos y/o éticos), editoriales, abstracts de congresos, cartas al director y artículos de opinión.

### 3.3. Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se realizaron varias búsquedas sistemáticas de la literatura en mayo y octubre de 2019, con el fin de intentar identificar todos los estudios publicados. Para el estudio de efectividad diagnóstica de la PO se decidió considerar los estudios originales publicados a partir de enero de 2017 porque en una búsqueda preliminar de la literatura, se había localizado una revisión sistemática (54) de la Colaboración Cochrane publicada en 2018 cuya búsqueda había comprendido todos los estudios publicados hasta marzo de 2017. Para la revisión sobre el coste-efectividad de la PO no se limitó la búsqueda por fecha. Para ambas búsquedas se seleccionaron publicaciones en español, inglés, francés, italiano o alemán.

Se escrutaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed).
- Embase.
- Cochrane Database of Systematic Reviews, de Cochrane Library.
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database), del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<https://www.crd.york.ac.uk/>).
- Web of Science (WoS).
- SCOPUS.

Asimismo, se llevaron a cabo búsquedas en los siguientes registros de estudios clínicos:

- ClinicalTrials.gov, de NIH, U.S. National Library of Medicine.
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), de Cochrane Library.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/ictrp/en/>).
- EU Clinical Trials Register ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

También se realizó una búsqueda de literatura gris en los sitios web de asociaciones y sociedades médicas, y en las páginas web de las principales agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) nacionales e internacionales, sitios de guías de práctica clínica (GPC) y organismos regulatorios de productos sanitarios, como los siguientes:

- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, <http://www.inahta.org/about-inahta/>).
- RedETS (Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, <https://redets.mscbs.gob.es/>).
- AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality, [www.ahrq.gov/research/index.html](http://www.ahrq.gov/research/index.html)).
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, [www.cadth.ca/](http://www.cadth.ca/)).
- FDA (Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)).
- <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/>

Finalmente, se revisaron los listados de referencias de los artículos originales seleccionados y de las revisiones más relevantes y meta-análisis con el fin de recuperar estudios que no hubieran sido localizados a través de las estrategias de búsquedas utilizadas.

Para la localización de los estudios se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH (para Medline) o Emtree (para Embase) y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda en inglés y español, en función de las fuentes de información:

- Términos MESH: “Neonatal Screening”, “Oximetry”, “Heart Defects, Congenital”, “Cost-Benefit Analysis”.
- Términos Emtree: “newborn screening”, “pulse oximetry”, “congenital heart disease”.
- Términos libres:
  - Para la metodología: “screening”, “screening test”, “newborn screening”, “neonatal screening”, “cribado neonatal”, “tamización”, tamiz\*.
  - Para la tecnología: “oximetry”, “pulse oximetr\*”, “oxygen saturation”, “O2 saturation”, “oximetría de pulso”, “pulsioximetría”, “saturometría de pulso”.
  - Para la población y patología o condición clínica: “critical congenital heart defects”, CCHD, “critical congenital heart disease”, “cardiopatías congénitas críticas”, “defectos cardíacos congénitos críticos”, DCCC.

- Para los estudios de evaluación económica: “cost-effectiveness”, “cost-effectiveness analysis”, “costs”, “cost-utility”, “cost-benefit analysis”, “economic evaluation”, “coste-efectividad”, “coste-utilidad”, “evaluación económica”.

Las estrategias empleadas en las principales bases de datos se muestran en el anexo I.

Todas las referencias bibliográficas encontradas se volcaron al gestor bibliográfico EndNote X9, que permitió el manejo de las mismas en diferentes etapas de la elaboración del presente informe.

### 3.4. Selección de estudios

La utilización del gestor bibliográfico facilitó el primer cribado de las referencias duplicadas, de manera automática. A continuación, las tres revisoras, de forma independiente y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, realizaron una primera selección de artículos a partir de la lectura de los títulos y resúmenes, descartando también otras posibles referencias duplicadas. Después, los artículos inicialmente seleccionados como relevantes fueron recuperados a texto completo para su lectura y así decidir su inclusión definitiva en el informe. Esta etapa del proceso de selección fue realizada también, de forma independiente, por las tres revisoras. En el caso de artículos publicados más de una vez referidos a los mismos pacientes, se seleccionó la versión más reciente y que incluyera un mayor número de casos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso tras discusión entre las investigadoras.

Ni durante el proceso de selección ni en la posterior extracción de datos se enmascararon los nombres de los autores, de las instituciones ni de las revistas de publicación. Tampoco se contactó con los autores o investigadores de los artículos publicados.

### 3.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios finalmente seleccionados se realizó de forma independiente por las tres investigadoras, resolviendo los desacuerdos por consenso. Se utilizó un formulario de recogida de datos, elaborado específicamente para este informe, y basado en las categorías y dominios del Core Model 3.0 (55), a partir del que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Se extrajeron las características del estudio, la calidad y los resultados de la prueba en evaluación de cada estudio seleccionado. En este formulario se recogieron los datos y las variables más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe.

1) Para los estudios de efectividad diagnóstica y seguridad clínica de la PO se recogieron los siguientes datos:

- Datos bibliométricos del estudio: primer autor, año de publicación, periodo de estudio.
- Diseño del estudio: tipo de estudio, prospectivo o retrospectivo, uni o multicéntrico y número de hospitales participantes, inclusión consecutiva o no de pacientes.
- Contexto del estudio: país donde se realizó el estudio, estudio uni o multicéntrico, nacimiento ocurrido en hospital o en domicilio, tipo de hospital.
- Características de los pacientes: número de pacientes cribados, edad gestacional, edad (en horas, días), sexo, criterios de inclusión y exclusión de la población de estudio: si se incluyeron o no pretérminos y aquellos con diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita.
- Relacionadas con la cardiopatía: tipo de cardiopatía, prevalencia de DCCC, definición de la patología de interés, si se incluyeron o no pacientes con diagnóstico prenatal de cardiopatía.
- Datos relacionados con la PO (index test): nombre del dispositivo, protocolo seguido, momento en que se realiza, miembro/s (mano y/o pie, preductal vs postductal), puntos de corte de la saturación de oxígeno utilizados, saturación preductal, saturación postductal, diferencia de saturación entre miembros, valor del índice de perfusión periférico y punto de corte utilizado, duración (en minutos) de la PO (tiempo mínimo, máximo, medio y mediana) y si es en domicilio, tiempo requerido en la explicación a los padres.
- Datos relacionados con la prueba de referencia, especificando si son diferentes para los resultados positivos y negativos de la PO.
- Tiempo de seguimiento.
- N pacientes perdidos en el seguimiento.
- Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.
- Medidas de resultado:
  - Resultados de las pruebas de cribado:  
Los VP, VN, FP y FN para construir la tabla 2x2 de resultados de la PO. El test se consideró positivo o negativo si los niveles estaban por encima o por debajo, respectivamente, del punto de corte definido en el estudio primario. Valores de los índices diagnósticos y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Tasa de detección de la enfermedad: número de recién nacidos con DCCC detectados por la PO y detectados por la exploración física.

- Posibilidad de detección de otras patologías importantes como infecciones o procesos respiratorios con este programa de cribado, que también contribuirá a reducir la morbi-mortalidad ocasionada por estas otras enfermedades.
- Medidas de seguridad para el recién nacido y para el personal sanitario que realiza las pruebas.

## 2) De los estudios de costes se extrajeron los siguientes datos:

- Los mismos datos que en los estudios de efectividad diagnóstica: primer autor, año de publicación, país donde se desarrolla el estudio, etc.
- Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, etc.
- Opciones de cribado comparadas.
- Perspectiva del estudio de costes.
- Horizonte temporal de cada modelo.
- Tasa de descuento.
- Fuentes de información de donde se obtuvieron los datos de prevalencia de los DCCC en cada estudio y sobre los resultados de la PO y exploración física.
- Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.
- Año al que se convirtieron los costes.
- Costes de personal (multiplicando el tiempo de duración de cada prueba de cribado por el coste por hora del personal de enfermería/matrona/médico).
- Coste del equipo de PO (tanto del equipo nuevo como de los repuestos de sensores), costes de mantenimiento anual, número de dispositivos utilizados. El número medio de dispositivos utilizados por personal de enfermería y por hospital multiplicado por el número de usos y dividido por el total de niños nacidos por año, para obtener el coste del dispositivo por niño cribado.
- Costes de realizar la exploración clínica al recién nacido.
- Costes del ecocardiograma, si PO positiva.
- Costes de la consulta al pediatra, si PO positiva.
- Costes del tratamiento posterior al diagnóstico.
- Costes a largo plazo (si se incluían o no en el análisis) incluyendo calidad de vida y esperanza de vida. Costes por año de vida ganado.
- Si se realiza en domicilio, se considerarán otros gastos de derivación del paciente cuando la PO es positiva como consulta a un pediatra y traslado en ambulancia al hospital.

- El nivel de corte o threshold de la disposición a pagar (DAP). El nivel de corte utilizado por NICE es de £20.000 por AVAC (años de vida ajustados por calidad).
- Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.
- Calidad de los estudios aplicando el checklist previamente mencionado para estudios de evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias.
- Medidas de resultados de los estudios de costes. Medidas de impacto económico:
  - Coste adicional de la PO por niño cribado. Coste total del cribado (por ejemplo, para 100.000 recién nacidos) y el coste total si se implementara, en concreto, en España.
  - Ratio de coste-efectividad: cociente entre la diferencia de costes de la opción con PO y opción sin PO, dividido por la diferencia de diagnósticos a tiempo de niños con DCCC.
  - Ratio coste-efectividad incremental (ICERs, *incremental cost-effectiveness ratios*): representa el coste adicional por caso adicional de DCCC diagnosticado a tiempo por 100.000 nacidos vivos. Coste por diagnóstico a tiempo se refiere al diagnóstico precoz confirmado por ecocardiograma antes de que el RN presente colapso o muerte.
  - Resultados del análisis de sensibilidad (si se realizó) considerando diferentes alternativas, por ejemplo, diferentes puntos de corte de positividad de la PO, o diferentes momentos en la realización de la PO, o considerando diferentes costes en los equipos de PO o en los tiempos de depreciación de los equipos o en los costes del ecocardiograma, por ejemplo.
  - Datos sobre el impacto presupuestario, si se recogen en los estudios.

### 3.6. Calidad de los estudios y evaluación del riesgo de sesgos

La calidad metodológica y el riesgo de presentar sesgos de los estudios estudios de validez de pruebas diagnósticas fueron valorados, de forma independiente, por las tres investigadoras utilizando el cuestionario *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)*(56). Ver anexo II.

Esta herramienta incluye 4 dominios fundamentales (selección de los pacientes, prueba diagnóstica en estudio, prueba de referencia y flujo y cronograma). Para todas ellas se estudia el riesgo de sesgo y para las tres pri-

meras también se evalúa si existen dudas sobre su aplicabilidad. Cada una de las áreas es evaluada mediante unas preguntas específicas a las que se debe responder “sí”, “no” y “incierto”, y recibirá una valoración final según la probabilidad de que existan sesgos (alto, bajo o dudoso riesgo de sesgo) y sobre su aplicabilidad (alta, baja, dudosa). Los desacuerdos surgidos de esta valoración se resolvieron por consenso entre las tres evaluadoras.

La recogida de la valoración y análisis de la calidad de la evidencia y para la obtención de los gráficos correspondientes se utilizó el programa RevMan 5 (57). Los resultados se resumieron en el texto y en las tablas y figuras correspondientes.

Para los estudios de coste efectividad se utilizó el listado de comprobación propuesto por López Bastida y cols (58) para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Los estudios se clasificaron en 4 categorías según el cumplimiento de los dominios: excelente (si cumplieron el 100% de los dominios), buena calidad (75-100% de los dominios), moderada (50-75% de los dominios) y baja ( $\leq 50\%$  de los dominios).

### 3.7. Análisis de la validez diagnóstica y síntesis de los datos

Se ha realizado un meta-análisis de los resultados de los nueve estudios de efectividad diagnóstica, siguiendo los métodos propuestos por la Cochrane (59) y utilizando el programa STATA 16 (StataCorp, TX, USA).

La síntesis estadística y gráfica de los resultados se realizó mediante una regresión binaria de efectos mixtos bivariante (comando `midas` de STATA)(60). También se utilizó este comando para explorar la heterogeneidad, tanto la no-observada como la debida al efecto umbral o por influencia de determinadas covariables, y para analizar el sesgo de publicación. Además, para obtener información que ayudara a la toma de decisiones clínicas, se generaron el nomograma de Fagan, las matrices de los LRs y los gráficos de modificación de probabilidad.

Las medidas de rendimiento diagnóstico de la PO de cada estudio se calcularon

Se extrajeron los valores VP, FP, FN y VN de cada estudio para elaborar las tablas 2x2 de los resultados del test y de la prueba de referencia (en ambos casos, los resultados fueron dicotómicos) y se calcularon los índices diagnósticos Se, Sp, LRs, VPP, VPN y DOR, y sus IC 95%. Se presentaron los resultados de los pares Se y Sp, LR positiva y LR negativa, y DOR y score diagnóstico, de cada estudio de forma gráfica en los forest plots (61). La inspección visual de estos gráficos y de la representación de los pares de

Se y Sp en el plano ROC permitieron valorar si existía variabilidad entre los estudios incluidos.

El análisis de la distancia (D) de Cook ayudó a identificar los estudios que podían influir en los resultados y a encontrar posibles outliers. También los gráficos de Galbraith se utilizaron para explorar la heterogeneidad entre estudios para la tasa de VP (TVP), tasa de VN (TVN) y las LRs, y permitieron identificar, de manera visual, los outliers. A través de los gráficos de Galbraith se analizó la heterogeneidad. Estos gráficos representan una medida del efecto estandarizada (en el eje y) frente al inverso de la precisión (en el eje x). Se calcula la recta de regresión que pasa por el origen y una región de confianza al 95% (de +2 a -2 en el eje y). Los estudios fuera de estos márgenes de confianza se consideraron outliers. Además, los posibles outliers se evaluaron mediante su localización en el diagrama de cajas bivalente, considerando como atípicos aquellos que quedan por fuera del margen de confianza al 95% representado por el óvalo externo del gráfico.

Se estudió la presencia de efecto umbral mediante el análisis de la relación entre la Se y la Sp de los estudios (61) y el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. La representación de los estudios en el plano ROC también contribuyó a analizar si existía dicho efecto umbral. Se descartó la presencia de este tipo de heterogeneidad por lo que se procedió a calcular los estimadores agregados y sus IC 95% para cada índice de validez diagnóstica (62) y se estudió la heterogeneidad estadística mediante el estadístico Q de Cochran, que sigue una distribución  $\chi^2$  con k-1 grados de libertad, y que determina si la diferencia encontrada entre estudios es mayor de la esperada por el azar. También se cuantificó la heterogeneidad mediante el índice de inconsistencia ( $I^2$ ) que describe el porcentaje de la variabilidad total que es debida a la heterogeneidad y no al azar. Un valor de 0% indicaría que no se observa heterogeneidad, valores >50% indicarían heterogeneidad sustancial. Una ventaja del  $I^2$  es que no depende del número de estudios incluidos en el MA.

Para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad se realizó un análisis por subgrupos mediante modelos de meta-regresión bivalente univariable. Las covariables potenciales se transformaron en variables dicotómicas. Se analizó la influencia de las siguientes covariables: diseño del estudio prospectivo vs no prospectivo, inclusión consecutiva o no de recién nacidos en el estudio, medición de la PO antes o después de las primeras 24 h de vida, inclusión o no de pacientes con diagnóstico prenatal ecocardiográfico de CC, inclusión o no de recién nacidos pretérmino.

Se evaluó el posible sesgo de publicación mediante el gráfico en embudo (funnel plot) representando la DOR frente al inverso de la raíz cuadrada del tamaño muestral efectivo (*effective sample size, ESS*) (63, 64). Se evaluó estadísticamente el grado de asimetría, mediante el test de Deeks, aceptan-

do que si el coeficiente de la pendiente de regresión tiene un valor  $p < 0,10$  es indicativo de asimetría significativa (65).

Para estudiar la utilidad clínica de la PO se utilizaron los LRs para calcular la probabilidad post-test basada en el teorema de Bayes. Esta información se representó mediante el nomograma de Fagan. Cuanto mayor sea la LR positiva y menor la LR negativa, mayor será el efecto del test en el cambio de probabilidad de pre a post-test. También se utilizó la matriz o gráfico de dispersión de las LRs, que aportó información sobre la utilidad de la PO a partir del cuadrante en que aparecía representado el estimador puntual sumario combinado. Finalmente, se generó el gráfico de modificación de la probabilidad, que representa la relación entre las probabilidades pre-test y pos-test, con las curvas del test positivo (por encima de la línea diagonal) y negativo (por debajo de la diagonal), por separado.



## 4. Resultados

### 4.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda sistemática de estudios de efectividad diagnóstica y de evaluación económica de la PO para detección de DCCC permitió localizar un total de 326 referencias. En el anexo III, las figuras 15 y 16 representan sendos diagramas de flujo del proceso de selección de ambas búsquedas. La búsqueda de estudios de efectividad recuperó 279 referencias (274 mediante búsqueda electrónica y otras 5 más a partir de los listados de referencias de algunos estudios relevantes). De este número inicial, se descartaron 155 duplicados. La lectura del título y abstracts de las 124 referencias potencialmente elegibles llevó a descartar 81, quedando un total de 43 que fueron recuperadas a texto completo, y tras su lectura se procedió a excluir 25 artículos que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, quedaron seleccionados 13 estudios de efectividad diagnóstica y 5 relacionados con aspectos organizativos, de implementación o de aceptabilidad de la prueba por parte de los padres y los profesionales sanitarios.

En cuanto al proceso de selección de los estudios de evaluación económica de la PO, inicialmente se recuperaron de forma electrónica 45 referencias y otras 2 de los listados de otros estudios. Tras eliminar 3 referencias duplicadas, se procedió a la lectura del título y abstract y de este modo se descartaron 22. La lectura del texto completo de las restantes 22 referencias llevó a excluir 13 artículos y se seleccionaron 9 para este informe, 6 de los cuales eran estudios de coste-efectividad o coste-utilidad y 3 fueron estudios de costes, de usos y recursos sanitarios.

Los estudios excluidos y los correspondientes motivos de exclusión se recogen en las tablas 8 y 9 del anexo IV.

### 4.2. Características de los estudios incluidos de efectividad diagnóstica

Para la revisión sistemática sobre la efectividad diagnóstica de la PO en el screening de DCCC se incluyeron 13 estudios originales (21, 26, 37, 66-75).

Algunas características de estos estudios se resumen en la tabla 1. En el anexo V se muestran de forma detallada los datos y resultados de cada uno de estos estudios, recogidos en las correspondientes tablas.

**Tabla 1. Algunas características de los estudios incluidos sobre efectividad de la PO en screening de DCCC**

Primer autor	Año	País	Tipo de estudio	Multi-céntrico	Inclusión consecutiva	Edad gestacional	Pre-término	Diagnóstico prenatal de CC	Dispositivo para PO	Tiempo en que se realizó la PO
Cloete	2019	Nueva Zelanda	Prospectivo	sí	NI	≥35	sí	no	Masimo; Radical SET, versión 5 con sensores reutilizables.	2-24 h.
Danworapong	2019	Tailandia	Retrospectivo	no	sí	>37	no	no	Novamatrix Oxypleth Pulse Oximeter model 520 A (Soma Technology, Inc., USA) con sensores blandos reutilizables para neonatos.	>24 h.
Dilli	2019	Turquía	Prospectivo	sí	sí	≥34 semanas (media: 38,4 ± 1,2 semanas)	sí	no	Masimo Radical-7 (Masimo Corp., Irvine, California, EEUU).	31,5 ± 12,1 h (mediana de 25 h; IQR: 24-38 h; min-máx 12-120 h).
Uygur	2019	Turquía	Prospectivo	no	sí	A término	no	sí	NI	24-48 h o justo antes del alta.
Diller	2018	EEUU	Retrospectivo	no	NI	A término	no	no	NI	NI
Narayen	2018	Países Bajos	Prospectivo	sí	NI	>35	no	no	Nelcor PM10N con sensores reutilizables y tiras adhesivas desechables (Medtronic, Dublin, Ireland).	Día 1, al menos 1 hora después del nacimiento, y días 2 o 3.

<b>Tabla 1. Algunas características de los estudios incluidos sobre efectividad de la PO en screening de DCCC (continuación)</b>										
Paranka	2018	EEUU	Prospectivo	sí	NI	35-44	sí (tarños)	sí	Nelcor, Massimo o Phillips.	24-96 h tras nacimiento.
Almawazini	2017	Arabia Saudí	Prospectivo	no	sí	>34	sí	no	Masimo Corporation, 40 Parker Irvine, CA, USA.	A las 24 h del nacimiento o entre 12-24 h si recibieron el alta temprana.
Guillory	2017	EEUU	Prospectivo	sí	sí	NI	NI	NI	NI	>24 h.
Hu	2017	China	Prospectivo	sí	sí	NI	NI	no	NI	Edad mediana: 26 h (rango, 6-72 h).
Klausner	2017	EEUU	Prospectivo	sí	NI	<37 semanas el 90,5%	sí	no	NI	24-72 h, el 94,9% de niños.
Shahzad	2017	Pakistán	Transversal	no	sí	A término	no	no	Masimo Set Rad 8 (Modelo No. M80592, Masimo Corporation, California).	2,17 ± 1,62 días (rango: <24 h a 7 días).
Taksande	2017	India	Prospectivo	no	sí	NI	sí	no	Massimo Single Extraction Technology (SET) con sensores reutilizables Nelcor SpO <sub>2</sub> sensor OXI-A/N.	<4 h.

CC: cardiopatía congénita, NI: no informado, PO: pulsioximetría.

El número total de recién nacidos cribados con PO en estos estudios ha sido 335.883. La mayoría fueron prospectivos, salvo dos retrospectivos (68, 69) y un estudio transversal (75). En 8 estudios (21, 26, 37, 66, 68, 70, 71, 75) se indicó expresamente que la inclusión había sido consecutiva, mientras que en el resto no se informó. Todos se desarrollaron en el ámbito hospitalario pero, además, el estudio de Narayen y cols (73) incluyó nacidos en domicilio cribados con PO. Aproximadamente la mitad fueron estudios multicéntricos, con participación de 3 o 4 centros en tres estudios (37, 67, 72) pero con un número mucho más elevado en otros tres (70, 71, 74) pues contaron con la participación de 13, 15 y 34 hospitales, respectivamente; y en el estudio de Narayen y cols (73) se incluyeron 14 hospitales y 75 consultas de enfermería. Los hospitales participantes fueron de diferentes niveles de atención sanitaria, desde rurales a hospitales terciarios y universitarios.

En general, no se han encontrado grandes diferencias en la población estudiada (sesgo de espectro). Todos eran recién nacidos asintomáticos. En cinco artículos (21, 26, 68, 71, 72, 75) se informó sobre el sexo de los recién nacidos, siendo 103.370 niñas y 89.606 niños. La edad gestacional fue mayor de 34 o 35 semanas, aunque cuatro estudios (21, 68, 69, 75) sólo incluyeron nacidos a término. Sólo dos estudios (21, 74) incluyeron pacientes con diagnóstico prenatal ecocardiográfico de cardiopatía congénita.

La PO se midió después de transcurridas 24 h tras el nacimiento en todos los recién nacidos de cinco estudios (21, 68, 70, 72, 74); en cuatro estudios (37, 66, 71, 75) se midió la PO a partir de las primeras 24 h de vida pero en aquellos recién nacidos que iban a recibir el alta temprana, se hizo la PO antes de esas 24 h. Sólo en dos estudios (26, 67) se realizó la PO antes de las 24 h a todos los recién nacidos. Y en un estudio (73) se realizó en varias ocasiones, el día 1 al menos una hora después del nacimiento y los días 2 y 3. Todos los estudios determinaron la saturación de oxígeno pre y postductal a excepción del realizado por Cloete y cols (67) donde sólo se determinó la SpO<sub>2</sub> a nivel post-ductal.

En casi la totalidad de estudios se utilizó el mismo criterio para definir como positiva (patológica) la prueba de la PO, estableciendo el punto de corte en una saturación de oxígeno <90%, o una SpO<sub>2</sub> entre 90-94% y una diferencia de saturación mano-pie >3% tras repetir la prueba entre una y tres ocasiones, separadas 1 hora entre sí. Del estudio de Almawazini y cols(66), uno de los centros hospitalarios participantes consideró el valor normal de SpO<sub>2</sub> ≥93%. Dos estudios (26, 67) no tuvieron en cuenta la diferencia mano-pie como criterio diagnóstico pero en uno de ellos (26) se consideraron dos puntos de corte de la SpO<sub>2</sub>: <95% y <90%. En dos estudios (21, 72) se estableció el punto de corte de la diferencia mano-pie en el 4%.

Dilli y cols (37) también tuvieron en cuenta el PPI, tomando como punto de corte un valor de 0,7 de tal manera que consideraron que la PO era patológica si la saturación de oxígeno era <90% en mano o pie, o si persistía una saturación entre 90-94% o un PPI <0,7 o si la diferencia mano-pie era >3%, en 3 ocasiones separadas entre sí 1 hora. El valor medio de este índice fue  $2,8 \pm 2,0$  a nivel preductal y  $2,3 \pm 1,3$  a nivel postductal. Los autores refirieron no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el PPI en los pacientes con y sin DCCC. El único paciente con un PPI <0,7 presentó hipoplasia de istmo aórtico. Uygur y cols (21) también utilizaron el PPI junto a la  $SpO_2$  y encontraron que para un punto de corte de 0,7 a nivel preductal, alcanzaba una  $Se=33,3\%$ ,  $Sp=99,2\%$ ,  $VPP=30,6\%$  y  $VPN=99,3\%$ , mientras que a nivel post-ductal,  $Se=36,4\%$ ,  $Sp=98,4\%$ ,  $VPP=19,4\%$  y  $VPN=99,3\%$ . De los 3 FN detectados con PO, fue posible detectar un paciente con estenosis aórtica gracias al resultado del PPI.

Dos estudios (37, 74) analizaron la influencia de la altitud geográfica sobre los resultados de la PO, generando una mayor tasa de FP (TFP). En uno de ellos (74) se constató que se detectaba una mayor tasa de resultados positivos y una opción para reducir el número de FP era administrar oxígeno a los recién nacidos y con ello corregir el descenso en la presión de oxígeno relacionado con la altitud. En el otro estudio (37) se aplicó la PO como cribado en 4 hospitales situados a diferentes altitudes y consideraron que se trata de un elemento importante a considerar a la hora de implementar la prueba de screening en la población.

El estudio ecocardiográfico fue el método de confirmación cuando la PO era positiva en todos los estudios. Por el contrario, ante un PO negativa sólo dos estudios (26, 75) realizaron también ecocardiografía para confirmar los resultados; cuatro estudios (68-71) utilizaron el seguimiento clínico de los recién nacidos para ver la evolución y confirmar que no sufrían DCCC; tres artículos (67, 69, 72) acudieron a la información recogida en registros clínicos y registros de mortalidad, y los restantes cuatro estudios (21, 37, 66, 74) no aportaron información sobre este aspecto.

En dos estudios se mencionó que la PO permitió detectar otras patologías diferentes de los DCCC, en un 0,6% de recién nacidos en un caso (73) y en el otro estudio (67), en un 0,27% ( $n=45$ ), incluyendo neumonía, taquicardia supraventricular, neumotórax, taquipnea transitoria, aspiración meconial, sepsis e hipertensión pulmonar.

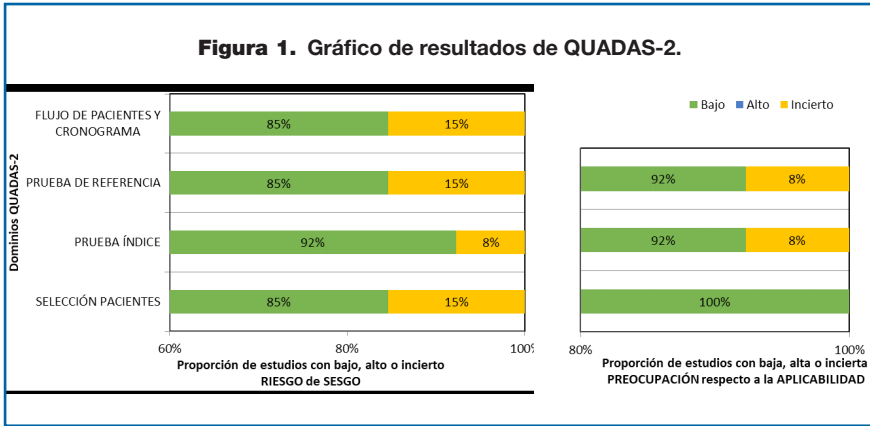
En total, el número de recién nacidos en los que se confirmó la presencia de DCCC ascendió a 311 mientras que en los restantes 335.572 no se encontró enfermedad.

Ninguno de los estudios incluyó entre sus objetivos estudiar la seguridad de la PO y no se mencionaron complicaciones ni eventos adversos relacionados con el procedimiento.

### 4.3. Calidad de la evidencia de los estudios de efectividad diagnóstica

En el anexo VI se presentan los resultados de la valoración realizada por las tres investigadoras respecto a cada ítem y dominio de la calidad metodológica de cada estudio incluido. La tabla 2 se resume el riesgo de sesgo y preocupación por la aplicabilidad de los resultados. En la figura 1 se muestran los gráficos de porcentaje de riesgo de sesgo y de la preocupación respecto a la aplicabilidad de los resultados de estos estudios. En general, la mayoría de los estudios presentó una baja probabilidad de sesgo (del 85% o superior) y generaron una baja preocupación respecto a la aplicabilidad de sus resultados (superior al 90%). En la mayoría de los estudios, la selección de los pacientes se realizó de forma consecutiva y se incluyeron poblaciones similares con adecuados criterios de inclusión y exclusión. La prueba en estudio se realizó siempre antes que la de referencia, de modo que la interpretación de los resultados se hizo de manera ciega, definiendo a priori un punto de corte concreto, por ello, tanto el riesgo de sesgo como la preocupación por su aplicabilidad se consideraron bajos. Respecto a la prueba de referencia, tanto la ecocardiografía como el seguimiento clínico o los datos recogidos de registros clínicos o de mortalidad se consideran válidos para confirmar tanto los resultados positivos como los negativos de la PO. Y aunque la interpretación de la prueba de referencia se realizó, en la mayoría de los casos, después de conocer el resultado de la PO, hemos considerado que la probabilidad de que dicho conocimiento influyera en la interpretación de la prueba de referencia sería baja. El trabajo de Diller y cols (69) se ha valorado como incierto para estos tres dominios porque los datos informados fueron escasos o generaron dudas de interpretación. En cuanto al flujo de pacientes y cronograma, la probabilidad de sesgo también fue valorada como baja en todos los estudios salvo en dos (66, 70), en los que se consideró incierta por no disponerse de suficiente información.

Tabla 2. Presentación tabular de los resultados de QUADAS-2									
ESTUDIO	Riesgo de sesgo				Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados				
	Selección pacientes	Index test	Test de referencia	Flujo y cronograma	Selección pacientes	Index test	Test de referencia	Index test	Test de referencia
Cloete, 2019	?	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Danworapong, 2019	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Dilli, 2019	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Uygur, 2019	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Diller, 2018	?	?	?	☺	☺	?	?	?	☺
Narayan, 2018	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Paranka, 2018	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Almawazini, 2017	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺	☺	☺
Guilloy, 2017	☺	☺	?	?	☺	☺	☺	☺	?
Hu, 2017	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Klausner, 2017	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Shahzad, 2017	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Taksande, 2017	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
☺ Bajo Riesgo	☺ Alto riesgo	?	?	?	?	?	?	?	?



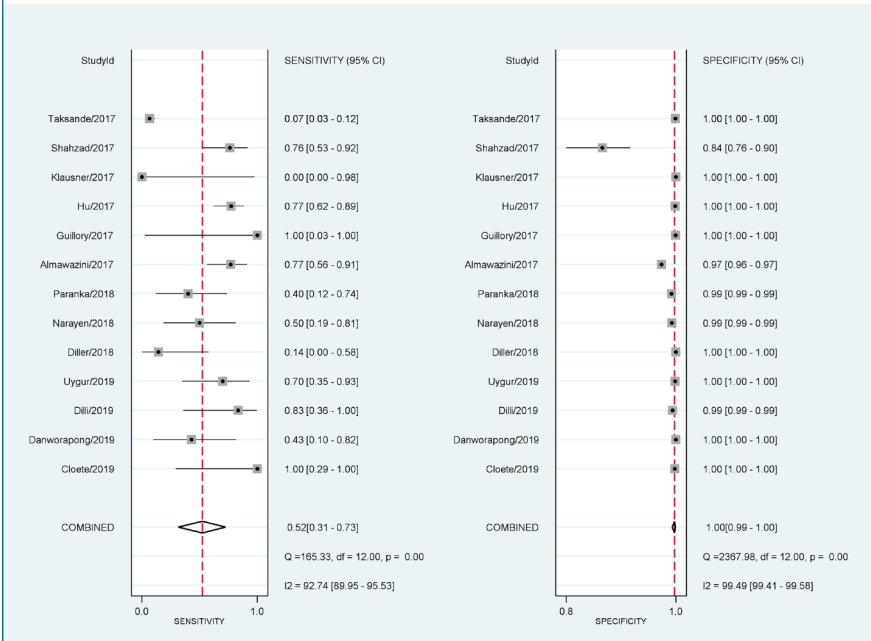
#### 4.4. Meta-análisis de efectividad de la PO para screening de DCCC

Los 13 estudios de efectividad diagnóstica de la PO se incluyeron en la síntesis cuantitativa. Se descartó homogeneidad estadística entre estudios con un  $Q=261,801$  ( $p=0,000$ ) y un  $I^2$  de 99,95% (IC 95%: 99-100), indicativo de gran heterogeneidad.

Los forest plots de Se y Sp (figura 2) permitieron observar una marcada heterogeneidad en los resultados de Se entre estudios, con valores que oscilaron entre 0,14 y 1,00, aunque son tres artículos (26, 69, 72) los que presentan una Se especialmente baja. Para la Sp, los resultados fueron más homogéneos y, exceptuando un estudio (75) que presentó un valor agregado de Sp de 0,84, los demás presentaron valores entre 0,97-1,00. También se encontró una gran heterogeneidad entre estudios, para las LR positiva y negativa, y para la DOR y score diagnóstico, reflejada en los correspondientes forest plots y por los test estadísticos (anexo VII, figuras 17 y 18). En estos mismos forest plots se representa el estimador sumario y su IC 95%, como un diamante, y se dan los test estadísticos de heterogeneidad y el  $I^2$  para cada índice diagnóstico.

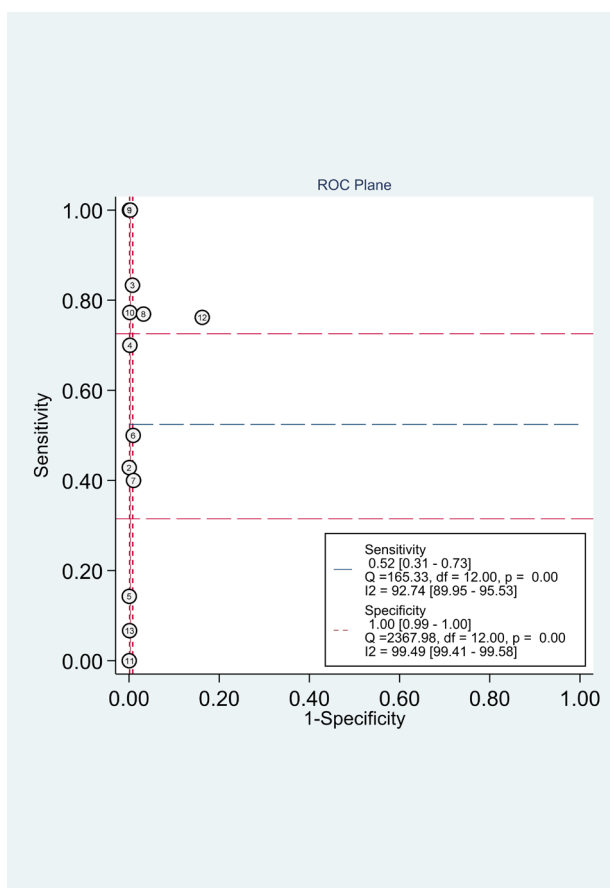
Esa misma heterogeneidad en la Se se visualizó en la presentación de estudios en el plano ROC (figura 3).

**Figura 2. Forest plots de Se y Sp.**



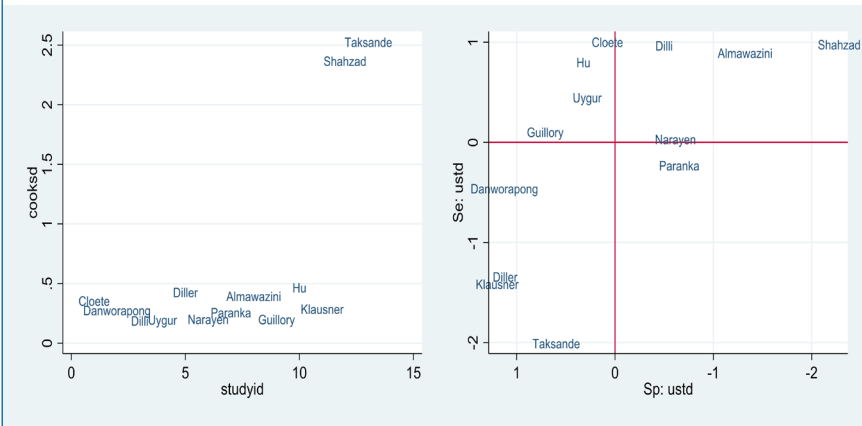
Forest plots de Se y Sp con los estimadores de Se y Sp de cada estudio y sus IC 95%, además del estimador agregado en forma de diamante y los correspondientes tests estadísticos de heterogeneidad.

**Figura 3. Datos observados en el plano ROC.**



Dos de los estudios incluidos parecen presentar mayor variabilidad en relación a los demás, tal como han mostrado el análisis de outliers y como se observa en el plano de dispersión de la distancia D de Cook, que permite analizar los estudios con mayor influencia en los resultados. En este caso, los estudios de Shazad (75) y Taksande (26) presentaron una D claramente superior a 1,53. Son precisamente estos dos estudios los únicos en los que se utilizó la ecocardiografía para confirmar tanto los casos con PO positiva como con PO negativa, mientras que en el resto, las pruebas de referencia fueron el seguimiento o la consulta de registros clínicos o de mortalidad. Ver figura 4.

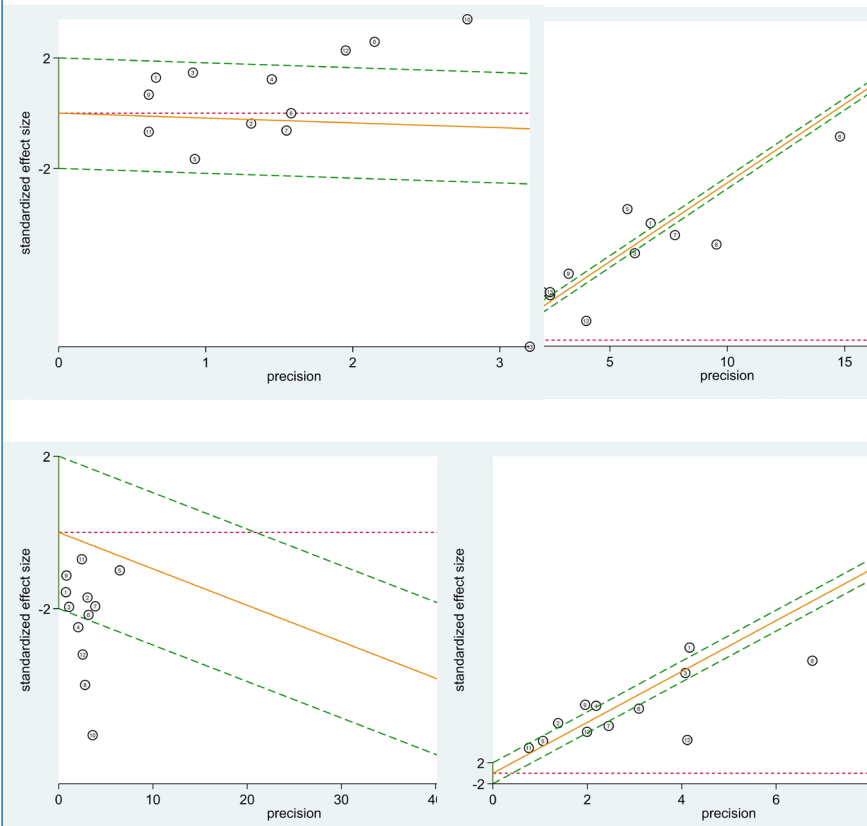
**Figura 4. Gráficos de la distancia de Cook y de los residuos estandarizados.**



Gráficos de dispersión de la distancia de Cook de cada estudio (figura de la izda.) y de los residuos estandarizados (figura de la dcha.).

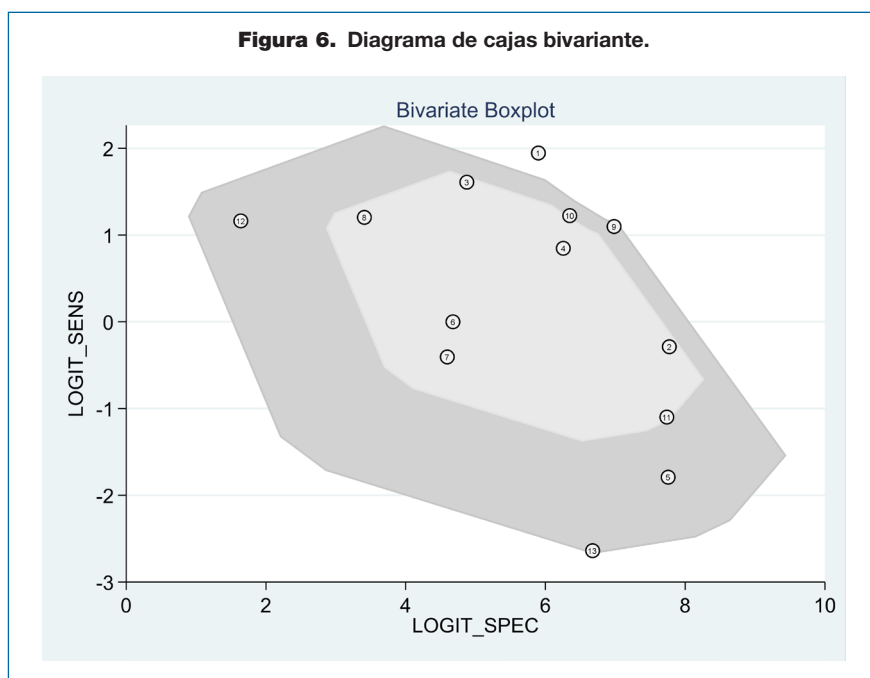
En el gráfico de Galbraith para la TVP y LR positiva, prácticamente todos los estudios estaban contenidos entre los márgenes de confianza. También coinciden estos gráficos en señalar como outliers los mismos estudios (26, 75) que mostraban la mayor D, además de mostrar otros dos estudios (66, 71) algo alejados de dicho margen; estos mismos gráficos para la TVN y LR negativa confirmaron que pocos estudios presentaban heterogeneidad en la Sp. Figura 5.

**Figura 5. Gráficos de Galbraith.**



Los gráficos de Galbraith para el análisis de heterogeneidad entre estudios de las transformaciones estandarizadas de los logit de TVP (gráfica superior izda), TVN (gráfica superior dcha), LR positiva (gráfica inferior izda) y LR negativa (gráfica inferior dcha) frente al inverso de sus precisiones

El diagrama de cajas bivalente mostró que la casi totalidad de estudios se situaba dentro de la distribución mediana (óvalo interno), salvo uno de los estudios (67) que aparece como outlier por fuera del margen de confianza, aunque también cerca del borde están situados los estudios de Shazad y cols (75) y Taksande y cols (26). Figura 6.



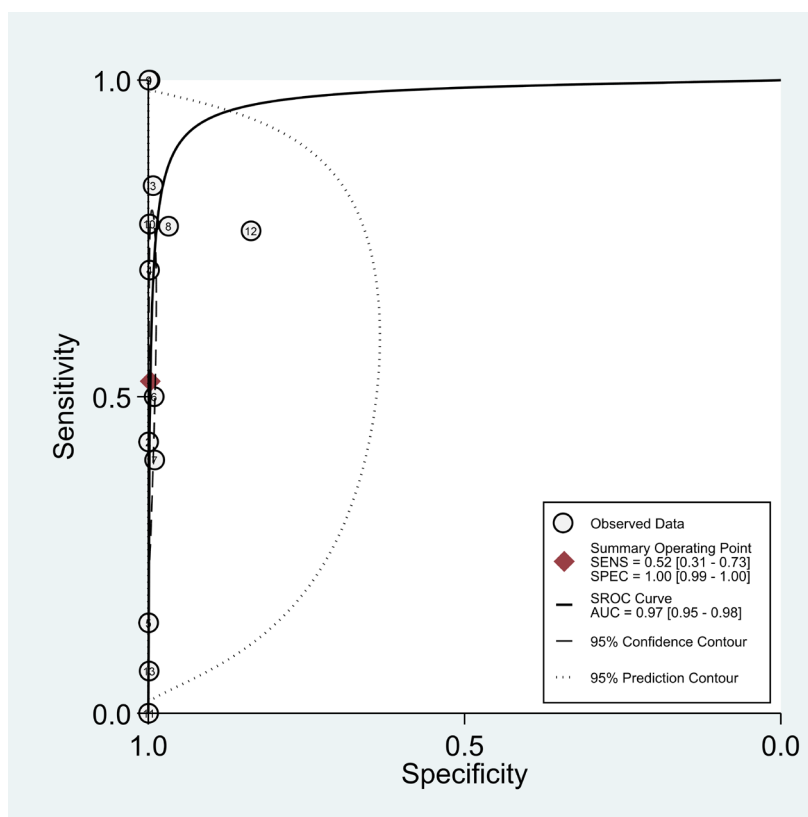
La evaluación visual de los datos en el plano ROC era compatible con ausencia de efecto umbral. El análisis estadístico también descartó la presencia de efecto umbral, encontrando que el coeficiente de correlación entre Se y Sp era de  $-0,53$  y se estimó una probabilidad de heterogeneidad debida al efecto umbral de tan sólo un  $0,28$ .

Se estimaron los estimadores sumarios y los IC al 95% de los distintos índices diagnósticos. Sus valores y los estadísticos de homogeneidad y el  $I^2$  se presentan en la tabla 3. Y la curva SROC con el estimador puntual sumario de Se y SP y las áreas de confianza y predicción se muestran en la figura 7.

**Tabla 3. Estimadores sumarios con sus IC 95% y test de homogeneidad e I2.**

<b>Estimador sumario</b>	<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Estadístico Q</b>	<b>P valor</b>	<b>I<sup>2</sup></b>	<b>IC 95%</b>
Sensibilidad	0,52	0,31-0,73	165,33	0,00	92,74	89,95-95,53
Especificidad	1,00	0,99-1,00	2.367,98	0,00	99,49	99,41-99,58
LR+	168,68	69,92-406,94	533,06	0,00	97,15	97,15-98,35
LR-	0,48	0,30-0,75	951,05	0,00	98,74	98,46-99,02
DOR	353,55	131,44-950,98	4,0e+11	0,00	100,00	100,00-100,00

**Figura 7. Curva SROC de la PO.**

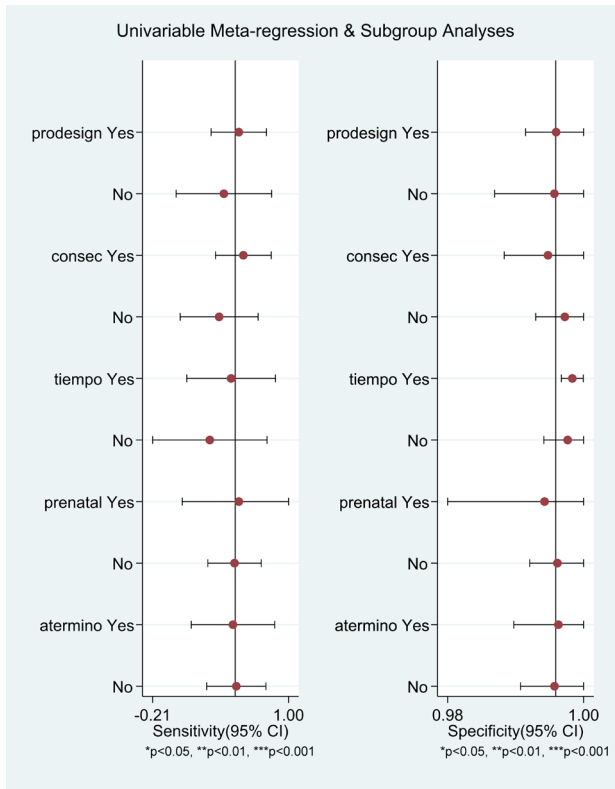


Curva SROC con las regiones de confianza y de predicción al 95%, alrededor del estimador puntual sumario de Se y Sp. AUC: área bajo la curva ROC.

El AUROC de 0,97 (IC 95%: 0,95-0,98) indicaría que la PO tiene un alto rendimiento diagnóstico para detectar DCCC.

El análisis de subgrupos y meta-regresión informó que la única variable con influencia en los resultados era el tiempo de realización de la PO, de manera que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,00$ ) en el rendimiento diagnóstico de la PO entre los estudios que realizaban el test antes y después de las primeras 24 h de vida. Por el contrario, la meta-regresión descartó la influencia de otros factores como el diseño prospectivo o no del estudio, o la inclusión consecutiva o no de los recién nacidos, o si se trataba de recién nacidos a término o pretérmino, o si tenían ya diagnóstico prenatal de CC. Figura 8 y tabla 4

**Figura 8. Análisis de subgrupos. Forest plots para las variables consideradas.**



**Tabla 4. Meta-regresión de las covariables analizadas.**

**Sensitivity and Specificity**

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
prodesign	Yes	10	0.56 [0.31 - 0.80]	0.60	1.00 [0.99 - 1.00]	0.33
	No	3	0.42 [-0.00 - 0.85]	-	1.00 [0.99 - 1.00]	-
consec	Yes	8	0.60 [0.35 - 0.85]	0.36	1.00 [0.99 - 1.00]	0.56
	No	5	0.38 [0.03 - 0.73]	-	1.00 [0.99 - 1.00]	-
tiempo	Yes	5	0.49 [0.09 - 0.88]	0.60	1.00 [1.00 - 1.00]	0.80
	No	2	0.30 [-0.21 - 0.81]	-	1.00 [1.00 - 1.00]	-
prenatal	Yes	2	0.56 [0.05 - 1.00]	0.87	1.00 [0.98 - 1.00]	0.23
	No	11	0.52 [0.28 - 0.76]	-	1.00 [0.99 - 1.00]	-
atermino	Yes	4	0.50 [0.13 - 0.88]	0.90	1.00 [0.99 - 1.00]	0.54
	No	9	0.53 [0.27 - 0.80]	-	1.00 [0.99 - 1.00]	-

**Joint Model**

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
prodesign	Yes	0.39	0.82	0	0	100
	No	-	-	-	-	-
consec	Yes	0.99	0.61	0	0	100
	No	-	-	-	-	-
tiempo	Yes	112.11	0.00	98	97	99
	No	-	-	-	-	-
prenatal	Yes	0.08	0.96	0	0	100
	No	-	-	-	-	-
atermino	Yes	0.02	0.99	0	0	100
	No	-	-	-	-	-

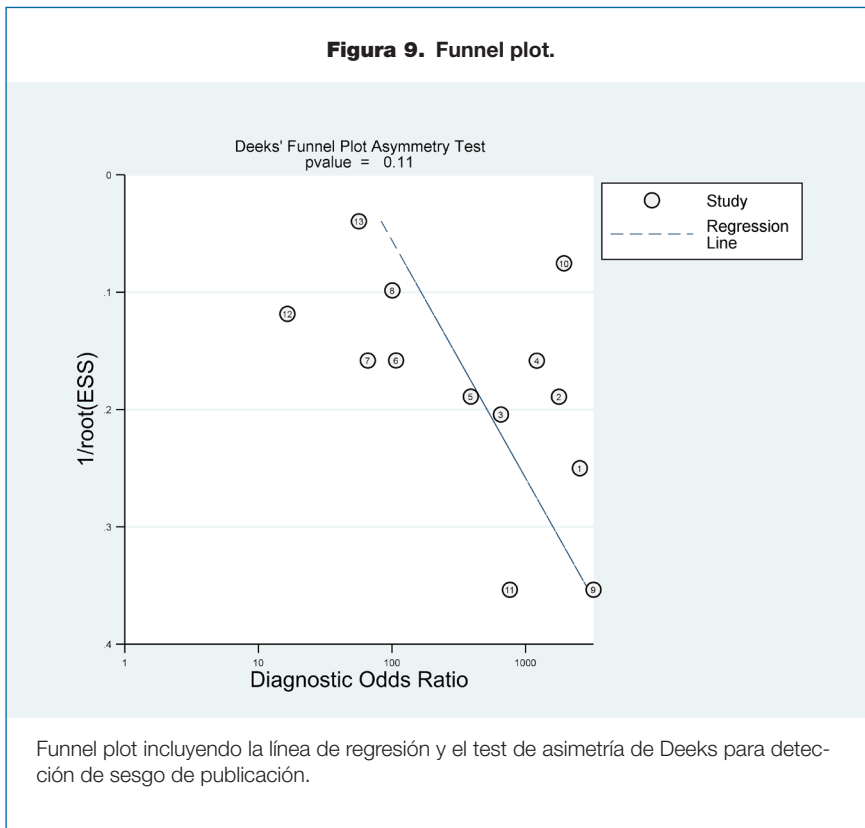
```

+-----+
-----+
| Parameter category LRTChi2 Pvalue I2 I2lo I2hi |
|-----|
|-----|
| prodesign Yes 0.39 0.82 0 0 100 |
| No . . . . . |
| consec Yes 0.99 0.61 0 0 100 |
| No . . . . . |
| tiempo Yes 112.11 0.00 98 97 99 |
| No . . . . . |
| prenatal Yes 0.08 0.96 0 0 100 |
| No . . . . . |
| atermino Yes 0.02 0.99 0 0 100 |
| No . . . . . |
+-----+
-----+

```

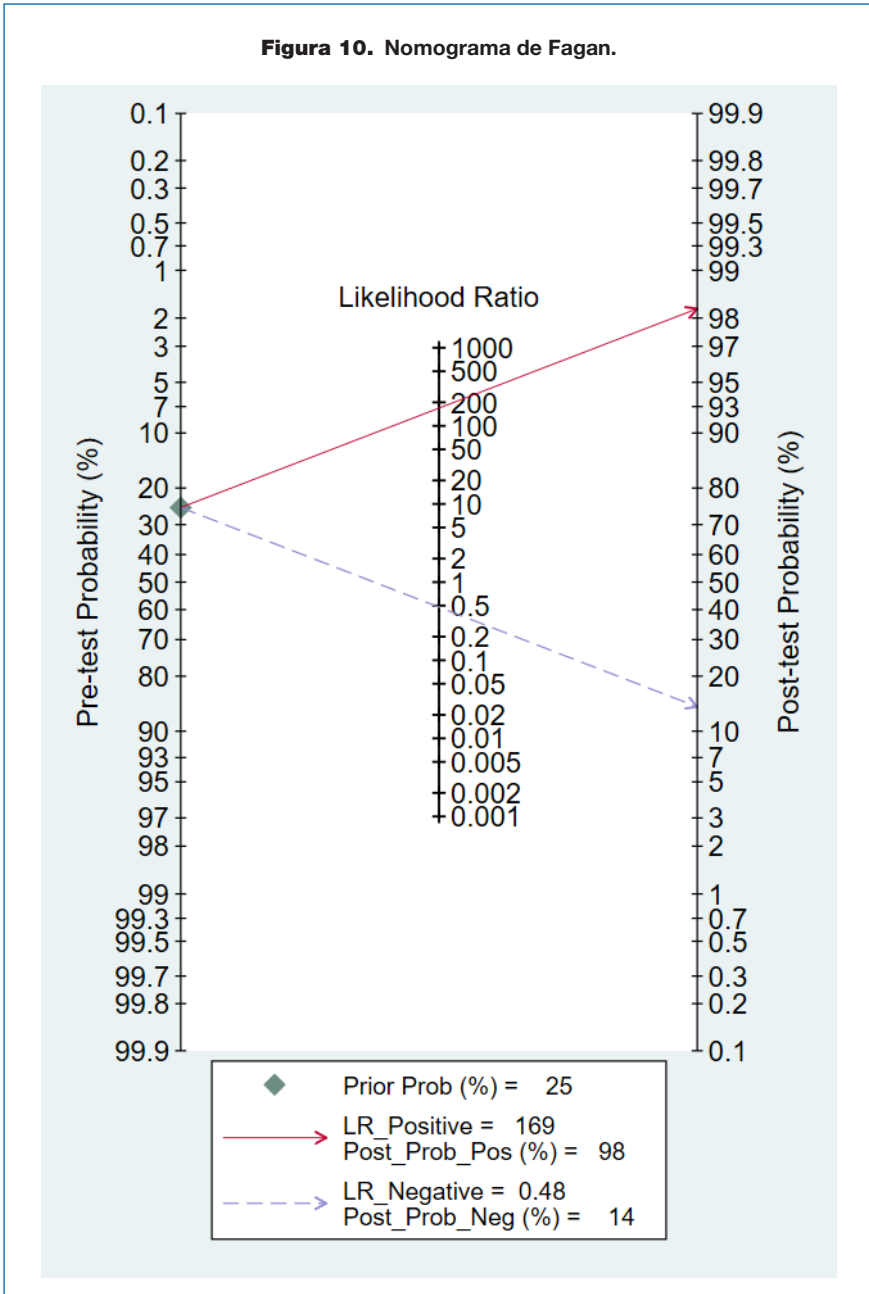
No se encontraron datos que evidenciaran la existencia de sesgo de publicación gráficamente ni mediante el estadístico de Deeks (figura 9). El p-valor no significativo del coeficiente de la pendiente sugeriría simetría en los datos y baja probabilidad de sesgo de publicación.

**Figura 9. Funnel plot.**



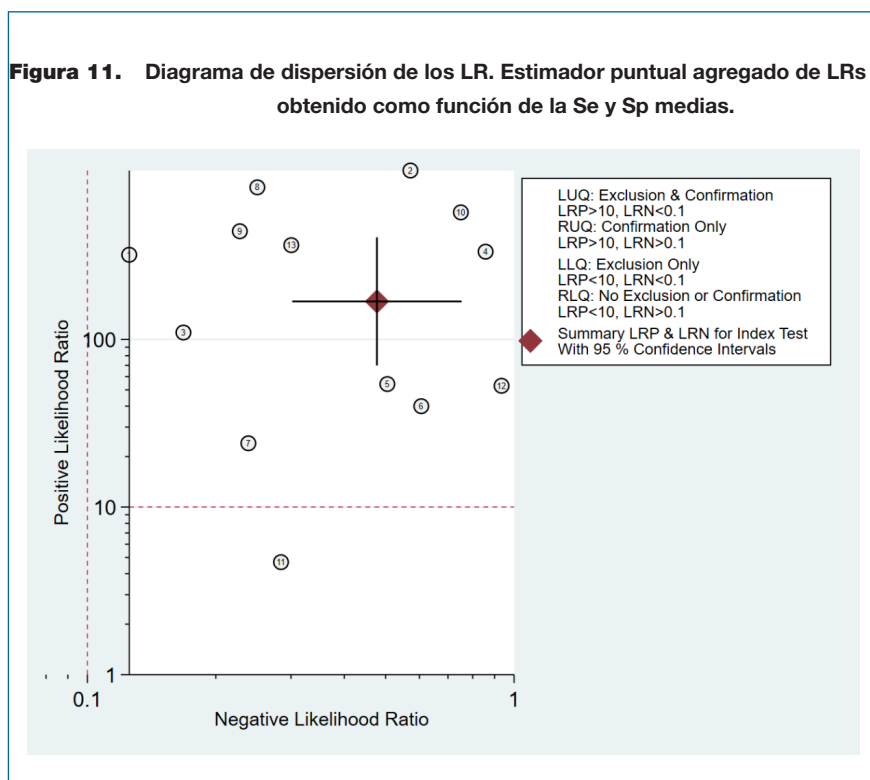
En cuanto a la utilidad clínica de la PO, el nomograma de Fagan (figura 10) muestra que la PO sería muy informativa cuando el resultado es positivo, pues la probabilidad de tener la enfermedad se incrementa casi cuatro veces más (hasta el 98%). Para resultados negativos de la PO, su utilidad es menor puesto que de la probabilidad de no tener la enfermedad disminuye, pero sólo de un 25% a un 14%.

**Figura 10. Nomograma de Fagan.**

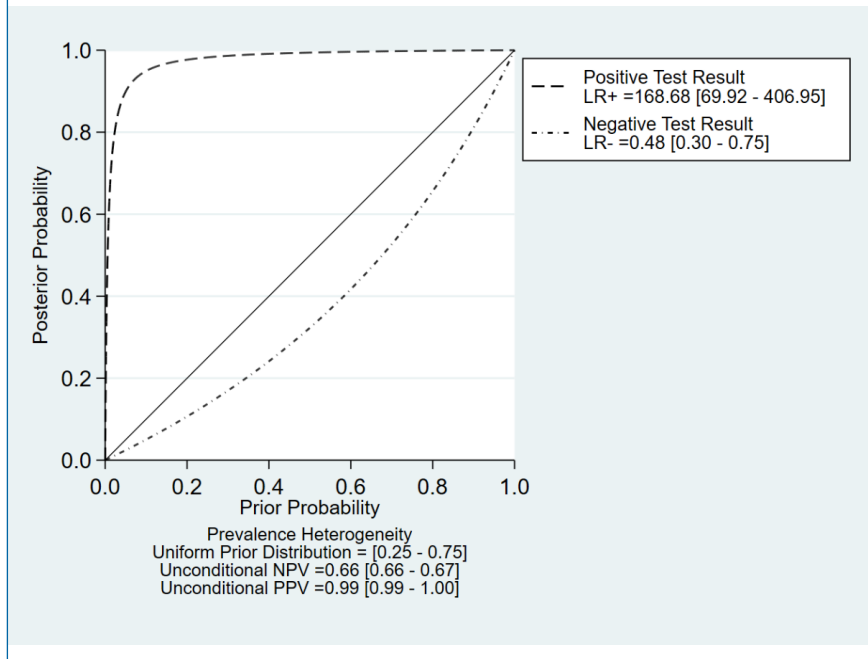


Esta misma información se confirmó en el diagrama de dispersión de las LR (figura 11), que mostró un estimador puntual localizado en el cuadrante superior derecho, lo que sugiere que la PO sería una prueba de screening de gran utilidad para confirmar la presencia de DCCC en esta población cuando el test es positivo mientras que no resultaría de utilidad para excluir la enfermedad cuando la PO sea negativa. Y según el gráfico de modificación de las probabilidades (figura 12), casi para cualquier prevalencia, un resultado positivo de la PO sería muy indicativo de tener un DCCC y un resultado negativo de PO no es demasiado informativo.

**Figura 11.** Diagrama de dispersión de los LR. Estimador puntual agregado de LRs obtenido como función de la Se y Sp medias.



**Figura 12. Gráfico de modificación de la probabilidad pre y post-prueba.**



## 4.5. Características de los estudios de evaluación económica

En el anexo VIII se recogen las tablas de extracción de datos de los nueve estudios de evaluación económica y de costes de la PO como test de screening para diagnóstico de DCCC en recién nacidos asintomáticos.

En la tabla 5 se muestran los principales datos y resultados de los tres estudios (38, 76, 77) sobre costes y uso de recursos sanitarios. Las principales características de los estudios de evaluación económica (4, 78-82) y sus resultados se recogen de forma resumida en las tablas 6 y 7. Los artículos fueron publicados entre 2012 y 2019, salvo el de Griebisch y cols (78), que se publicó en 2007 y que incluía datos de un estudio previo (83) de 2005.

Los tres estudios para el análisis del uso de recursos y costes se llevaron a cabo en EEUU en el contexto de la aprobación, en septiembre de 2011, de la adición del cribado de DCCC con PO a la lista de evaluaciones recomendadas en el recién nacido (*Recommended Uniform Screening Panel*) por

parte de la *Secretaría de Salud y Servicios Humanos de los EEUU (US Secretary of Health and Human Services)* (38, 76, 77). Los estudios se realizaron en 3 Estados distintos: Nueva Jersey (38), Utah (77) y Florida (76).

Los principales resultados de estos estudios se refirieron al tiempo invertido en la realización de la PO y al coste del cribado, incluyendo el coste del personal (salario del profesional por tiempo de realización de la prueba) y coste del dispositivo (compra, mantenimiento y sensores utilizados, bien desechables o reutilizables). No se analizaron otros costes como el transporte hospitalario para derivación, costes de tratamiento ni costes de hospitalización. La obtención de los datos del uso de recursos de personal y material (salarios, precio del dispositivo, tipo de sensores utilizados, etc.), se realizó a través de encuestas a los responsables hospitalarios y a los profesionales implicados (38, 77), consulta del salario anual de profesionales de enfermería la Oficina de Estadísticas Laborales (*U.S. Bureau of Labor Statistics*) (38, 77) y consulta a la base de datos de pagos nacional de *Medicare* de 2017 (76). El tiempo de realización de la prueba se obtuvo mediante observación directa del procedimiento (38, 77).

De los seis estudios que incorporaron algún tipo de evaluación económica, 5 estudios llevaron a cabo un estudio de coste-efectividad (4, 78-81), 1 estudio presentaba un análisis de coste-utilidad (82) y sólo en el estudio de Londoño-Trujillo (79) se realizó un análisis del impacto presupuestario.

En todos estos estudios la modelización se realizó mediante árbol de decisión (4, 19, 79, 80, 82, 83). La perspectiva del estudio se estableció desde el punto de vista del sistema sanitario en 4 estudios (4, 78, 80, 81) y desde el punto de vista social en los otros 2 estudios (79, 82). No se identificaron estudios que incorporasen las dos perspectivas simultáneamente. El horizonte temporal en 3 estudios fue inferior o igual a 1 año (4, 79, 81), mientras que sólo el estudio de Tobe y cols (82), utilizó un horizonte temporal de 75 años, correspondiente a la esperanza de vida en China. En los dos estudios (78, 80) restantes no se especificó este dato.

La tasa de descuento aplicada en el único estudio (82) que consideró un horizonte temporal superior a un año fue del 3%, con un rango del 1,5% al 6% aplicado en el análisis de sensibilidad; en el resto de estudios no se consideró la aplicación de tasa de descuento. El umbral de disposición a pagar considerado fue diferente en cada uno de los estudios.

Se utilizaron diferentes fuentes de información para la incorporación de los datos de efectividad y de costes en el modelo, incluyendo estudios ad hoc incorporados en la misma publicación (38, 81), estudios previos llevados a cabo en el mismo país (4, 80-82), revisión de estudios de efectividad (4,78-80), consulta a expertos (79, 80, 82), consulta de registros poblacionales o regionales (78, 79, 82), consulta de precios hospitalarios y sanitarios (4, 82), bases de datos de salarios (80, 82), índice de precios al consumo (80),

registros de seguros (4, 79) y consulta a la empresa comercializadora del producto( 80).

El ICER se calculó en la mayoría de los estudios (5/6; 83,3%) (4, 78-81), en base al resultado clínico principal “diagnóstico a tiempo”, definido como el diagnóstico de DCCC realizado antes de que se produzca el colapso o la muerte del recién nacido. En el análisis de coste-utilidad, los resultados principales fueron los años de vida ajustados por discapacidad (DALY, *Disability-Adjusted Life Year*) (82). Otros resultados clínicos evaluados incluyeron vidas salvadas (4), supervivencia al año (79) y años de vida ganados (4).

La población evaluada consistió en recién nacidos a término, 2 estudios (2/6; 33,3%) consideraron únicamente recién nacidos sin sospecha de DCCC(4, 81) y 1 estudio (1/6; 16,7%) incluyó nacimientos tanto hospitalarios como domiciliarios (80). El diagnóstico prenatal de DCCC fue el principal criterio de exclusión. La prueba diagnóstica de referencia fue la ecocardiografía diagnóstica.

Las intervenciones evaluadas incluyeron el cribado con PO únicamente (4, 82), la PO combinada con examen clínico (78-82), y la ecografía con exploración física (78), mientras que los comparadores fueron en la mayoría de los casos el examen clínico únicamente (78-82) o ningún tipo de cribado (4, 82). En 2 estudios se indicó que los algoritmos utilizados siguieron las recomendaciones de la AAP ( $SpO_2 < 95\%$  y/o diferencia entre las mediciones pre y postductal  $> 3\%$ )(79-81), otro estudio sólo consideró la  $SpO_2 < 95\%$  sin tener en cuenta la diferencia pre y post-ductal (78), y 2 estudios no especificaron el punto de corte utilizado (4, 82). Los valores de Se de la PO utilizados en el modelo oscilaron entre 54,5% (80) a 83,6% (82), y en el caso de la PO combinada con exploración física, la Se osciló del 68% (78) al 93,2% (82). Para el examen clínico se atribuyó una Se entre el 25,8% (80) y 77,4% (82).

En 3 estudios (78, 79, 81) el cribado se realizó en  $\leq 24$  h, en 2 estudios (4, 82) el momento de cribado se estableció entre las 24-48 h, y un estudio (80) formuló un algoritmo distinto con medición de la PO con una primera medición en la primera hora tras el nacimiento y una segunda medición a los 2-3 días posteriores. El tiempo de realización de la PO presentó un rango entre 1 a 30 min (81), con un tiempo medio que varió entre 1,6 min (82) a 9 min (4). El tiempo medio para la exploración física varió entre 2 a 8 min (78, 81), y se estimó una duración media para la realización de la ecocardiografía diagnóstica de 30 min (78, 81). Otro de los estudios (80) también tuvo en cuenta el tiempo para informar a los padres, que se estableció en una media de  $3,8 \text{ min} \pm 2,5 \text{ min}$  (rango 1,5 a 12 min).

Los principales costes considerados en el modelo incluyeron costes de personal, costes materiales referidos al precio del pulsioxímetro y los sensores, costes de la exploración física y costes de la ecocardiografía. Además de

otros costes como los de derivación (4, 78), costes de confirmación diagnóstica o consulta con el especialista (79, 80, 82), costes de hospitalización (4, 79) y costes de tratamiento (78, 82).

Todos los estudios realizaron análisis de sensibilidad determinístico y cuatro estudios plantearon análisis de sensibilidad probabilístico. De estos últimos, tres estudios (78, 79, 82) realizaron el análisis mediante simulación de Montecarlo, mientras que el cuarto estudio (4) no especificó el método utilizado. Los parámetros que se modificaron en el análisis de sensibilidad determinístico incluyeron el cambio en el punto de corte diagnóstico de la PO (modificación de la efectividad de la prueba)(78, 80, 81), costes del cribado con PO (4, 80, 81), coste de la ecografía(80, 81), momento de realización de la PO (78), cobertura de diagnóstico con ecografía (78) y porcentaje de vidas salvadas (4, 78).

Únicamente Londoño y cols (79) realizaron un análisis del impacto presupuestario que supondría la incorporación de la estrategia de cribado con PO más examen clínico en la práctica clínica. Para ello plantearon tres escenarios. En el primer caso, se aplicaría sólo el examen clínico y se detectaron 2.790 casos. En el segundo escenario, se aplicó la PO a un 10% de los recién nacidos y se detectaron 3.241 casos, es decir, 425 más que en el escenario anterior. En el tercer escenario, la PO se realizó a un 20% de los recién nacidos y se detectaron 858 casos más. Considerando sólo los gastos médicos directos, el impacto presupuestario en el segundo escenario ascendería a 2.512.359 USD y en el tercero, a 7.410.700 USD.

<b>Tabla 5 Características y resultados de los estudios de evaluación de costes y recursos sanitarios</b>						
<b>Primer autor, año, país.</b>	<b>Diseño y periodo de estudio</b>	<b>Ámbito</b>	<b>Muestra</b>	<b>Año costes</b>	<b>Tiempo de realización</b>	<b>Costes</b>
Minocha(76), 2018, EEUU.	Estudio retrospectivo. Enero de 2013 a diciembre de 2016.	Hospitalario (1 centro)	Recién nacidos a término, sin sospecha clínica de DCCC, ni ingreso en UCIN (n=777)	2017	NI	Coste diagnóstico DCCC con ECO por recién nacido detectado mediante cribado con PO y/o exploración física: 11.336 \$ Coste diagnóstico DCCC con ECO por recién nacido detectado en cribado con electrocardiograma y/o exploración física: 38.713 \$
Reeder(77), 2015, EEUU.	Encuesta y estudio observacional. Después de octubre 2014 (no especificado).	Hospitalario (2 centros, a y b)	No específica criterios inclusión (n=22)	2014	9,2 min (rango 3,2 a 23,2)	Costes personal: a) enfermera: 2,53 \$ por recién nacido b) médico y enfermera: 2,60 \$ por recién nacido Costes uso dispositivo PO: a) sensor reutilizable: 0,25 \$ por recién nacido b) sensor desechable: 21,92 \$ por recién nacido Coste total de cribado (mano de obra y dispositivo): a) sensor reutilizable: 2,60 \$ por recién nacido b) sensor desechable: 24,52 \$ por recién nacido

<b>Tabla 5. Características y resultados de los estudios de evaluación de costes y recursos sanitarios (continuación)</b>						
<b>Primer autor, año, país.</b>	<b>Diseño y período de estudio</b>	<b>Ámbito</b>	<b>Muestra</b>	<b>Año costes</b>	<b>Tiempo de realización</b>	<b>Costes</b>
Peterson(38), 2014, EEUU.	Encuesta y estudio observacional prospectivo. Enero a febrero de 2012.	Hospitalario (7 centros)	Recién nacidos ingresados en unidades de neonatología y UCIN (n=23)	2011	9,1 min. - Unidad de neonatos: 9,1 min (rango 4 a 16,4) - UCIN: 6,9 min (rango 3,8 a 9,5)	Coste cribado (mano de obra y dispositivo): 14,19 \$ por recién nacido. Coste personal (enfermera): 7,36 \$ por recién nacido. Coste sensores (parcialmente reutilizables): 1,58 \$ (rango 0,32 a 3). Coste sensores (desechables): - Unidad de neonatos: 13,35 \$ (rango 11 a 16,42) - UCIN: 9,08 \$ (rango 0 a 12,63)

DCCC: defecto cardiaco congénito crítico; ECO: ecocardiografía; NI: no informado; PO: pulsioximetría; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

<b>Tabla 6. Características de los estudios incluidos de evaluación económica</b>									
<b>Primer autor, año, país</b>	<b>Tipo de análisis</b>	<b>Modelo</b>	<b>Perspectiva</b>	<b>Horizonte temporal</b>	<b>Tamaño muestra</b>	<b>Punto de corte y momento realización PO</b>	<b>Resultado principal</b>	<b>Evaluación calidad</b>	
Narayen(80), 2019, Países Bajos.	Coste-efectividad	Árbol de decisión	Sistema sanitario	NI	23.959	SpO <sub>2</sub> <95% y/o diferencia pre y postductal >3% en 1 h tras nacimiento y 2-3 días de vida	Diagnóstico a tiempo de DCCC.	Baja	
Londoño(79), 2019, Colombia.	Coste-efectividad	Árbol de decisión	Social	Primera semana de vida; 1 año de edad	NI	SpO <sub>2</sub> <95% y/o diferencia pre y postductal >3% en 24 h	Diagnóstico correcto de DCCC en primera semana de vida. Supervivencia a los 12 meses. DALYs.	Buena	
Tobe(82), 2017, China.	Coste-utilidad	Árbol de decisión	Social	Esperanza de vida (75 años)	16.000.000	24-48 h	Número de vidas salvadas en la infancia.	Moderada	

Tabla 6. Características de los estudios incluidos de evaluación económica (continuación)								
Primer autor, año, país	Tipo de análisis	Modelo	Perspectiva	Horizonte temporal	Tamaño muestra	Punto de corte y momento realización PO	Resultado principal	Evaluación calidad
Peterson(4), 2013, EEUU.	Coste-efectividad	Árbol de decisión	Sistema sanitario	1 año de edad	3.957.304	>24 h	Diagnósticos a tiempo y tardíos de DCCC. Número de años de vida ganados. Número de vidas salvadas.	Moderada
Roberts(81), 2012, Reino Unido.	Coste-efectividad	Árbol de decisión	Sistema sanitario	1 año	20.055	SpO <sub>2</sub> <95% y/o diferencia pre y postductal ≥3% en <24 h (preferiblemente 3-6 h)	Diagnóstico a tiempo de DCCC.	Moderada
Griebsch(78), 2007, Reino Unido.	Coste-efectividad	Árbol de decisión	Sistema sanitario	NI	100.000	SpO <sub>2</sub> <95% en 24 h	Diagnóstico a tiempo de DCCC.	Buena

DALYs: Años de Vida Ajustados por Discapacidad, DCCC: cardiopatía congénita crítica; ECO: ecocardiograma; NI: no informado; PO: pulsioximetría; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno. La evaluación de la calidad y clasificación se realizó con la escala de López-Bastida: excelente (si cumplieron el 100% de los ítems), buena calidad (75-100% de los ítems), moderada (50-75% de los ítems), baja (≤50% de los ítems)

<b>Tabla 7. Resultados principales de los estudios de evaluación económica incluidos.</b>							
<b>Primer autor, año, país</b>	<b>Opciones a comparar</b>	<b>Año costes</b>	<b>DAP</b>	<b>Costes</b>	<b>Coste incremental PO</b>	<b>ICER</b>	<b>Análisis sensibilidad</b>
Narayen (80), 2019, Países Bajos.	PO + EC vs EC	2017	20.000 € por AVAC	EC: 252.000 € PO + EC: 1.923.000 €	Coste del screening y derivación: 1.671.000 € por 100.000 recién nacidos.	PO: 139.000 € por diagnóstico DCCC a tiempo. PO: 10.183 € por AVAC ganado (estimación teórica).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICER sólo una medición PO: 128.000 €</li> <li>- ICER aumento sensibilidad PO (70%): 86.000 €</li> <li>- ICER aumento costes PO: 148.000 €</li> <li>- ICER reducción coste ECO (250 €): 136.000 €</li> </ul>
Londño (79), 2019, Colombia.	PO + EC vs EC	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico primera semana de vida: 26.292 \$.</li> <li>- Supervivencia en el primer año de vida: 6.408 \$.</li> </ul>	EC: 95 \$ PO + EC: 102 \$	Horizonte de una semana: 7 \$. Horizonte de un año: 39 \$.	Horizonte de una semana: PO + EC: 100 \$. Horizonte de un año: PO + EC: 39.050 \$.	<p>Las variables de mayor influencia en la coste-efectividad para diagnóstico en la 1ª semana son la especificidad de la PO y los costes.</p> <p>Las variables de mayor influencia en la coste-efectividad para diagnóstico en el primer año son la prevalencia de los DCCC, la probabilidad de cirugía entre los correctamente detectados, los costes de hospitalización, la especificidad del EC general y la DAP.</p>

Tabla 7. Resultados principales de los estudios de evaluación económica incluidos (continuación)							
Primer autor, año, país	Opciones a comparar	Año costes	DAP	Costes	Coste incremental PO	ICER	Análisis sensibilidad
Tobe (82), 2017, China.	EC vs PO vs PO + EC vs no cribado	2015	34.857 Int\$ por DALY o 3 veces el PIB per cápita	EC: 2.798.053 Int\$ PO: 3.172.834 Int\$ EC + PO: 5.918.728 Int\$	NI	EC: 7.528 Int\$ por DALY evitado. PO: dominado. EC + PO: 56.778 Int\$ por DALY evitado.	Las variables de mayor influencia en la coste-utilidad por DALY evitado fueron la proporción de sujetos que recibieron tratamiento para los DCCC, la mortalidad evitada por tratamiento administrado a tiempo, los costes por pulsioxímetro, la prevalencia de DCCC y la proporción de casos sospechosos diagnosticados. - PO + EC fue la mejor de las 3 opciones de cribado cuando la proporción de sujetos tratados aumenta al 57,5%. - El EC era coste-efectiva en el 100% de los escenarios. - La PO + EC supera al EC a partir de una DAP de 57.000 Int\$/DALY.

**Tabla 7. Resultados principales de los estudios de evaluación económica incluidos (continuación)**

Peterson (4), 2013, EEUU.	PO; vs no PO	2011	50.000 a 100.000 \$ por año de vida ganado	Coste total hospitalario:  Sin PO: 70,32 \$ por recién nacido.  PO: 76,59 \$ por recién nacido.	6,28 \$ por recién nacido.	PO: 20.862 \$ por diagnóstico DCCC a tiempo. PO: 40.385 \$ por año de vida ganado.	En el AS determinístico, las variables con mayor influencia en el ICER por año de vida ganado fueron: – Tiempo de hospitalización: –134.614 a 215.383 \$ – Sujetos con diagnóstico tardío: 11.004 a 108.528 \$ – Costes hospitalarios del cribado: –3.052 a 83.821 \$ En los dos escenarios predefinidos, el ICER por año de vida ganado fue: – Uso de sensores reutilizables: 3.319 \$ – Prevención de la mortalidad de todos los sujetos con DCCC: 10.817 \$ En el análisis probabilístico, en el 33% de las simulaciones el cribado supondría un ahorro en los costes (ICER por año de vida ganado sería negativo), en el 52% de las simulaciones el ICER fue <50.000 \$ y en el 73% fue <100.000 \$ por año de vida ganado.
------------------------------	-----------------	------	---	---	-------------------------------	--	--

<b>Tabla 7. Resultados principales de los estudios de evaluación económica incluidos (continuación)</b>							
<b>Primer autor, año, país</b>	<b>Opciones a comparar</b>	<b>Año costes</b>	<b>DAP</b>	<b>Costes</b>	<b>Coste incremental PO</b>	<b>ICER</b>	<b>Análisis sensibilidad</b>
Roberts(81), 2012, Reino Unido.	PO + EC; vs EC	2009	20.000 £ por AVAC ganado	PO + EC: 1.358.800 £	NI	PO + EC: 24.900 £ por diagnóstico DCCC a tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICER umbral &lt;95% o diferencia &gt;3%: 23.300 £.</li> <li>- ICER umbral &lt;95% post-ductal: 26.700 £.</li> <li>- ICER duplicando el coste de la ECO (231,14 £): 27.500 £.</li> <li>- ICER aumento coste PO (6,45 libras): 25.600 £.</li> <li>- ICER reducción coste PO (4,68 libras): 19.500 £.</li> </ul>
Griebsch(78), 2007, Reino Unido.	PO + EC; ECO + EC; vs EC	2001	0 a 150.000 £ por diagnóstico a tiempo	EC: 296.891 £. PO + EC: 476.193 £. ECO: 3.540.388 £.	NI	PO + EC: 4.894 £ por diagnóstico DCCC a tiempo. ECO + EC: 4.496.666 £ por diagnóstico DCCC a tiempo.	<p>El examen clínico es la estrategia más coste-efectiva para un DAP de hasta 5.000 £. La PO + EC es la intervención con más probabilidad de ser coste efectiva: probabilidad del 53% si DAP es de 5.000 £, y superior al 90% si DAP de 10.000-100.000 £.</p>

AS: análisis de sensibilidad; AVAC: años de vida ganados ajustados por calidad; DALY: años de vida ajustados por discapacidad; DAP: disposición a pagar; DCCC: defecto cardíaco congénito crítico; EC: examen clínico; ECO: ecocardiografía; ICER: razón coste-efectividad incremental; NI: no informado; PO: pulsioximetría.

## 4.6. Calidad de la evidencia de los estudios económicos

En Anexo IX se detalla la calidad de cada uno de los estudios de evaluación económica incluidos en este informe, valorando cada ítem del listado de comprobación propuesto por López Bastida y cols(58).

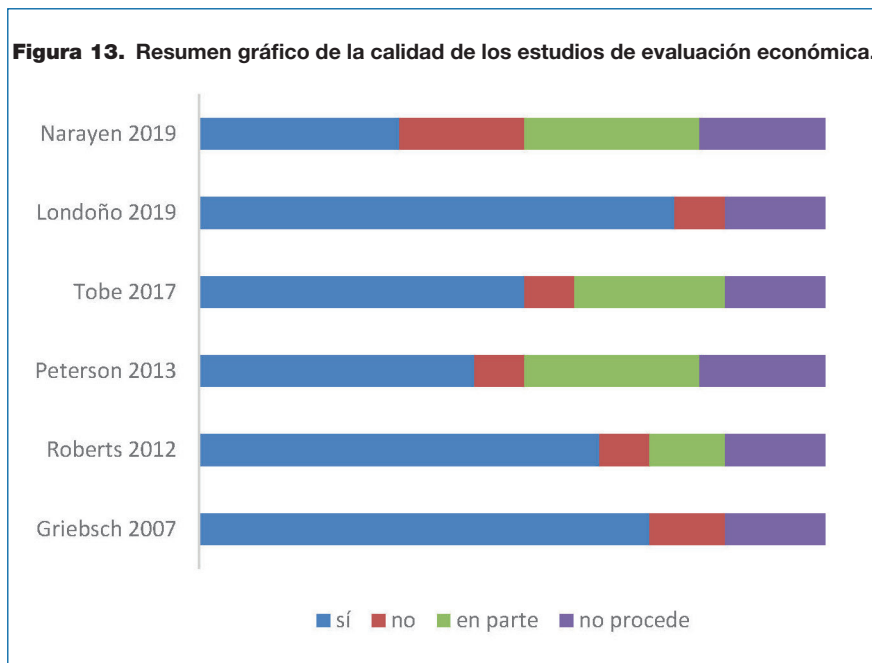
Tres estudios (4, 81, 82) presentaron una calidad moderada (entre el 50 y el 75% de los ítems completados), dos estudios (78, 79) presentaron buena calidad (>75% de los ítems completados) y uno (80), baja calidad (menos del 50% de los ítems completados).

Los ítems que presentaron un cumplimiento del 100% fueron a) el establecimiento claro del objetivo y pregunta de investigación, b) la selección de las medidas de resultado clínicamente relevantes, c) la evaluación de la incertidumbre se realizó mediante análisis de sensibilidad, d) se presentaron de forma crítica y transparente las limitaciones y puntos débiles del análisis, e) se indica quién financia o apoya el estudio, y f) se informó sobre la presencia de conflictos de interés.

Los siguientes ítems fueron o bien cumplidos por algunos estudios o bien cumplidos sólo en parte por otros estudios: a) la comparación de la tecnología, como mínimo, con la práctica habitual, b) justificación razonada del análisis elegido en relación a la cuestión planteada, c) la descripción de las fuentes utilizadas para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad, d) el ajuste de los costes recogidos respecto a la perspectiva de análisis seleccionada, e) el detalle de las unidades físicas de los costes y los datos de costes, f) la justificación de los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad, g) la discusión sobre la transferibilidad de los resultados, h) los resultados se presentan mediante ICER y de forma desagregada e i) las conclusiones responden a la pregunta de investigación.

Los ítems a) justificación de la opción a comparar, b) detalle del diseño y los métodos utilizados para los datos de eficacia/efectividad, c) horizonte temporal y d) justificación del modelo utilizado fueron cumplimentados  $\geq 50\%$  de los estudios, mientras que el ítem sobre la tasa de descuento sólo fue cumplimentado en  $< 50\%$  de los estudios. El ítem que no se cumplimentó en ningún estudio fue la inclusión de ambas perspectivas, social y del sistema sanitario. Los ítems a) análisis de subgrupos, b) análisis de ambas perspectivas social y sanitaria por separado, c) validación de las escalas sociales para el análisis de calidad de vida relacionada con la salud y d) incorporación del análisis de equidad se juzgaron como no procedentes.

En la figura 13 se resume de forma gráfica la calidad metodológica de cada estudio. En la figura 14 se visualiza el porcentaje de respuesta (sí/no/en parte/no procede) para cada ítem del total de los estudios.



## 4.7. Otros estudios incluidos sobre aspectos organizativos, aceptabilidad de la prueba y, aspectos éticos

Se identificaron 5 publicaciones que recogen información sobre aspectos organizativos a tener en cuenta en la implementación de la prueba(84, 85) y sobre consideraciones relacionadas con la aceptabilidad por parte de los padres, los profesionales y la sociedad sobre el uso de la PO como prueba de cribado para la detección de DCCC (19, 85-87).

El estudio de McClain y cols (84) describió las experiencias de seis proyectos financiados en EEUU para la aplicación de la PO en la detección de DCCC en recién nacidos. Para ello, se recogieron las opiniones de los responsables de los proyectos y otros implicados en la detección de DCCC respecto a los retos y éxitos en la implementación de dichos proyectos.

Mcintyre y cols (85) describieron los principales obstáculos y facilitadores percibidos por los profesionales de la salud para la aplicación de la PO en tres hospitales chilenos como método de detección de CC en los recién nacidos realizado antes del alta hospitalaria. Los tres hospitales fueron clasificados en función del número de años de servicio y de la población a la que atendía en nuevo, viejo y rural.

Además del estudio de ETS de Ewers y cols (19), que realizó una evaluación sobre la aceptabilidad por parte de los padres y los profesionales del cribado con PO, Nayaren y cols (87) realizaron un estudio en Holanda sobre la aceptabilidad de la PO por parte de las madres. Se trata de un estudio prospectivo, llevado a cabo entre octubre de 2013 y octubre de 2014, en tres hospitales y con 15 matronas comunitarias, que son responsables del cuidado postnatal de la madre y del recién nacido en los primeros 8-10 días después del nacimiento cuando éste se produce en casa. Participaron 1.172 madres de 1.521 reclutadas inicialmente.

Kumar y cols (86) evaluaron la aceptabilidad de la prueba por parte de la población general, mediante una encuesta de 5 preguntas de respuesta múltiple (escala 1 a 5) sobre la probabilidad o no de apoyar el cribado con PO para la detección de DCCC en función de 4 parámetros: 1) beneficios de la detección temprana del DCCC, 2) TFP, 3) potencial de retraso en el alta y 4) necesidad de traslado/derivación a otros centros sanitarios. El estudio, de diseño transversal, incluyó una muestra de conveniencia de 213 sujetos presentes en las salas de espera de clínicas de pediatría y medicina interna en EEUU.

## Aspectos organizativos

La adición del cribado de DCCC mediante PO a la Lista de Evaluaciones Recomendadas en el recién nacido (*Recommended Uniform Screening Panel*) por parte de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos de los EEUU en septiembre de 2011, se asoció con la recomendación de desarrollar la normas e infraestructuras necesarias para llevar a cabo la implementación de dicha prueba. Esto supuso la puesta en marcha de 6 proyectos con una financiación de 300.000 USD anuales, por un período de tres años, entre junio de 2012 y mayo de 2015, en los que se llevó a cabo el análisis sobre el desarrollo, la difusión y la validación de los protocolos de cribado, así como las necesidades de infraestructura en los puntos de atención médica en EEUU.

Entre los requerimientos para el desarrollo de los proyectos se incluyeron: 1) la creación de una red en la que participasen tanto el departamento de salud pública del Estado como los puntos de atención médica, hospitales y centros de obstetricia; 2) el desarrollo de un plan para la incorporación de la PO en el cribado de DCCC así como la transmisión de información a los proveedores y el Estado; 3) el desarrollo de directrices para la recogida de información de los resultados del cribado a las partes interesadas; 4) el desarrollo y puesta en práctica de programas educativos sobre la detección de DCCC, asesoramiento, seguimiento, tratamiento y servicios especializados a los padres, familias y grupos de apoyo y defensa de los pacientes; 5) asegurar la garantía de calidad, análisis de resultados, análisis de costes y otras funciones de supervisión de salud pública; 6) el establecimiento de directrices metodológicas para el seguimiento y presentación de informes; 7) la coordinación con otros programas financiados de Salud Materno-Infantil; y 8) el desarrollo y mantenimiento de un sistema de información sanitario a nivel estatal (formato electrónico) para recopilar y analizar sistemáticamente los datos recogidos y evaluar el impacto del cribado (ej. proporción de recién nacidos evaluados antes del alta, número de casos de DCCC detectados por la PO, utilización de recursos).

McClain y cols (84) describieron los retos y éxitos en la implementación de dichos proyectos en distintos ámbitos (legislación, algoritmos de detección e interpretación, educación de proveedores y familias, reunión de datos y mejora de la calidad, telemedicina, nacimientos en el hogar y en zonas rurales, poblaciones de la unidad de cuidados intensivos neonatales). Entre los retos identificados se incluyeron la ausencia de uniformidad respecto a la legislación, criterios para el cribado, selección de casos, recopilación de datos y presentación de informes entre los distintos Estados.

La falta de recursos o financiación fue un condicionante para la sostenibilidad a largo plazo de los programas. Mientras que la falta de homogeneidad respecto a los protocolos de cribado implementados, que en ocasiones

diferían de los recomendados por la AAP, plantearon cuestiones relativas al punto de corte más adecuado para la detección de casos, la necesidad de una medición tanto pre como postductal, el mejor momento del cribado, el número de repeticiones del cribado, los procedimientos a seguir en el caso de error del cribado, las dificultades en la utilización de un lenguaje homogéneo respecto a los resultados de la PO negativa y positiva, o los problemas en la efectividad/fiabilidad de la PO en caso de distintas altitudes respecto al nivel del mar (84).

Las necesidades de formación, tanto de los profesionales como de los familiares, resultaron críticas para lograr el éxito de los programas de cribado, incluyendo la provisión de información sobre los beneficios y las limitaciones de la PO, la realización de la misma, la interpretación de los algoritmos y las recomendaciones de seguimiento a corto y largo plazo (84). Esto es coincidente con otros estudios (19, 85) en los que se destaca la necesidad de capacitación de los profesionales, que serían proclives a la aplicación de la prueba de cribado con PO, ya que perciben que es una prueba sencilla, rápida y útil para la práctica clínica, que permite que los recién nacidos sean tratados antes de que la condición empeore. En este sentido, en el estudio de McIntyre y cols (85), los profesionales entrevistados señalaron como una limitación el coste adicional de las sondas desechables y el tiempo de reparación del pulsioxímetro. Por otro lado, señalaron que la aplicación de la prueba aumentaba la carga de trabajo, que afectaba sobre todo en los periodos donde había menos personal como fines de semana y periodo estival. Por tanto, la implementación de la prueba podría llevar una reordenación de las tareas de los profesionales, además del coste adicional del equipo y suministros.

Otros retos identificados en el estudio McClain y cols (84) se relacionaron con la recogida de datos, tanto de efectividad, como de seguridad y costes, no sólo del cribado con PO sino de todos los procedimientos que pudieran verse asociados. Esto se caracterizó por una falta de homogeneidad de los datos recogidos, lo que resultaba en una limitación para la comparabilidad, junto a la dificultad encontrada en ocasiones de recopilar datos a nivel individual, que implicaba recurrir a datos agregados.

Otros aspectos a considerar de cara a la implantación del cribado de DCCC se referían a problemas en el acceso a pruebas diagnósticas posteriores como ecocardiografía, especialmente en zonas geográficas con limitación de acceso a cardiólogos especialistas y/o centros especializados con cirugía cardiovascular pediátrica, que pueden suponer un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados. La proliferación de nacimientos en domicilio, que pueden limitar el acceso a la atención médica adecuada, se mencionó como otra dificultad, así como la ausencia de algoritmos de detección de DCCC en recién nacidos ingresados en las UCINs que, debido a

las características de la atención recibida, puede ver afectada la validez de la prueba de PO (84).

Pese a los problemas identificados, se consideró que la implementación de la prueba de PO sería fácil debido a su simplicidad y rápida aplicación, así como a su bajo coste (19, 85).

### Aceptabilidad de los padres

El estudio de Ewers y cols (19) realizó una evaluación sobre la aceptabilidad por parte de los padres y los profesionales del cribado con PO. Los resultados de este estudio mostraron que tanto los padres como los profesionales estaban satisfechos con la PO, que percibieron la prueba como importante y valiosa para detectar recién nacidos enfermos.

Los resultados no indicaron que las madres de recién nacidos con FP mostraran mayor ansiedad que las madres de recién nacidos con VN, aunque sí mostraron menos satisfacción con la PO y dieron una puntuación mayor, estadísticamente significativa, en las escalas de depresión. Los participantes que recibieron un resultado falso positivo recordaron el proceso de la prueba como más estresante, lo que indicaría la necesidad de una segunda prueba y la comunicación de los resultados.

Los padres con una mayor información sobre la enfermedad y los tratamientos estuvieron más satisfechos con la PO y menos estresados. De hecho, los profesionales identificaron la necesidad de una mayor capacitación en la comunicación con los padres sobre la prueba y los resultados, especialmente cuando el resultado es positivo. McClain y cols (84) también identificaron la educación de los padres y la familia como un motivo fundamental para el éxito de la implantación de los programas de cribado de DCCC con PO, gracias a la concienciación sobre la necesidad de la prueba, así como la comprensión de que no todas las DCCC pueden ser detectadas con la PO (falsos negativos).

El estudio realizado por Nayaren y cols (87) mostró que la mayoría (95%) de las madres estuvieron contentas con la forma de practicarse la prueba y no sintieron estrés (92%) durante la realización de la misma. Además, un elevado porcentaje de madres (90%) informó que los recién nacidos estaban cómodos mientras se les realizaba la PO. La mayoría de las madres consideró que la prueba era importante para el bienestar de su propio bebé (87%) y para todos los bebés (también otros) (93%). La gran mayoría de las madres (93%) recomendaría la PO mientras que sólo el 1% no lo haría.

## Aspectos sociales y legales

En relación con la aceptabilidad social, Kumar y cols (86) evaluaron la opinión sobre la implementación del cribado de DCCC con PO en una muestra de sujetos presentes en las salas de espera de clínicas de pediatría y medicina interna de EEUU. La encuesta con 5 preguntas de respuesta múltiple se realizó tras la entrega de un folleto informativo describiendo la importancia de la detección temprana del DCCC. La muestra se caracterizó por ser en su mayoría mujeres (77%), menores de 54 años (54%), con hijos (79%), con educación universitaria o de postgrado (83%). El 26% trabajaba en el sector salud y ningún encuestado había perdido algún hijo a causa de DCCC.

Los resultados evidenciaron que, a partir de la información aportada en el folleto informativo, el 91,4% de los encuestados estuvo de acuerdo en la realización de PO para el cribado de DCCC (66,5% completamente de acuerdo y 24,9% muy de acuerdo), mientras que un 7,7% se mantuvo neutral y el 0,9% de los encuestados no contestó. Ante la posibilidad de FP, el acuerdo a la realización de PO disminuyó del 91,4% al 82,8% (54,1% completamente de acuerdo y 28,7% muy de acuerdo), el porcentaje de sujetos que se mantuvieron neutrales aumentó al 14,4%, y el porcentaje de los que no estuvieron de acuerdo con la aplicación de la PO aumentó al 2,9%. Mientras que la posibilidad de requerir traslado a otro hospital redujo aún más el acuerdo al 81% (47,4% completamente de acuerdo y 33,5% muy de acuerdo), aumentando los sujetos que estaban parcial o totalmente en desacuerdo al 3,8% (86).

El apoyo final al uso de PO para el cribado de DCCC, tras la valoración general de los beneficios y los riesgos, alcanzó el 88% (56,9% completamente de acuerdo y 31,1% muy de acuerdo). No se identificaron diferencias en el acuerdo general sobre el uso de PO para el cribado de DCCC dependiendo de las características demográficas de la muestra, aunque el grupo de encuestados más jóvenes fue menos propenso a apoyar el cribado de DCCC debido a la TFP ( $p=0,02$ ) y a la posibilidad de derivación a otro centro ( $p=0,004$ )(86).

Desde el punto de vista legislativo, McClain y cols (84) destacaron que el desarrollo de la normativa para la implementación de los programas de cribado con PO a nivel estatal (procesos de detección, recopilación de datos, presentación de informes, requisitos, etc.) no resultó uniforme, incluyendo la ausencia de legislación adecuada que garantizase a las autoridades de salud pública recoger datos individuales de los recién nacidos en algunos Estados.



## 5. Discusión

### 5.1. Consideraciones sobre la efectividad diagnóstica y utilidad clínica de la PO

En este informe hemos podido analizar tanto de forma cualitativa como cuantitativa, mediante el meta-análisis, los trece estudios (21, 26, 37, 66-75) sobre efectividad diagnóstica de la PO para screening de DCCC seleccionados.

En resumen, los resultados han mostrado que la PO es altamente específica para la detección de DCCC en recién nacidos asintomáticos y que resulta de gran utilidad clínica para confirmar la presencia de cardiopatías críticas cuando el resultado de la PO ha sido positivo. La detección precoz de estos DCCC se convierte en una herramienta fundamental que unida al marcado desarrollo experimentado por la pediatría, cardiología y cirugía pediátrica y por las UCINs, posibilitan un incremento sustancial en la supervivencia y en la calidad de vida de los recién nacidos con estas patologías críticas (83, 88).

En el caso de los DCCC, es necesario un diagnóstico a tiempo para evitar la mortalidad y reducir las posibles complicaciones. Por ello, lo interesante sería disponer de un test de screening fiable con una alta especificidad y una baja TFP, de modo que cuando el test proporcione un resultado negativo se pueda afirmar con gran seguridad que el recién nacido no tiene la enfermedad y se pueda dar de alta sin poner en peligro su vida. Un test de screening con una alta TFP obligaría a realizar otras pruebas confirmatorias con las consecuencias que conlleva de incremento en los costes económicos, gastos de personal también innecesarios y un aumento del riesgo por someter al paciente a pruebas innecesarias, entre otras.

Por lo encontrado en la literatura, existe un acuerdo generalizado en utilizar los criterios de la AAP (22) para realizar la PO. Sin embargo, a lo largo del tiempo se han ido introduciendo algunas modificaciones, basadas en la experiencia clínica y de ciertas Sociedades Científicas. Diller y cols (69) propusieron una modificación del algoritmo de la AAP repitiendo el test en los casos no concluyentes pero sólo una vez en lugar de dos. Según refirieron estos autores, ese cambio ayudaría a detectar recién nacidos con patologías significativas sin incrementar de forma sustancial la TFP, además de mejorar su cumplimiento y la interpretación de la prueba. Con el fin de unificar los diferentes protocolos de realización de la PO, el grupo de trabajo europeo de cribado de DCCC mediante PO ha publicado recientemente un documento en el que se recogen las principales recomendaciones (89).

La literatura revisada menciona algunas variables que influyen en el rendimiento de esta prueba para el cribado de DCCC. Entre ellas, el momento de realizar la prueba (antes o después de las primeras 24 h de vida), la altitud geográfica, el disponer de un diagnóstico prenatal de CC, el tipo de cardiopatía, la experiencia de los centros, la valoración del recién nacido en unidades de cuidados intensivos o la edad gestacional (si son o no pre-términos).

Se recomienda medir la SpO<sub>2</sub> entre las 24 y 48 h después del nacimiento con el fin de evitar los FP que puedan producirse en las primeras 24 h debidos a la transición de la circulación fetal a la neonatal. En el meta-análisis realizado se ha confirmado la importancia de esta variable, que aparece como la única con influencia estadística en los resultados de la PO. No obstante, en muchos hospitales de países desarrollados se tiende a reducir la estancia hospitalaria dando el alta en las primeras 12 h después del nacimiento en los casos no complicados. Por esto, Narayen y cols (90) modificaron el protocolo de screening realizando dos mediciones, la primera al menos 1 h después del nacimiento y la segunda, el día 2 o 3. Se constató que la mayoría de los recién nacidos sanos a término presentaba valores de saturación pre y post-ductal superiores al 95% en las primeras horas después del nacimiento y que aquellos con cifras por debajo del 95% requerían una evaluación más profunda para descartar otras patologías importantes como infecciones, problemas respiratorios o cardiopatías no-críticas, que también podían poner en peligro la vida del recién nacido. Además, existe una tendencia creciente en algunos países desarrollados a que algunos partos tengan lugar en el propio domicilio. Para estos casos, parece que la probabilidad de no detectar cardiopatías congénitas resultaría muy superior en comparación a los casos hospitalarios, de ahí la importancia de disponer de la PO para estas situaciones.

Después de comprobar la factibilidad del uso de la PO por matronas en un estudio piloto en Leiden, Narayen y cols (90) observaron que el hecho de añadir la PO al screening habitual de ecografía prenatal más exploración física del neonato, incrementaba el porcentaje de diagnósticos del 79% al 89%, lo que trasladado al conjunto del país supondría un diagnóstico precoz de 35 recién nacidos al año en los Países Bajos.

Algunas publicaciones (91, 92) han estudiado el efecto de la altitud en la efectividad diagnóstica de la PO. Se ha descrito que en países/regiones situadas a mayor altitud, se produce un mayor número de cribados positivos, puesto que el nivel de oxígeno es inferior. Esto se asocia a un aumento en el tiempo dedicado al screening y en el número de ecocardiogramas solicitados para confirmar o no la presencia de DCCC, muchos de ellos innecesarios. En este informe, sólo uno de los estudios (74) incluidos realizó determinaciones de PO a diferentes altitudes. Los autores de este trabajo propusieron dos

formas para reducir el número de FP asociados a la altitud: por un lado, administrar oxígeno para corregir el impacto de la altitud y, una segunda manera, ajustar los parámetros de screening seleccionando como punto de corte  $\geq 93\%$  en lugar del propuesto por la AAP (22), que no incluye diferentes puntos de corte en función de la altitud. Así comprobaron que, administrando oxígeno para corregir el descenso de presión de oxígeno relacionada con la altitud, el 93% de los recién nacidos que había dado positivo a PO pasaron a tener una PO negativa. Los autores señalaron que un número importante (en torno al 60%) de casos de DCCC, especialmente lesiones no-cianóticas, no pudieron ser diagnosticados mediante el cribado con PO de modo que coincidiendo con otros autores (93), recomendaron no utilizar solo la PO como método de screening de las DCCC. Por otro lado, reconocieron que un 50% de los niños con PO positiva ya habían sido diagnosticados mediante ecografía prenatal y para estos casos, la PO no parece añadir ninguna información de utilidad.

Varios autores han comprobado que en entornos con una alta tasa de diagnóstico prenatal de CC, la utilidad de la PO resulta muy inferior (73, 76, 94). Narayen y cols (73) encontraron que la sensibilidad de la PO era sólo moderada en contextos con alta detección prenatal de CC y coincidieron en señalar el interés de utilizar la PO en casos de nacimientos en domicilio o para aquellos recién nacidos que reciben el alta hospitalaria temprana, pues podría suponer un incremento en la seguridad para estos grupos de población. El estudio de Diller y cols (69) realizado en un contexto hospitalario con una proporción de diagnósticos prenatales de CC del 80%, informó de una sensibilidad de la PO de tan sólo un 14,3%. En ambos estudios se señalaba, sin embargo, el interés de la PO para detección precoz de otras patologías significativas no cardíacas y cardiopatías no críticas. De igual modo, Klausner y cols (72), con un alto porcentaje (85%) de pacientes diagnosticados de CC de forma prenatal, confirmaron que la PO no había podido identificar, de forma sustancial, la presencia de DCCC. Como limitación a estos resultados, los autores reconocieron que sólo se habían confirmado la mitad de los casos con PO negativa; no obstante, consideraron que, si alguno de los casos perdidos en el seguimiento hubiera manifestado patología cardíaca, hubiera vuelto al hospital y se hubiera podido confirmar como FN. Sin embargo, los autores señalaron que, en hospitales con menores tasas de diagnóstico prenatal, la PO sería un importante método para la detección precoz de estas cardiopatías.

Reich y cols (95) consideran que, dada la tendencia existente en los últimos años en países desarrollados, el diagnóstico de las cardiopatías congénitas se realizará de forma prenatal para la mayoría de los casos de modo que la PO resultará menos necesaria y menos coste-efectiva. Destacan la escasa sensibilidad de la prueba para cribado de CC en comparación a la de otros tests de screening e incluso califican a la PO como una “prueba

de cribado pobre” por su falta de fiabilidad y por la existencia de múltiples variables confusoras. Comparan con otras patologías que también precisan cribado y destacan como gran desventaja del cribado de CC el hecho de incluir hasta más de 5.000 tipos diferentes. En este sentido, los autores se muestran muy críticos porque no es posible informar a los padres sobre qué patologías cardíacas realmente se está haciendo el cribado. Señalan el problema legal y ético de decir a los padres que con la PO se realiza el cribado de cardiopatías cuando no es posible saber si se han podido cribar ni con qué exactitud. Consideran que la utilización de PO sería más efectiva si sólo se aplicara en aquellos casos con una escasa o inadecuada atención sanitaria prenatal. Incluso, inciden en que sería más interesante destinar los recursos económicos al screening de otras patologías congénitas frecuentes. Por otro lado, demostraron que, en EEUU, la probabilidad de no diagnosticar CC era hasta 25 veces mayor en los niños nacidos en domicilio. Por ello, para esta población concreta y para los nacidos en hospital que son dados de alta de forma temprana, podría resultar interesante generalizar el uso de PO.

Otros trabajos han encontrado un rendimiento desigual de la PO en función del tipo de cardiopatía. En comparación al examen clínico, la PO tendría más probabilidad de detectar algunos tipos de DCCC como TAPVR, TGA, atresia pulmonar y doble salida de ventrículo derecho(96), mientras que para otras patologías como HLHS, CoA, arco aórtico interrumpido y estenosis aórtica crítica, la capacidad diagnóstica de la PO se ve reducida. Así, en dos de los estudios (68, 72) incluidos en esta revisión, se comprobó que la PO presentaba una baja sensibilidad en pacientes con CoA, de hecho los FN se dieron en recién nacidos con esta DCCC. De-Wahl y cols (50, 97) encontraron que un 75% de los casos FN de PO se daban en recién nacidos que presentaban CoA, y por este motivo, los autores recomendaron que en aquellos recién nacidos con pulsos femorales débiles o ausentes a la palpación, se debía realizar un ecocardiograma antes del alta hospitalaria.

Narayan y cols (73) aplicaron su protocolo modificado con el fin de intentar detectar aquellos casos FN que pudieran haberse producido en la medición precoz, por ejemplo, los casos asociados a la presencia de un gran ductus arterioso permeable o los casos de CoA. De hecho, los autores señalaron que en dos de los tres recién nacidos con CoA no detectados por PO sólo se había realizado la primera medición de SpO<sub>2</sub> (a la hora del nacimiento) pero que el cumplimiento del protocolo de forma completa, con las mediciones de SpO<sub>2</sub> el día 2 o 3, hubiera podido detectar esos FN.

En cualquier caso, se considera que la combinación de ambos procedimientos, el examen clínico y la PO, constituye la mejor opción para el screening de DCCC. Además, en algunos estudios económicos se comprueba que la realización de una exhaustiva exploración física seguida de PO es la alternativa de mayor coste-efectividad (82).

Otros autores (98) han confirmado que el impacto del cribado de DCCC con PO estaría asociado a la experiencia y al volúmen de casos de los centros hospitalarios, siendo en los hospitales no-terciarios donde la PO presenta mayor utilidad diagnóstica. Esto podría estar en relación a que en los terciarios el nivel de especialización en cardiología pediátrica y en ecocardiología permite la detección de un gran número de casos y por ello, la PO tiene menos utilidad clínica.

En algunas publicaciones se ha propuesto utilizar la determinación del PPI para ayudar a la detección de ciertos tipos de cardiopatías, por ejemplo, en obstrucciones en el arco aórtico (37). Entre los estudios seleccionados para este informe, sólo dos (21, 37) analizaron el papel de PPI (con un punto de corte de 0,7) junto a la PO para detección de DCCC, y algunos casos FN de PO fueron detectados a través de la medición del PPI. No obstante, Danworapong y cols (68) reconocieron que las nuevas generaciones de pulsioxímetros, que incluyen la determinación del PPI, contribuirían a detectar defectos críticos cardíacos izquierdos, con obstrucción a la salida del flujo, a los que la PO es menos sensible.

En un artículo publicado en 2017, Schena y cols (98) utilizaron de forma conjunta los resultados de la  $SpO_2$  y del PPI y encontraron una Se de 42,8% (IC 95%: 6,1-79,5%), Sp de 99,54% (IC 95%: 99,48-99,60%), VPP de 1,54% (IC 95%: 0,19-33,28%) y VPN de 99,99% (IC 95%: 99,99-99,99%). De un total de 42.169 recién nacidos asintomáticos cribados, se consiguieron detectar 3 DCCC, uno de los cuales era un paciente con CoA en los que el uso del PPI fue clave pues el resultado de la PO había sido normal. Es precisamente la CoA una de las patologías para las que se reconoce la falta de sensibilidad diagnóstica de la PO, y donde estaría más indicado realizar esta doble determinación (37).

En la literatura revisada para este informe existen numerosas menciones a la utilidad de la PO para detectar algunas otras patologías que no son DCCC pero que también son, en algunos casos, problemas de salud severos, que cursan con hipoxemia. Parece que es en los países en desarrollo, en los que la incidencia de neumonía neonatal y sepsis es alta (99, 100), donde la PO tendría un papel adicional importante.

Algunos autores (101) estimaron que aproximadamente el 75% de los niños con PO positiva presentan patología no cardíaca sino otras también relevantes por su morbi-mortalidad; entre ellas, enfermedades infecciosas o respiratorias, como el síndrome de distress respiratorio, hipertensión persistente del neonato, aspiración de meconio o neumonía. Por ello, la implementación de un protocolo de cribado con PO contribuiría a incrementar el impacto en salud pública (51, 102). En el trabajo de Hamilcikan y Can (103), la PO realizada antes de las 24 h permitió detectar otras patologías severas no cardíacas, en concreto, sepsis y taquipnea transitoria neonatal, gracias a lo cual fue posible establecer un tratamiento precoz.

## 5.2. En relación al meta-análisis

El meta-análisis realizado con los 13 artículos originales (21, 26, 37, 66-75) mostró la alta Sp de la PO para cribado de DCCC. Sin embargo, la Se global resultante ha sido muy baja, del 52%.

En comparación a los otros dos meta-análisis publicados con anterioridad, los tres estudios coinciden en que la PO tiene una elevada Sp pero en la presente revisión la Se ha resultado marcadamente inferior. En el estudio de Thangaratinam y cols (104) de 2012, se incluyeron 13 estudios publicados hasta 2011, con un total de 229.421 recién nacidos cribados. Para estos autores, la PO era una prueba de alta Sp, del 99,9% (IC 95%: 99,7-99,9%), y moderada Se, que alcanzaba el 76,5% (IC 95%: 67,7-83,5%). Los demás resultados sumarios fueron los siguientes: LR positiva de 549,2 (IC 95%: 232,8-1.195,6); LR negativa de 0,24 (IC 95%: 0,17-0,33) y TFP de 0,14% (0,06-0,33). Además, estos autores confirmaron que la Se de la PO era superior a la estrategia de screening basada en el estudio prenatal y el examen clínico del recién nacido, por lo que recomendaron incluir la PO entre las pruebas de screening de los recién nacidos.

En 2018 se publicó una revisión sistemática de la Cochrane (54), cuyos objetivos fueron los mismos que los de este informe, incluyendo 21 estudios publicados entre 2002 y 2017, en los que se cribaron 457.202 recién nacidos, y cuyos resultados sumarios fueron los siguientes: Se del 76,3%; Sp del 99,9%; LR positiva de 535,6; LR negativa de 0,24 y TFP de 0,14%. En esta revisión, el número total de recién nacidos con DCCC fue de 349, lo que supuso una prevalencia mediana de 0,06 por 1.000 nacidos vivos (rango: 0,1-3,7; IQR: 0,4-1,2). En 19 de los 21 estudios, el punto de corte de saturación de oxígeno más utilizado fue  $<95\%$  o  $\leq 95\%$ , y los parámetros diagnósticos (IC 95%) en este subgrupo de estudios fueron los siguientes: Se del 76,3% (69,5-82,0); Sp del 99,9% (99,7-99,9); LR positiva de 535,6 (280,3-1.023,4); LR negativa de 0,24 (0,18-0,31) y TFP de 0,14% (0,07-0,22).

En el presente meta-análisis, los resultados de Sp y LR positiva de los estudios incluidos no presentaron grandes diferencias a pesar de que estadísticamente se descartó homogeneidad entre estudios. Por el contrario, tanto los forest plots como el análisis estadístico confirmó una marcada heterogeneidad entre estudios para la sensibilidad, la LR negativa y DOR. En casi todos los estudios se empleó el mismo punto de corte para interpretar los resultados de la prueba y, además, el análisis estadístico descartó la presencia de efecto umbral, que es una causa frecuente de heterogeneidad en estudios de pruebas diagnósticas debido a la utilización de diferentes puntos de corte entre estudios. En esta revisión, la mayoría de los estudios siguió los criterios de la AAP (22) utilizando el mismo punto de corte para considerar

positiva la PO ( $\text{SpO}_2 < 90\%$  o entre 90-94% en tres pruebas repetidas con una hora de separación). En todos los estudios se consideró una diferencia mano-pie del 3%, salvo en dos (21, 72), en lo que fue del 4%.

Con el fin de explorar la heterogeneidad se realizó el análisis de meta-regresión con algunas variables que potencialmente podían explicar dicha variabilidad y que habían sido también consideradas en los otros dos meta-análisis (54, 104). Entre ellas, unas referidas a la población de estudio (sesgo de espectro), como haber incluido recién nacidos pretérminos o ya diagnosticados de cardiopatía por ecocardiograma prenatal; otras relacionadas con el diseño de los estudios, analizando si el hecho de ser prospectivos y si la inclusión consecutiva de pacientes suponía un cambio en el rendimiento del test; y si la PO se había realizado antes o después de las primeras 24 h de vida. Sólo esta última variable parece haber influido de forma estadísticamente significativa en la capacidad diagnóstica de la PO. No obstante, los estudios con menor Se presentaron una tasa muy alta de diagnósticos prenatales (69, 72).

La influencia del momento de realización de la PO también había sido confirmada en los meta-análisis anteriores. En el primero, del 2012, se observó que cuando se realizaba la PO después de 24 h tras el nacimiento, la TFP era significativamente menor ( $p=0,0017$ ) que si se realizaba antes de las 24 h de vida, aunque no se afectaban la sensibilidad ni especificidad de la prueba (104). Esta baja TFP resultaba importante porque en aquellos con PO positiva resulta necesario realizar otras pruebas de confirmación, como la ecocardiografía, o derivar a la consulta de un especialista, lo que supone un incremento de costes. En este sentido, sería interesante estudiar cómo influye el alta temprana de los recién nacidos. Si se realiza la PO antes de este alta temprana, el riesgo de FP se incrementaría pero si no se practicara la prueba, podría suponer un aumento en el número de recién nacidos no diagnosticados a tiempo, con el consiguiente riesgo de complicaciones fuera del hospital. Para estos recién nacidos con alta temprana sería recomendable realizar la PO en domicilio, una vez pasadas las 24 h de vida, para lo cual sería necesario disponer de un equipo de matronas o personal de enfermería formado en la realización e interpretación de la PO, que se desplazara a los domicilios, la inversión en equipos de PO para uso fuera de los hospitales, y desarrollar los procesos pertinentes para informar a los padres sobre la importancia de realizar la prueba en el domicilio además de darles cierta formación que les facilite la identificación precoz de posibles complicaciones en los recién nacidos.

En la revisión Cochrane(54) también se encontró una TFP de 0,06% (IC 95%: 0,03-0,13) vs 0,42% (IC 95%: 0,20-0,89), estadísticamente menor ( $p=0,027$ ), cuando la PO se realizaba después de 24 h, y sin que se produjeran cambios en la Se. También en esos otros meta-análisis previos (54, 104)

se encontró que la inclusión de recién nacidos con diagnóstico prenatal de CC no se asociaba a cambios en los valores de Se ni Sp, aunque en el estudio de Thangaratinam (104) sí se encontró un aumento significativo en la TFP ( $p < 0,0001$ ).

Otra variable estudiada como posible fuente de heterogeneidad en esos dos meta-análisis (54, 104) fue la medición de la SpO<sub>2</sub> sólo a nivel post-ductal en comparación a la medición pre y post-ductal. En ambos se encontró que no influía en los resultados de Se ni Sp de la PO. Esta variable no se ha podido analizar en el presente estudio porque sólo uno de los artículos (67) incluídos únicamente medía únicamente la PO a nivel post-ductal. Tampoco ha sido posible analizar la influencia de si el nacimiento y screening en hospital vs en domicilio modificaba la efectividad de la PO porque sólo el estudio de Narayen y cols (73) ofrecía resultados de recién nacidos en ambos entornos. Los demás trabajos se habían realizado a nivel hospitalario. Plana y cols (54) también encontraron una TFP significativamente menor ( $p = 0,016$ ) en el subgrupo de estudios que presentaron un riesgo de sesgo incierto en el ítem flujo de pacientes y cronograma, con resultados de 0,05% (IC 95%: 0,02-0,12) vs 0,34% (IC 95%: 0,17-0,66), sin que la Se se viera influida por este criterio. En esta revisión no se incluyó la calidad metodológica como variable en la meta-regresión porque para la mayoría de los estudios se valoró que la probabilidad de riesgo de sesgo y la preocupación en la aplicabilidad de los resultados eran bajas.

Es posible que el hecho de haber utilizado distintos métodos de confirmación de los casos que resultaron negativos a la PO sean una fuente de heterogeneidad. Este sesgo de verificación diferencial es complicado de evitar pues a diferencia de lo que ocurre con los casos de PO positiva, en los que sí se utiliza el mismo test de confirmación (el ecocardiograma), para confirmar las PO negativas sólo en dos estudios se utilizó también el ecocardiograma mientras que en los demás se recurrió a distintas pruebas (seguimiento clínico de los pacientes, comprobación en registros clínicos y de mortalidad) y diferentes tiempos de seguimiento, que variaron de forma considerable (entre 1 y 12 meses). Respecto al seguimiento, Danworapong y cols (68) insistieron en la importancia de mantener un seguimiento clínico mínimo de 4 meses con la intención de detectar posibles FN de la PO.

En resumen, parece que existe suficiente evidencia científica respecto a su efectividad y utilidad clínica como para recomendar la implementación de la PO para cribado de DCCC en recién nacidos asintomáticos.

Sin embargo, hay opiniones contrarias en cuanto a la utilidad de la PO como herramienta de cribado, como es el caso de Banait y cols (105), que consideran que no debe incluirse para cribado de toda la población de recién nacidos, al menos en aquellas regiones donde el diagnóstico prenatal esté correctamente implantado. Los autores compararon dos cohortes durante un periodo de 10 años, una en la que se aplicó el cribado de DCCC con

PO y otra en la que no se realizó este cribado. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de diagnóstico de DCCC después del alta entre ambas cohortes, aunque el número de casos dados de alta sin diagnosticar en la población no cribada fue casi dos veces superior al de la población cribada (13/100.000 vs 7/100.000). Pero esto se traduciría en que el cribado con PO detectaría tan sólo un único caso extra previo al alta cada tres años en comparación con el no cribado con PO. Por ello, los autores sugieren que la PO podría ser útil como cribado en recién nacidos con hipoxemia de cualquier causa y no para estudiar únicamente los DCCC.

### 5.3. Consideraciones sobre costes y coste-efectividad de la PO

En este informe se ha revisado la información recogida en los nueve estudios (4, 38, 76-82) seleccionados en relación a los costes y al coste-efectividad o coste-utilidad de la PO para cribado de DCCC.

En los estudios de análisis económico se consideran muchos parámetros que son específicos del contexto en el que se está realizando el estudio, elementos concretos para un entorno político y sanitario, por lo que es complicada la generalización y extrapolación de resultados o conclusiones a otros contextos. Tanto los costes del equipamiento, los costes de personal, los de otras pruebas o consultas médicas, y del tratamiento, varían ampliamente según los países y los sistemas sanitarios. También dependen de las poblaciones de estudio, de los costes de la DAP de los decisores en salud por un programa de screening o por una intervención concreta, de modo que, ante una misma evidencia científica, las conclusiones y decisiones pueden resultar muy diversas o dispares.

Los estudios de costes (38, 76, 77) analizados en este informe se desarrollaron en EEUU, a partir de la inclusión de la PO en el panel de pruebas recomendadas para screening en recién nacidos. En ellos se incluyeron datos referidos a los recursos a nivel hospitalario (dispositivo de PO y costes directos de personal) y al tiempo requerido para realizar la prueba. Los hallazgos respecto al tiempo de realización de la prueba de PO evidenciaron un rango entre los 3,2 min a los 40 min, con un tiempo medio entre 5,5 min y 9,2 min. El tiempo medio referido por personal de enfermería para llevar a cabo la prueba es de 9-10 min en total (38, 77, 106), aunque este tiempo se reduce a más de la mitad si la explicación y recogida de consentimiento informado de los padres se ha realizado con anterioridad (78, 107). En la mayoría de los estudios, el personal que realiza la PO son enfermeras o matronas, en las unidades de neonatos, y se han encontrado diferencias en las formas de

calcular los costes de personal entre estudios. Los costes relacionados con el equipo de PO incluyen el propio dispositivo y los sensores, bien desechables o reutilizables. La existencia de numerosos tipos de sensores introduce otro elemento de heterogeneidad entre estudios (28, 38). En general, el coste por recién nacido es bajo y, especialmente, si se utilizan sensores reutilizables. En total, los costes de cribado de DCCC con PO se estimaron entre los 2,60 y 24,52 USD por recién nacido, con unos valores medios entre 5,10 y 14,19 USD. Los costes totales para la realización del cribado con PO más examen clínico se estimaron en 11.336 USD por caso detectado, y los costes del diagnóstico de DCCC, incluyendo cribado con PO y ecografía, alcanzaron los 46.300 USD por caso detectado. Peterson y cols (28) informaron de un coste mayor (análisis de datos sin ajuste) en aquellos recién nacidos detectados antes del alta hospitalaria debido, probablemente, a que se trata de patologías más severas que han permitido el diagnóstico temprano y que asocian costes de tratamiento muy elevados. Sin embargo, estos mismos autores encontraron que, ajustando de ciertas variables, la detección tardía se asociaba a casi el doble de ingresos hospitalarios, a un incremento en un 20% de los días de hospitalización y a unos costes hospitalarios un 35% mayor en comparación a cuando el diagnóstico se había realizado de forma temprana. Cuando la PO es positiva, se hacen imprescindibles otras pruebas para confirmar la causa de hipoxemia, bien cardíaca o no. En esta etapa diagnóstica podrán ser necesarios la consulta con un cardiólogo pediátrico, un estudio ecocardiográfico, el traslado a otros centros hospitalarios especializados, etc., y esto implica un incremento considerable en los costes.

Para algunos autores (38), los resultados de los costes hospitalarios del cribado de DCCC con PO podrían ser comparables con los costes de otros exámenes de cribado neonatal existentes (para hipoacusia, metabolopatías, etc.) y la decisión sobre el tipo de sensores a utilizar (reutilizables o desechable) tendría un efecto sustancial en los costes hospitalarios.

En todo programa de cribado poblacional se intenta conseguir un balance entre costes y beneficios, pero no siempre que se decide incorporar una prueba como test de cribado de recién nacidos se exige una evaluación económica. Sin embargo, cuando en 2011 el Department of Health and Human Services de EEUU decidió considerar la inclusión de la PO para cribado de los DCCC, se solicitó un análisis coste-efectividad al CDC para informar a los decisores en salud (2, 3, 108). El primer CEA completo sobre screening de DCCC en EEUU, fue publicado en 2013 por Peterson y cols (4). En este estudio se incluyó una estimación del número de muertes evitadas y el ahorro en los costes asociados a cuidados en salud como consecuencia de un diagnóstico a tiempo, calculando que el coste neto por año de vida ganado era de unos 40.000 \$, por tanto, dentro de los márgenes aceptables de umbrales utilizados en la mayoría de los estudios de coste-efectividad (109-111).

El análisis probabilístico realizado en este estudio proyectó que uno de cada tres screening de DCCC ahorraría costes y que el screening costaría menos de 100.000 \$ por vida ganada. Para EEUU se acepta un nivel de corte entre 100.000 y 150.000 \$ por AVAC (en torno a un 15-20% mayor que el del coste por año de vida ganado)(109, 112).

Los seis estudios (4, 78-82) de evaluación económica de la PO permitieron, a través de una modelización por árbol de decisión, concluir que la PO es una prueba coste-efectiva y que, en general, la estrategia más coste-efectiva es la combinación de PO y examen clínico. Todos estos estudios realizaron análisis de coste-efectividad salvo el de Tobe y cols(82) que era un análisis coste-utilidad. En general, se trata de estudios realizados en países y contextos sanitarios diferentes, con marcadas diferencias en cuanto a los datos considerados de efectividad, tipos de costes considerados, tiempos analizados, dispositivos evaluados, y resultados clínicos. En los ACE se ha estimado el coste incremental del screening de DCCC asociado al seguimiento y manejo de aquellos recién nacidos con PO positiva, sólo desde la perspectiva del sistema sanitario. En todos ellos, los resultados indican que la estrategia de cribado de PO junto con el examen clínico es coste-efectiva, aunque la estrategia de menor coste sería el examen clínico.

La principal variable de resultado clínico ha sido el diagnóstico a tiempo y todos ellos han estimado el ICER para dicho resultado; además, algunos ofrecieron resultados sobre supervivencia o años de vida ganados o vidas salvadas. También las fuentes de información utilizadas para obtener los datos de efectividad y costes que incluir en los modelos fueron muy diversas. En cuanto al ICER, en algunas ocasiones se toman decisiones estableciendo un umbral y sólo se acepta la inclusión de nuevas pruebas en el sistema sanitario si es coste-efectivo (ICER por debajo de ese nivel). Por ejemplo, los umbrales aceptados en algunos países son 30.000 £ por AVAC en Reino Unido, 50.000 CAN\$ en Canadá y 42.000 AUS\$ en Australia.

Los estudios publicados muestran que los diagnósticos a tiempo contribuyen a reducir la morbilidad a corto plazo, la mortalidad y la estancia media hospitalaria (28). El cálculo del número de casos de DCCC detectados a tiempo mediante el cribado también variaba de forma considerable entre unos contextos y otros, pues depende de si se realiza cribado prenatal y, en su caso, de la capacidad diagnóstica del mismo, especialmente de la ecografía prenatal, así como del rendimiento diagnóstico del examen clínico postnatal. Se han encontrado resultados muy diferentes entre estudios sobre el coste del cribado por caso detectado, con estimaciones que han oscilado en amplios rangos. En los estudios realizados en EEUU (4, 107), se han encontrado costes por diagnóstico a tiempo entre 21.000-46.000 \$, y entre los estudios realizados en Reino Unido (78, 81), este valor ha oscilado entre casi 5.000 y 25.000 £. Y en el estudio de Narayen y cols (80), se estimó en 139.000 €.

La evidencia existente sugiere que el colapso prequirúrgico de pacientes con DCCC supone un incremento en la mortalidad y morbilidad, además de mayor probabilidad de secuelas neurológicas tardías (78), por ello resulta tan importante hacer un diagnóstico a tiempo.

Sólo Narayen y cols (80) expresaron sus resultados en salud en forma de AVACs, que permiten evaluar el número de años ganados y la morbilidad. Los autores estimaron 164 AVAC por 100.000 recién nacidos (83 AVAC con un 3% de descuento) y un ICER de 10.183 € por AVAC ganado. Esto supondría que realizar PO además del examen clínico sería una estrategia coste-efectiva, asumiendo un umbral de DAP de 20.000 € por AVAC ganado, incluso los autores consideraron que el cribado de DCCC con PO probablemente sería beneficioso en el entorno asistencial holandés, con una reducción significativa de la mortalidad tras su aplicación en todo el estado.

El número de muertes evitadas por el cribado de DCCC ha sido estudiado por algunos autores como Peterson y cols (4), que para EEUU estimaron que serían 20 muertes infantiles evitadas al año. Estos mismos autores suponían que los supervivientes de DCCC diagnosticados a tiempo tendrían una esperanza de vida normal. Sin embargo, se reconoce que la mortalidad por todas las causas es mayor en niños con CC incluso después de superar la infancia y en esta supervivencia influyen muchos factores como el tipo de defecto cardíaco, el grupo étnico o el país (113, 114). Según Grosse y cols (115), se podría aceptar que la esperanza de vida de estos niños fuera un 10-20% inferior al de la población general.

Los otros dos estudios de evaluación económica se realizaron en contextos socio-sanitarios muy diferentes, uno en China (82) y el otro en Colombia (79). El único estudio de coste-utilidad localizado para este informe es el realizado en China (82) y sus resultados evidenciaron que el examen clínico era la estrategia de mayor coste-utilidad, con un ICER de 7.528 Int\$ (IC 95%: 5.322 – 11.604) por DALY evitado, mientras que la combinación de examen clínico y PO presentaba un ICER muy superior, de 56.778 Int\$ (IC 95%: 48.020 – 65.482) por DALY evitado y el uso conjunto de ambas pruebas resultaba la alternativa más coste-efectiva cuando el umbral de disposición a pagar se elevaba a 57.000 Int\$ por DALY evitado. Por todo ello, los autores manifestaron su interés por esta opción conjunta y señalaron como elemento crucial la mejora en la accesibilidad al tratamiento para ampliar los posibles beneficios sobre la salud que proporciona este cribado. El estudio realizado en Colombia (79) constató que la combinación de PO y examen clínico era la alternativa de mayor efectividad (tasa de detección del 93% frente al 86% del examen clínico solo) y que, además, era coste-efectiva, con un ICER de 39.050 USD para obtener un aumento del 1% en la supervivencia.

El análisis de sensibilidad realizado en algunos estudios puso de manifiesto la diversidad de parámetros que podían influir en los resultados. Para algunos, los que más influyen son el tiempo de hospitalización, proporción de sujetos con retraso en el diagnóstico y costes hospitalarios del cribado (4), mientras que en otro estudio (82) fueron la proporción de sujetos tratados por DCCC, la mortalidad evitada por tratamiento administrado a tiempo, los costes por unidad del cribado con PO, la prevalencia de DCCC y la proporción de casos sospechosos diagnosticados. El estudio de Roberts y cols (81) la modificación del umbral y de los costes de la PO y de la ecocardiografía, no supusieron cambios en el ICER. Entre los distintos escenarios planteados por Narayen y cols (80) parecía que sólo el incremento de la Se de la PO hasta el 70%, repercutía en los resultados, y modificaba el ICER a 53.000 € por recién nacido diagnosticado de DCCC a tiempo. Según los datos del estudio de Londoño y cols (79), los factores de mayor influencia fueron la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, la probabilidad de cirugía entre los casos correctamente diagnosticados, los costes de hospitalización y la especificidad del examen físico general. Tobe y cols (82) encontraron grandes diferencias en el coste-efectividad del cribado entre las tres ciudades chinas incluidas en el estudio (desde muy coste-efectivo a coste-efectivo y no coste-efectivo) pues el umbral aplicado en cada una de ellas fue diferente, dependiendo de su producto interior bruto, y utilizando los valores del ICER, la PO no resultaría coste-efectiva en dos de las tres ciudades.

Únicamente el estudio de Londoño y cols (79) estimó el impacto presupuestario de la implementación gradual en la práctica clínica del cribado de DCCC con PO. El análisis del impacto presupuestario considera para su realización varios escenarios. El primer escenario comprende el tratamiento indicado para la condición de salud, con las tecnologías disponibles dentro de la cobertura del plan de prestaciones del sistema de seguridad social o que se financiaron con recursos públicos. En el segundo escenario, se considera la incorporación de la nueva tecnología sometida a evaluación. A través de este análisis, si el resultado es positivo, se interpreta como el esfuerzo financiero que el país debería hacer para financiar esta tecnología. Por el contrario, si el impacto es negativo, significaría que el país se ahorraría este coste usando la tecnología.

La revisión realizada por Grosse y cols (115) tenía como objetivo de resumir y analizar los estudios de estimación de costes y de coste-efectividad sobre el cribado de DCCC. En ella se incluyeron dos estudios de Reino Unido, tres estudios realizados en EEUU y uno en China. Todos estos estudios han sido incluidos en el presente informe, salvo el artículo de Kochilas y cols (107). Los autores estudiaron los costes de tratamiento, el acortamiento en la esperanza de vida de los supervivientes de DCCC y el número de muer-

tes infantiles evitadas por el screening. Estos autores han reconocido que la reducción del número de muertes asociada al cribado universal de DCCC podría ser muy superior al publicado en los estudios revisados y estimaron un coste por año de vida ganado de 12.000 \$, frente a los 40.000 \$ estimados en el estudio de Peterson y cols (4). Sin embargo, esta estimación no incluye costes en cuidados a largo plazo ni en educación de los supervivientes, ni tampoco los costes de apoyo y monitorización de los programas de cribado.

No se han encontrado datos sobre costes de la implementación de programas de screening de DCCC. Otro elemento que no se aparece recogido en los estudios incluidos son los costes a largo plazo en los que podrían incurrir los supervivientes de DCCC. Tal como también señalaron Grosse y cols (115), sería importante incluirlos puesto que podrían hacer que el screening resultara menos coste-efectivo.

## 5.4. Consideraciones sobre la implementación de la PO

La implementación de la PO como método de cribado de DCCC en las primeras horas tras el nacimiento en recién nacidos asintomáticos se ha visto respaldada por múltiples directrices y recomendaciones elaboradas por distintos grupos de trabajo y sociedades médicas al considerarlo un método eficaz, no invasivo, bien tolerado y de bajo coste (9, 89, 116). En España, tanto la Sociedad Española de Neonatología (7) como la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (16), recomiendan la utilización del cribado DCCC en el periodo neonatal mediante PO. No obstante, como en todo programa de cribado que quiera establecerse a nivel poblacional, el uso de la PO como método de detección de DCCC en el periodo neonatal supone tener en cuenta una serie de criterios y requisitos. Estos criterios, definidos por Wilson y Jungner en 1968, revisados y recogidos en el documento marco sobre el cribado poblacional desarrollado por la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad (17), comprenden tanto aspectos relacionados con la seguridad, efectividad y utilidad sanitaria de la prueba, como con la repercusiones éticas, legales, sociales, económicas y organizativas de su implantación, incluyendo el establecimiento de las condiciones más idóneas para su aplicación.

En Europa, la incorporación en la rutina clínica de la PO para la detección de DCCC del recién nacido asintomático se ha producido de forma heterogénea según territorios y hospitales (87, 117, 118), aunque en algunos países como Alemania su adopción comienza a realizarse de forma progresiva a nivel nacional en base a la legislación (9). En este sentido, experiencias previas como la de EEUU respecto al uso de la PO en los programas de

cribado poblacional de DCCC desde 2011 tras su incorporación en Lista de Evaluaciones Recomendadas en el recién nacido (*Recommended Uniform Screening Panel*) por parte de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos, proporcionan información inestimable sobre los aspectos necesarios para lograr una aceptabilidad adecuada de los mismos (84).

Uno de los aspectos fundamentales en la implementación de un programa de cribado incluye que el beneficio claramente supere los posibles efectos secundarios. Entre los potenciales beneficios pueden considerarse la mejora en el pronóstico de los casos detectados, la necesidad de un tratamiento menos radical para la cura de los casos precoces, el ahorro de recursos y la mayor tranquilidad en los casos con resultado negativo. Mientras que entre las posibles desventajas se contemplan el sobretatamiento de las anomalías de pronóstico incierto, el riesgo de efectos adversos por el proceso de cribado, los costes añadidos, la falsa tranquilidad en caso de falsos negativos o un innecesario periodo de ansiedad en el caso de falsos positivos, así como un mayor tiempo de morbilidad en el caso de que no se pueda mejorar el pronóstico de los casos detectados (17). A este respecto, el cribado neonatal es un caso particular ya que son los padres y tutores, y no el recién nacido participante, los que sufren las repercusiones psicológicas debido a la ansiedad de tener un hijo con la enfermedad.

Entre la evidencia disponible, tanto el estudio de Ewers y cols (19) sobre la aceptabilidad por parte de los progenitores y los profesionales, como Nayaren y cols (87) respecto a la aceptabilidad por parte de las madres del uso de la PO, se observó que existe satisfacción con su uso, siendo percibida como una prueba importante y valiosa para detectar bebés enfermos. Incluso alcanzando tasas de recomendación para su uso del 93% entre los progenitores (87). A nivel social parece que la implementación de un programa de cribado de DCCC podría también tener un apoyo mayoritario (86). Aunque la presencia de FP pueda acompañarse de una menor satisfacción y depresión respecto a resultados VN (19) o a una mayor reticencia a nivel social a la aceptabilidad de la prueba (86).

Precisamente la presencia de FP y sus implicaciones, en términos de ansiedad de los padres, estancias más largas en el hospital, más pruebas para evaluar la condición del recién nacido o su posible traslado a la UCIN, y el riesgo de sobrediagnóstico y/o sobretatamiento, han sido los factores que han llevado al Comité Nacional de Cribado de Reino Unido (UK NSC, del inglés *UK National Screening Committee*) a rechazar la introducción de la PO como prueba rutinaria en el cribado de CCC en este territorio (119). Con el objetivo de normalizar la realización de la prueba y minimizar las posibles barreras (ansiedad de los padres a tener un hijo con una enfermedad muy grave, especialmente entre los grupos étnicos minoritarios; falta de consentimiento para la realización del cribado, etc.), otros países como

Nueva Zelanda y Australia han llegado a plantear el uso de la PO no como un programa exclusivo de detección de DCCC, si no como una prueba que se realice de forma rutinaria en el examen clínico del recién nacido, de igual manera que se evalúan otros signos vitales como el pulso, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria o la presión arterial (120). Esto último no está exento de inconvenientes, ya que, aunque con ello se reduzca la ansiedad de los padres al desvincularlo de la detección concreta de DCCC, reduciendo la preocupación sobre la aparición de FP, puede suponer problemas como la falta de homogeneidad y la aparición de lagunas en la provisión de la prueba, al no establecerse como un programa formal de cribado de DCCC en concreto (120).

Por ello, para abordar esta barrera, resultaría fundamental a la hora de implementar la PO en el cribado de DCCC proporcionar una formación y educación apropiada a los progenitores y profesionales, de manera que puedan entender lo que implica la realización de la prueba y lo que un resultado positivo puede suponer para el recién nacido (19), incluyendo información respecto a su utilidad en la detección de cardiopatías no críticas y otras enfermedades que pueden o no requerir tratamiento asintomático (9), o que no todas las DCCC podrán ser detectadas con la PO (serían FN) (84).

Por otro lado, al plantear un programa de cribado integral a nivel poblacional, y no sólo un cribado oportunista a demanda, hay que establecer una serie de estrategias que permitan desarrollar un proceso continuo, en el que el resultado de la prueba de cribado no sólo permita discriminar de forma inicial los individuos con un mayor riesgo, sino que se vea acompañado de una confirmación diagnóstica y de un plan integral de control y tratamiento de la enfermedad (17). Para ello, es necesario que las funciones y responsabilidades de cada actor estén claramente definidas y exista una estructura de coordinación claramente definida, incluyendo una coordinación nacional, el establecimiento de objetivos e indicadores, la disponibilidad de sistemas de evaluación y desarrollo de sistemas de información, la planificación de los recursos materiales y humanos, y la coordinación con otros programas y servicios (17).

Uno de los aspectos fundamentales para plantear el cribado de DCCC es la posibilidad de acceder posteriormente a servicios especializados que permitan una exploración física más exhaustiva y/o la realización de ecocardiografía en el caso de los pacientes con sospecha de DCCC. Problemas en el acceso a pruebas diagnósticas posteriores como ecocardiografía, especialmente en zonas geográficas con limitación de acceso a cardiólogos especialistas y/o centros especializados con cirugía cardiovascular pediátrica, que pueden suponer un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados, o la proliferación de nacimientos en domicilio, que pueden limitar el acceso a la atención médica adecuada, han sido descritos previamente

por McClain y cols (84) en EEUU, planteando además de los traslados a servicios especializados, e incluso nuevas alternativas, como la disposición de ecocardiografía por telemedicina, o unidades móviles de ecocardiografía, donde profesionales cualificados y equipos se desplazarían hasta el paciente, aunque esto podría implicar un aumento de los costes de la implementación. Estas dudas respecto al acceso equitativo y universal a todos los recién nacidos han sido recogidas también por la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (16). Por lo que, en el caso de plantearse implementar un programa cribado neonatal de DCCC sería preciso conocer los recursos disponibles de cara a establecer y/o reforzar los mecanismos de derivación de los pacientes.

La ausencia de uniformidad respecto a la legislación, los criterios para el cribado y la selección de casos, así como la falta de homogeneidad en la recopilación de datos y presentación de información comparable fueron otras de las barreras descritas por McClain y cols (84) en EEUU, lo que sería aplicable a nuestro contexto. De hecho en España, ya ha sido contemplado por parte del grupo de trabajo del Consejo Interterritorial del SNS para el desarrollo de cartera común de servicios del SNS para el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas, la necesidad de acompañar a los programas poblacionales propuestos de un Sistema de Información de cribado neonatal y de un Sistema de Gestión de la Calidad, junto con la elaboración de protocolos consensuados, y la evaluación periódica del grado de implantación de los mismos (15).

Finalmente, la falta de recursos o financiación que permita la sostenibilidad a largo plazo de los programas (84), el coste adicional de equipo y suministros, así como la carga de trabajo de los profesionales (121), y la competición, en término de recursos, con otros programas de cribado (120), han sido también descritas como barreras a contemplar a la hora de implementar los programas de cribado de DCCC.

En nuestro contexto, no se han podido identificar estudios que permitan conocer en qué grado se está utilizando la detección de SpO<sub>2</sub> mediante PO en recién nacidos asintomáticos para la detección de DCCC de manera que se pueda tener una aproximación sobre la diseminación de esta prueba en nuestro ámbito, o que permita conocer los recursos económicos y de personal que son requeridos en nuestro medio, el grado de aceptabilidad por parte de progenitores y profesionales, así como las limitaciones geográficas y diferencias territoriales. En este sentido, si se toma la decisión de implementar un programa cribado neonatal de DCCC mediante PO sería recomendable conocer el estado actual de uso de esta tecnología en España.

## 5.5. Aceptabilidad e implicación de los padres

En cuanto a la aceptabilidad e implicación de los padres en el cribado de DCCC, Paranka y cols (74) consideraron que informar a los padres para que pudieran ayudar a reconocer posibles síntomas asociados a fallo cardíaco debería estar incluido en los programas de cribado de estas patologías, de modo que puedan contribuir a una detección temprana cuando el recién nacido ya ha sido dado de alta. Narayen y cols (90) utilizaron un cuestionario para estudiar la aceptabilidad por parte de las madres de la PO para cribado en los nacidos en domicilio. De las 1.172 madres participantes, el 77% aceptaba la prueba y la mayoría (93%) consideró que la PO era importante y que lo recomendarían a otras personas. Narayen y cols (90) realizaron un primer estudio piloto para valorar la viabilidad del protocolo de screening en una región concreta de los Países Bajos, en Leiden. El 99% de los padres firmó el consentimiento para realizar el cribado.

## 5.6. Calidad de la evidencia

En general, la calidad de los estudios incluidos sobre efectividad de la PO para cribado de recién nacidos con DCCC ha sido buena. La mayoría de ellos tenía un diseño prospectivo e inclusión consecutiva de pacientes y una gran parte de los ítems de cada dominio del QUADAS-2 se juzgaron como de bajo riesgo de sesgo ( $\geq 85\%$ ). Sólo el estudio de Diller y cols (69) fue valorado con probabilidad más incierta de riesgo de sesgo. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, la herramienta QUADAS-2 permitió constatar una baja preocupación con probabilidad alta ( $>90\%$ ). De manera similar, en la revisión Cochrane (54) también se había utilizado el QUADAS-2 y también se juzgaron los distintos dominios como de bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos y baja preocupación en la aplicabilidad de resultados.

En cuanto a los estudios de evaluación económica incluidos en este informe presentaron, también, una calidad entre moderada y buena, y tan sólo se consideró de baja calidad uno de los estudios (80). El checklist utilizado para valorar la calidad de estos trabajos constató que el grado de cumplimiento total o parcial alcanzaba el 72% mientras que casi un 11% de ítems no se cumplieron (el restante 17% se consideró no procedente).

# 6. Conclusiones

## 6.1. Conclusiones de la revisión de la literatura

La revisión sistemática y meta-análisis realizados para este informe permiten confirmar la efectividad diagnóstica y utilidad clínica de la PO para cribado de recién nacidos con DCCC así como su coste-efectividad. Se reconoce la dificultad para generalizar los resultados de los estudios de evaluación económica pues tanto los aspectos relativos a la efectividad diagnóstica y terapéutica como los costes, son muy variables y dependientes de cada entorno socio-sanitario, incluso con posibles diferencias dentro de un mismo país.

El protocolo de aplicación de la PO más extendido es el de la AAP y se puede considerar válido para la mayoría de los casos, por lo que se aceptarían los mismos puntos de corte de la saturación de oxígeno, el momento de realizar la prueba (después de las primeras 24 h de vida) y la medición pre y post-ductal. Es probable que el uso combinado de la saturación de oxígeno y del PPI mejore el rendimiento diagnóstico de la PO.

Su utilidad diagnóstica resulta de mayor relevancia en contextos sanitarios donde la detección prenatal ecocardiográfica de cardiopatías congénitas es limitada. Otro entorno en el que destaca su utilidad clínica es en países en desarrollo, utilizándose la PO para la detección de otras patologías no-DCCC que resultan de gran morbimortalidad, como la sepsis. Las patologías cardíacas para las que se ha descrito un menor rendimiento son aquellas que cursan con obstrucción al flujo de salida como la CoA o la interrupción del arco aórtico. Posiblemente el uso combinado de saturación de oxígeno y PPI ayudaría para la identificación de estos tipos de DCCC.

La PO como prueba de cribado de DCCC presenta un grado de aceptabilidad alto por parte de los padres y profesionales sanitarios.

La implementación de la PO a nivel hospitalario se contempla como un proceso sencillo, de aplicación rápida y factible, que contaría con el respaldo de los profesionales sanitarios y de la aceptación por parte de los padres, elementos clave para el éxito del cumplimiento del programa de cribado.

## 6.2. Para futuras investigaciones

En general, el papel de la PO como test de cribado de DCCC en recién nacidos asintomáticos se puede considerar demostrado por los resultados de este informe y por los de anteriores revisiones sistemáticas y meta-análisis. Sin embargo, existen algunos aspectos que carecen de suficiente evidencia

científica, para los cuales resultaría interesante plantear nuevos estudios de investigación con el objetivo de clarificar si son relevantes para el rendimiento clínico de la PO.

Así, en lo referente a la efectividad diagnóstica y utilidad clínica de esta prueba aún está por confirmar el valor añadido del PPI sobre todo para algunos tipos de DCCC, por lo que sería interesante recoger en futuros estudios los resultados de este índice a nivel pre y post-ductal, analizar el posible incremento en el rendimiento diagnóstico de la PO y establecer el punto de corte óptimo. También sería necesario analizar de manera más exhaustiva los efectos que la altitud podría ocasionar en los resultados de la PO y establecer distintos puntos de corte para un screening adecuado a las diferentes altitudes.

En lo relativo a la evaluación económica de la PO como prueba de cribado, se reconoce la carencia de estudios que incorporen las dos perspectivas sanitaria y social, por lo que deberían realizarse nuevos estudios de coste-efectividad desde ambas perspectivas, en los que, además, se incluirían los costes médicos futuros que habría que asumir en los supervivientes a DCCC y estimarlos en función del tipo de cardiopatía, con el fin de evaluar si el screening resulta coste-efectivo. También se deberían analizar los costes de la implementación de los programas de cribado con PO, y en concreto para nuestro sistema sanitario. Es importante poder disponer de estudios actuales de evaluación económica sobre el cribado de DCCC, con costes y datos de efectividad lo más próximos al momento presente, dados los avances producidos en el diagnóstico y en los tratamientos de estas patologías que han conducido a modificaciones sustanciales en los diferentes costes asociados, tanto hospitalarios como costes sociales.

También debería investigarse el beneficio asociado a la detección de otras patologías severas no-DCCC mediante este screening con PO, que podría resultar especialmente interesante en poblaciones con sistemas de salud menos desarrollados o con menos recursos sanitarios.

### 6.3. Cumplimiento de los criterios exigidos a las pruebas de cribado

La evidencia revisada para este informe indica que la PO cumple los criterios exigidos a las pruebas de cribado. Se trata de un test de fácil aplicación e interpretación, sencillo y seguro, además de ser indoloro y no-invasivo. La población diana serían todos los recién nacidos asintomáticos.

No se requiere un programa de formación complejo por parte de los profesionales. Puede ser realizado por matronas o personal de enfermería

tras adquirir unos conocimientos básicos que resultan suficientes realizar la PO en las mejores condiciones y garantizar la mayor efectividad de la misma.

Además, la PO para diagnóstico de DCCC también cumpliría otro de los requisitos exigidos para las pruebas de cribado en cuanto a que el tratamiento de estas patologías críticas resulta más efectivo cuando la enfermedad está en fase asintomática, mientras que una vez que el paciente desarrolla síntomas existe una mayor probabilidad de que el tratamiento no resulte efectivo, que se reduzca la calidad de vida (con aparición de secuelas importantes y/o discapacidad) e, incluso, que se produzca el fallecimiento del paciente.

La evidencia encontrada muestra que la aceptabilidad de la PO es alta desde los puntos de vista clínico, social y ético. Parece bien aceptada tanto por los padres como por los profesionales sanitarios que deben realizarla y atender a sus resultados. Esta buena aceptabilidad es un elemento clave para asegurar una adecuada participación y que el programa de cribado pueda alcanzar sus objetivos.

La PO ha resultado coste-efectiva en el contexto de sistemas sanitarios de países desarrollados, por lo que es previsible que también lo sea en el SNS en nuestro país.

No se prevén dificultades importante en la incorporación e implementación de la PO en los servicios hospitalarios pues se trata de una prueba diagnóstica a la que podrían tener fácil acceso los profesionales sanitarios, que supone una escasa carga de trabajo añadida y sin consumir mucho tiempo (en torno a 10 min). Por tanto, se estima que la prueba y programa de cribado serían factibles dentro del SNS.



## 7. Bibliografía

1. Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. HHS Secretary adopts recommendation to add critical congenital heart disease to the Recommended Uniform Screening Panel. September 21, 2011 Washington, DC: US Department of Health and Human Services. 2011.
2. Sebelius K. Letter to the Secretary's Advisory Council on Hereditary Diseases of Newborns and Children. Available online: 25/04/2019. <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/response-congenital-cyanotic.pdf>. 2011.
3. Martin GR, Beekman RH, 3rd, Mikula EB, Fasules J, Garg LF, Kemper AR, et al. Implementing recommended screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2013;132(1):e185-92.
4. Peterson C, Grosse SD, Oster ME, Olney RS, Cassell CH. Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns. *Pediatrics*. 2013;132(3):e595-603.
5. Mahle WT, Martin GR, Beekman RH, 3rd, Morrow WR, Section on C, Cardiac Surgery Executive C. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2012;129(1):190-2.
6. American Academy of Pediatrics SoCaCS, Committee. E. Endorsement of Health and Human Services Recommendation for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease. . *Pediatrics*. 2011;128(5):190-3.
7. Sanchez Luna M, Perez Munuzuri A, Sanz Lopez E, Leante Castellanos JL, Benavente Fernandez I, Ruiz Campillo CW, et al. [Pulse oximetry screening of critical congenital heart defects in the neonatal period. The Spanish National Neonatal Society recommendation]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*. 2018;88(2):112.e1–e6.
8. Narvey M, Wong KK, Fournier A. Pulse oximetry screening in newborns to enhance detection of critical congenital heart disease. *Paediatrics & child health*. 2017;22(8):494-8.
9. Riede FT, Paech C, Orlikowsky T. Pulse Oximetry Screening in Germany – Historical Aspects and Future Perspectives. *International journal of neonatal screening*. 2018;4(2):15.
10. Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in newborn infants: should it be routine? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014;99(1):F93-5.
11. Vines JJ. [Effectiveness of early detection of diseases]. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(1):11-27.

12. Fischer KE, Grosse SD, Rogowski WH. The role of health technology assessment in coverage decisions on newborn screening. *International journal of technology assessment in health care*. 2011;27(4):313-21.
13. Grosse SD, Thompson JD, Ding Y, Glass M. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. *Milbank Q*. 2016;94(2):366-91.
14. Social. MdSCyB. Programas de Cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018 [Available from: <https://www.msccbs.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>].
15. Resumen ejecutivo del Grupo de Expertos sobre Concreción de la Cartera Común de Servicios para Cribado Neonatal. *Pediatría Atención Primaria*. 2013;15:e129-e.
16. Perez-Lescure Picarzo J, Rueda Nunez F, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H. [Comments by the Spanish Society for Paediatric Cardiology and Congenital Heart diseases on the recommendations by the Spanish Neonatology Society as regards screening for critical congenital heart diseases in the neonatal period]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*. 2018;89(1):70-1.
17. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2010.
18. Subirana MT. Cardiopatías congénitas: presente y futuro. *Revista Española de Cardiología*. 2005;58(12):1381-4.
19. Ewer AK, Furmston AT, Middleton LJ, Deeks JJ, Daniels JP, Pattison HM, et al. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(2):v-184.
20. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2008;93(1):F33-5.
21. Uygur O, Koroglu OA, Levent E, Tosyali M, Akisu M, Yalaz M, et al. The value of peripheral perfusion index measurements for early detection of critical cardiac defects. *Pediatrics and neonatology*. 2019;60(1):68-73.
22. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;120(5):447-58.
23. Jortveit J, Oyen N, Leirgul E, Fomina T, Tell GS, Vollset SE, et al. Trends in Mortality of Congenital Heart Defects. *Congenital heart disease*. 2016;11(2):160-8.

24. Wik G, Jortveit J, Sitras V, Dohlen G, Ronnestad AE, Holmstrom H. Severe congenital heart defects: incidence, causes and time trends of preoperative mortality in Norway. *Archives of disease in childhood*. 2020.
25. Maroto-Monedero C, Camino-Lopez M, Girona-Comas JM, Malo-Concepción P. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién nacido. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:49-66.
26. Taksande A, Meshram R, Lohakare A, Purandare S, Biyani U, Vagha J. An update work of pulse oximetry screening for detecting critical congenital heart disease in the newborn. *Images in paediatric cardiology*. 2017;19(3):12-8.
27. Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(6):516-20.
28. Peterson C, Dawson A, Grosse SD, Riehle-Colarusso T, Olney RS, Tanner JP, et al. Hospitalizations, costs, and mortality among infants with critical congenital heart disease: how important is timely detection? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(10):664-72.
29. Romera G, Sunsunegui JL. Recien nacido con sospecha decardiopatía congenita. 2008. In: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología* [Internet]. Asociación Española de Pediatría (AEP).
30. International Society of Ultrasound in Obstetrics Gynecology (ISUOG), Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41:348-59.
31. Liu H, Zhou J, Feng QL, Gu HT, Wan G, Zhang HM, et al. Fetal echocardiography for congenital heart disease diagnosis: a meta-analysis, power analysis and missing data analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1531-47.
32. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Cordoba A, Saenz-Tejeira MM, Marantz P, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Archivos argentinos de pediatría*. 2020;118(2):e149-e61.
33. Sainz JA, Zurita MJ, Guillen I, Borrero C, Garcia-Mejido J, Almeida C, et al. [Prenatal screening of congenital heart defects in population at low risk of congenital defects. A reality today]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain)*. 2015;82:27-34.
34. van Velzen CL, Ket JCF, van de Ven PM, Blom NA, Haak MC. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(2):137-45.
35. Bruno CJ, Havranek T. Screening for Critical Congenital Heart Disease in Newborns. *Advances in pediatrics*. 2015;62(1):211-26.

36. Troyano J, Usandizaga M, Ezcurdia M, Valero J, Montalvo J, Martínez-Cortés L, et al. Organización de la ecografía obstétrico-ginecológica. 2005. In: Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología Documentos de la SEGO [Internet].
37. Dilli D, Dogan V, Ozyurt BM, Ozyurt A, Hakan N, Bozabali S, et al. Should we start a nationwide screening program for critical congenital heart disease in Turkey? A pilot study on four centres with different altitudes. *Cardiology in the young*. 2019;29(4):475-80.
38. Peterson C, Grosse SD, Glidewell J, Garg LF, Van Naarden Braun K, Knapp MM, et al. A public health economic assessment of hospitals' cost to screen newborns for critical congenital heart disease. *Public health reports (Washington, DC: 1974)*. 2014;129(1):86-93.
39. Oster ME, Aucott SW, Glidewell J, Hackell J, Kochilas L, Martin GR, et al. Lessons Learned From Newborn Screening for Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics*. 2016;137(5).
40. Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Olney RS, Cassell CH, et al. Late detection of critical congenital heart disease among US infants: estimation of the potential impact of proposed universal screening using pulse oximetry. *JAMA pediatrics*. 2014;168(4):361-70.
41. Gonzalez-Andrade F, Echeverria D, Lopez V, Arellano M. Is pulse oximetry helpful for the early detection of critical congenital heart disease at high altitude? *Congenital heart disease*. 2018;13(6):911-8.
42. Hoffman JI. Is Pulse Oximetry Useful for Screening Neonates for Critical Congenital Heart Disease at High Altitudes? *Pediatric cardiology*. 2016;37(5):812-7.
43. Tekleab AM, Sewnet YC. Role of pulse oximetry in detecting critical congenital heart disease among newborns delivered at a high altitude setting in Ethiopia. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2019;10:83-8.
44. Mellander M, Sunnegardh J. Failure to diagnose critical heart malformations in newborns before discharge--an increasing problem? *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2006;95(4):407-13.
45. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, Kumar P, Morrow WR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1259-67.
46. Hines AJ. A nurse-driven algorithm to screen for congenital heart defects in asymptomatic newborns. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2012;12(3):151-7.
47. Prudhoe S, Abu-Harb M, Richmond S, Wren C. Neonatal screening for critical cardiovascular anomalies using pulse oximetry. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2013;98(4):F346-50.
48. Riede FT, Worner C, Dahnert I, Mockel A, Kostelka M, Schneider P. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection

- of critical congenital heart disease in daily clinical routine--results from a prospective multicenter study. *European journal of pediatrics*. 2010;169(8):975-81.
49. Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(10):969-74.
  50. de-Wahl Granelli A, Ostman-Smith I. Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2007;96(10):1455-9.
  51. Ansary A. Pulse Oximetry Screening of Critical Congenital Heart Disease. *Indian pediatrics*. 2015;52(7):626.
  52. EUnetHTA JA2. The HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessments 2015 [Available from: [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel\\_ForRapidREAs4.2-3.pdf](https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2-3.pdf)].
  53. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t.; 2016. Report No.: avalia-t 2015/10.
  54. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratnam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;3:Cd011912.
  55. EUnetHTA JA2. HTA Core Model ® Online User guide 2016 [Available from: <http://www.eunethta.eu/hta-core-model>].
  56. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
  57. Collaboration TC. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2014.
  58. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24(2):154-70.
  59. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from [srda.cochrane.org](http://srda.cochrane.org). 2010.
  60. Dwamena B. MIDAS: Stata module for meta-analytical integration of diagnostic test accuracy studies. *Statistical Software Components*. 2007.
  61. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ*. 2001;323(7305):157-62.

62. Lijmer JG, Bossuyt PM, Heisterkamp SH. Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests. *Stat Med.* 2002;21(11):1525-37.
63. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(10):1046-55.
64. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002.
65. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2005;58(9):882-93.
66. Almawazini AM, Hanafi HK, Madkhali HA, Majrashi NB. Effectiveness of the critical congenital heart disease screening program for early diagnosis of cardiac abnormalities in newborn infants. *Saudi medical journal.* 2017;38(10):1019-24.
67. Cloete E, Gentles TL, Webster DR, Davidkova S, Dixon LA, Alswailer JM, et al. Pulse oximetry screening in a midwifery-led maternity setting with high antenatal detection of congenital heart disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992).* 2019.
68. Danworapong S, Nakwan N, Napapongsuriya C, Choksuchat D, Danworaphong S. Assessing the use of pulse oximetry screening for critical congenital heart disease in asymptomatic term newborns. *Journal of Clinical Neonatology.* 2019;8(1):28-33.
69. Diller CL, Kelleman MS, Kupke KG, Quarry SC, Kochilas LK, Oster ME. A Modified Algorithm for Critical Congenital Heart Disease Screening Using Pulse Oximetry. *Pediatrics.* 2018;141(5).
70. Guillory C, Gong A, Livingston J, Creel L, Ocampo E, McKee-Garrett T. Texas Pulse Oximetry Project: A Multicenter Educational and Quality Improvement Project for Implementation of Critical Congenital Heart Disease Screening Using Pulse Oximetry. *American journal of perinatology.* 2017;34(9):856-60.
71. Hu XJ, Ma XJ, Zhao QM, Yan WL, Ge XL, Jia B, et al. Pulse Oximetry and Auscultation for Congenital Heart Disease Detection. *Pediatrics.* 2017;140(4).
72. Klausner R, Shapiro ED, Elder RW, Colson E, Loyal J. Evaluation of a Screening Program to Detect Critical Congenital Heart Defects in Newborns. *Hospital pediatrics.* 2017;7(4):214-8.
73. Narayen IC, Blom NA, van Geloven N, Blankman EIM, van den Broek AJM, Bruijn M, et al. Accuracy of Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Defects after Home Birth and Early Postnatal Discharge. *The Journal of pediatrics.* 2018;197:29-35.e1.
74. Paranka MS, Brown JM, White RD, Park MV, Kelleher AS, Clark RH. The impact of altitude on screening for critical congenital heart disea-

- se. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2018;38(5):530-6.
75. Shahzad M, Waqar T, Irfan Waheed KA, Gul R, Fatima ST. Pulse oximetry as a screening tool for critical congenital heart defects in newborns. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2017;67(8):1220-3.
  76. Minocha P, Agarwal A, Jivani N, Swaminathan S. Evaluation of Neonates With Suspected Congenital Heart Disease: A New Cost-Effective Algorithm. *Clinical pediatrics*. 2018;57(13):1541-8.
  77. Reeder MR, Kim J, Nance A, Krikov S, Feldkamp ML, Randall H, et al. Evaluating cost and resource use associated with pulse oximetry screening for critical congenital heart disease: Empiric estimates and sources of variation. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2015;103(11):962-71.
  78. Griebisch I, Knowles RL, Brown J, Bull C, Wren C, Dezateux CA. Comparing the clinical and economic effects of clinical examination, pulse oximetry, and echocardiography in newborn screening for congenital heart defects: a probabilistic cost-effectiveness model and value of information analysis. *International journal of technology assessment in health care*. 2007;23(2):192-204.
  79. Londono Trujillo D, Sandoval Reyes NF, Taborda Restrepo A, Chamorro Velasquez CL, Dominguez Torres MT, Romero Ducuara SV, et al. Cost-effectiveness analysis of newborn pulse oximetry screening to detect critical congenital heart disease in Colombia. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*. 2019;17:11.
  80. Narayen IC, Te Pas AB, Blom NA, van den Akker-van Marle ME. Cost-effectiveness analysis of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects following homebirth and early discharge. *European journal of pediatrics*. 2019;178(1):97-103.
  81. Roberts TE, Barton PM, Auguste PE, Middleton LJ, Furnston AT, Ewer AK. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a cost-effectiveness analysis. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(3):221-6.
  82. Tobe RG, Martin GR, Li F, Moriichi A, Wu B, Mori R. Cost-effectiveness analysis of neonatal screening of critical congenital heart defects in China. *Medicine*. 2017;96(46):e8683.
  83. Knowles R, Griebisch I, Dezateux C, Brown J, Bull C, Wren C. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2005;9(44):1-iv.
  84. McClain MR, Hokanson JS, Grazel R, Braun KVN, Garg LF, Morris MR, et al. Critical Congenital Heart Disease Newborn Screening Implementation: Lessons Learned. *Maternal and Child Health Journal*. 2017;21(6):1240-9.

85. McIntyre AM, Lindeman C, Bernales M. Barriers and Facilitators perceived by the health team for the implementation of pre and post ductal saturometry as a method of detection of congenital heart diseases in newborns, prior to discharge. *Revista Chilena De Pediatría-Chile*. 2018;89(4):441-7.
86. Kumar P, Iyengar H, Kumar P. Public Views on Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2017;8(2):130-4.
87. Narayen IC, Kaptein AA, Hogewoning JA, Blom NA, Te Pas AB. Maternal acceptability of pulse oximetry screening at home after home birth or very early discharge. *European journal of pediatrics*. 2017;176(5):669-72.
88. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Child & adolescent health*. 2020;4(3):185-200.
89. Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M, Mestrovic J, Simeoni U, Zimmermann L, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. *The Lancet Child & adolescent health*. 2017;1(2):88-90.
90. Narayen IC, Blom NA, Te Pas AB. Pulse oximetry screening adapted to a system with home births: The Dutch experience. *International journal of neonatal screening*. 2018;4(2).
91. Narayen IC, Blom NA, Bourgonje MS, Haak MC, Smit M, Posthumus F, et al. Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease after Home Birth and Early Discharge. *The Journal of pediatrics*. 2016;170:188-92.e1.
92. Pflugeisen BM, Amoroso PJ, Zook D, Welke KF, Reedy A, Park MV. Quality improvement measures in pulse-oximetry newborn heart screening: a time series analysis. *Pediatrics*. 2015;135(2):e531-9.
93. Ailes EC, Gilboa SM, Honein MA, Oster ME. Estimated number of infants detected and missed by critical congenital heart defect screening. *Pediatrics*. 2015;135(6):1000-8.
94. Singh Y. Evaluation of a child with suspected congenital heart disease. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*. 2018;28(12):556-61.
95. Reich JD, Haight D, Reich ZS. A comparison of the incidence of undiagnosed congenital heart disease in hospital born and home born children. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2017;10(1):71-7.
96. Zhao QM, Ma XJ, Ge XL, Liu F, Yan WL, Wu L, et al. Pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9945):747-54.
97. de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganas L, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospec-

- tive screening study in 39,821 newborns. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:a3037.
98. Schena F, Piccioli I, Agosti M, Zuppa AA, Zuccotti G, Parola L, et al. Perfusion Index and Pulse Oximetry Screening for Congenital Heart Defects. *The Journal of pediatrics*. 2017;183:74-9.e1.
  99. Duke T, Subhi R, Peel D, Frey B. Pulse oximetry: technology to reduce child mortality in developing countries. *Ann Trop Paediatr*. 2009;29(3):165-75.
  100. Subhi R, Adamson M, Campbell H, Weber M, Smith K, Duke T, et al. The prevalence of hypoxaemia among ill children in developing countries: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):219-27.
  101. Tobe RG, Martin GR, Li F, Mori R. Should postnatal oximetry screening be implemented nationwide in China? A cost-effectiveness analysis in three regions with different socioeconomic status. *International journal of cardiology*. 2016;204:45-7.
  102. Oster ME, Kochilas L. Screening for Critical Congenital Heart Disease. *Clinics in perinatology*. 2016;43(1):73-80.
  103. Hamilcikan S, Can E. Critical congenital heart disease screening with a pulse oximetry in neonates. *Journal of perinatal medicine*. 2018;46(2):203-7.
  104. Thangaratnam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9835):2459-64.
  105. Banait N, Ward-Platt M, Abu-Harb M, Wyllie J, Miller N, Harigopal S. Pulse oximetry screening for critical congenital heart disease: a comparative study of cohorts over 11 years. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018.
  106. Centers for Disease C, Prevention. Newborn screening for critical congenital heart disease: potential roles of birth defects surveillance programs--United States, 2010-2011. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(42):849-53.
  107. Kochilas LK, Lohr JL, Bruhn E, Borman-Shoap E, Gams BL, Pylipow M, et al. Implementation of critical congenital heart disease screening in Minnesota. *Pediatrics*. 2013;132(3):e587-94.
  108. Newborn screening for critical congenital heart disease: potential roles of birth defects surveillance programs--United States, 2010-2011. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(42):849-53.
  109. Dubois RW. Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here? *Journal of comparative effectiveness research*. 2016;5(1):9-11.
  110. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-44.

111. Thokala P, Ochalek J, Leech AA, Tong T. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. *PharmacoEconomics*. 2018;36(5):509-22.
112. Neumann PJ, Cohen JT. ICER's Revised Value Assessment Framework for 2017–2019: A Critique. *PharmacoEconomics*. 2017;35(10):977-80.
113. Best KE, Rankin J. Long-Term Survival of Individuals Born With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6).
114. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1502-8.
115. Grosse SD, Peterson C, Abouk R, Glidewell J, Oster ME. Cost and Cost-Effectiveness Assessments of Newborn Screening for Critical Congenital Heart Disease Using Pulse Oximetry: A Review. *International journal of neonatal screening*. 2017;3(4):34.
116. Wong KK, Fournier A, Fruitman DS, Graves L, Human DG, Narvey M, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on Pulse Oximetry Screening in Newborns to Enhance Detection of Critical Congenital Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(2):199-208.
117. de-Wahl Granelli A, Meberg A, Ojala T, Steensberg J, Oskarsson G, Mellander M. Nordic pulse oximetry screening--implementation status and proposal for uniform guidelines. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2014;103(11):1136-42.
118. Kuelling B, Arlettaz Mieth R, Bauersfeld U, Balmer C. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in Switzerland: most but not all maternity units screen their neonates. *Swiss medical weekly*. 2009;139(47-48):699-704.
119. Committee UNS. Consultation on the use of pulse oximetry as an additional test in the Newborn and Infant Physical Exam. 2019.
120. Kluckow M. Barriers to the implementation of newborn pulse oximetry screening: A different perspective. *International journal of neonatal screening*. 2018;4(1).
121. McIntyre AM, Lindeman C, Bernales M. Barriers and Facilitators perceived by the health team for the implementation of pre and post ductal saturimetry as a method of detection of congenital heart diseases in newborns, prior to discharge. *Barreras y Facilitadores percibidos por el equipo de salud para la implementacion de saturimetria pre y post ductal como metodo de deteccion de cardiopatias congenitas en recién nacidos, previo al alta*. 2018;89(4):441-7.
122. Diller C, Kelleman M, Kupke K, Quarry S, Kochilas L, Oster M. Newborn screening for critical congenital heart disease: Is it time to change the algorithm? *Congenital heart disease*. 2017;12(5):657.

123. Ewer AK. Perfusion index cannot be currently recommended as an additional newborn screen for critical congenital heart disease: more data needed. *Archives of disease in childhood*. 2019;104(5):411-2.
124. Harris KC. A National Call to Action—Improving the Detection of Critical Congenital Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(2):209-10.
125. Hu XJ, Huang GY. Pulse oximetry is a feasible method for detecting neonatal critical congenital heart disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2017;106(6):1008.
126. Dani C. Perfusion index, in addition to pulse oximetry may enhance detection of neonatal severe congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*. 2017;188:308-11.
127. Feil E. Postnatal screening for congenital heart disease: Clinical findings, Pulsoximetry, Echocardiography. *Cardiology in the young*. 2019;29:S110-S1.
128. Rao S, Sebesta E, Goens B, Myers O. Pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart defects at an altitude of 5400 feet at a tertiary care center in New Mexico. *Congenital heart disease*. 2018;13(5):821-2.
129. Huang GY. Establishment and implementation of neonatal screening program for congenital heart disease based on echocardiographic confirmation. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2017;43:S222-S3.
130. Mohsin M, Humayun KN, Atiq M. Clinical Screening for Congenital Heart Disease in Newborns at a Tertiary Care Hospital of a Developing Country. *Cureus*. 2019;11(6).
131. Kardasevic M, Jovanovic I, Samardzic JP. Implementation of Congenital Heart Diseases Screening at the Bihac Cantonal Hospital. *Materia socio-medica*. 2017;29(1):45-7.
132. Hoffman JI. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovascular journal of Africa*. 2018;29(4):252-5.
133. McVea S, McGowan M, Rao B. How to use saturation monitoring in newborns. *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2019;104(1):35-42.
134. Searle J, Thakkar DD, Banerjee J. Does pulsatility index add value to newborn pulse oximetry screening for critical congenital heart disease? *Archives of disease in childhood*. 2019;104(5):504-6.
135. Sola A, Golombek SG. Screening with pulse oximetry for early detection of neonatal hypoxemia. *NeoReviews*. 2018;19(4):e235-e44.
136. Sadykova DI, Sabyrova DR, Babintseva AA, Ignashina EG, Kustova NV. Neonatal screening for life-threatening conditions persistent – Pulmonary hypertension in newborns and critical congenital heart disease – by the method of pulse oximetry. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(5):101-5.

137. Shen Y, Zhao LQ, Liu XQ, Yu Y, Liu L, Wu YR. Percutaneous oxygen saturation measurement combined with echocardiography remote consultation in screening of neonatal critical congenital heart disease. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*. 2018;38(11):1349-54.
138. Londoño D, Taborda A, Domínguez MT, Sandoval NS, Troncoso GT, Fonseca AF, et al. Cost-effectiveness analysis of neonatal screening with pulse oximetry for the detection of critical congenital heart disease in Colombia, 2017. *Value in Health*. 2017;20(9):A587.
139. Narayan IC, Te Pas AB, Blom NA, van den Akker-van Marle ME. Cost-effectiveness analysis of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects following homebirth and early discharge. *European journal of pediatrics*. 2019;178(1):97-103.
140. Tobe RG, Martin GR, Li F, Moriichi A, Wu B, Mori R. Cost-effectiveness analysis of neonatal screening of critical congenital heart defects in China. *Medicine*. 2017;96(46):e8683.
141. Cloete E, Gentles T, Alsweiler J, Dixon L, Webster D, Rowe D, et al. Should New Zealand introduce nationwide pulse oximetry screening for the detection of critical congenital heart disease in newborn infants? *New Zealand Medical Journal*. 2017;130(1448):64-+.
142. Lightfoot M, Hough P, Hudak A, Gordon M, Barker S, Meeder R, et al. Audit of pulse oximetry screening for critical congenital heart disease (CCHD) in newborns. *Paediatrics & child health*. 2017;22(6):305-6.
143. Ewer AK, Granelli AD-W, Manzoni P, Sanchez Luna M, Martin GR. Pulse oximetry screening for congenital heart defects. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9895):856-7.
144. Hoffman JIE. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology*. 2011;99(1):1-9.
145. Narayan IC, Blom NA, Ewer AK, Vento M, Manzoni P, te Pas AB. Aspects of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: when, how and why? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2016;101(2):F162-7.
146. Ramjattan K, Allen PJ. Pulse oximetry screening for critical congenital heart disease in the newborn. *Pediatric nursing*. 2013;39(5):250-6.
147. Wennerholm UB, Fassoulas A, Daxberg EL, Hafstrom O, Liljegren A, Samuelsson O, et al. Pulse oximetry (POX) screening for congenital heart defects in newborns. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) HTA-rapport 2011:36. 2011.
148. Green K, Oddie S. The value of the postnatal examination in improving child health. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2008;93(5):F389-93.
149. Ma X-j, Huang G-y. Neonatal pulse oximetry screening improves detecting of critical congenital heart disease. *Chinese medical journal*. 2013;126(14):2736-40.

150. Wood J. Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Defects. *Neonatal network: NN*. 2015;34(3):156-64.
151. Ewer AK, Middleton LJ, Furnston AT, Bhoyar A, Daniels JP, Thangaratinam S, et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9793):785-94.



# 8. Anexos

## Anexo I. Estrategias de búsqueda

<b>Estrategias de búsqueda de estudios de efectividad diagnóstica MEDLINE (PubMed)(fecha de la búsqueda:13/11/2019)</b>		
<b>ID</b>	<b>Búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
1	Search (((((heart defect, congenital[MeSH Terms]) OR (((((congenital heart defect*[Text Word]) OR congenital heart disease*[Text Word]) OR congenital heart malformation*[Text Word]))) OR (((critical congenital heart defect*[Text Word]) OR critical congenital heart disease*[Text Word]) OR critical congenital heart malformation*[Text Word]))) AND ((neonatal screening[MeSH Terms]) OR ((screening[Text Word]) AND ((newborn*[Text Word]) OR neonatal*[Text Word]) OR infant*[Text Word]))) AND ((oximetry[MeSH Terms]) AND ((pulse oximetr*[Text Word]) OR oxygen* saturation[Text Word]) OR oximetr*[Text Word])) Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	87

<b>EMBASE (Ovid) (fecha de la búsqueda:13/11/2019)</b>		
<b>ID</b>	<b>Búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	'congenital heart malformation'/exp	149318
#2	(congenital NEAR/3 heart NEAR/3 (disease* OR defect* OR malformation*)):ti,ab,kw	61159
#3	(critical NEAR/4 congenital NEAR/4 heart NEAR/4 (disease* OR defect* OR malformation*)):ti,ab,kw	710
#4	#1 OR #2 OR #3	178789
#5	'newborn screening'/exp	18186
#6	(screening NEAR/3 (neonatal* OR newborn* OR infant*)):ti,ab,kw	17146
#7	#4 OR #5	23191
#8	'pulse oximetry'/exp	14587
#9	(Oxygen NEAR/3 saturation):ti,ab,kw	45605
#10	(pulse NEAR/3 oximetr*):ti,ab,kw	9887
#11	oximetr*:ti,ab,kw	16161
#12	#7 OR #8 OR #9 #10	58415
#13	#3 AND #6 AND #11 AND [2017-2019]/py	84

**COCHRANE LIBRARY (fecha de la búsqueda:13/11/2019)**

<b>ID</b>	<b>Búsqueda</b>	<b>Resultados</b>
#1	MeSH descriptor: [Heart Defects Congenital] explode all trees	2080
#2	(congenital NEAR/3 heart NEAR/3 defect*):ti,ab,kw	921
#3	(congenital NEAR/3 heart NEAR/3 disease*):ti,ab,kw	1525
#4	(congenital NEAR/3 heart NEAR/3 malformation*):ti,ab,kw	196
#5	(critical NEAR/4 congenital NEAR/4 heart NEAR/4 defect*):ti,ab,kw	2
#6	(critical NEAR/4 congenital NEAR/4 heart NEAR/4 disease*):ti,ab,kw	13
#7	(critical NEAR/4 congenital NEAR/4 heart NEAR/4 malformation*):ti,ab,kw	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3379
#9	MeSH descriptor: [Neonatal Screening] explode all trees	124
#10	(screening):ti,ab,kw	50293
#11	(newborn* OR neonatal* OR infant*):ti,ab,kw	68268
#12	#7 AND #8	2177
#13	#6 OR #9	2177
#14	MeSH descriptor: [Oximetry] explode all trees	984
#15	(pulse oximetr*):ti,ab,kw	2509
#16	(oximetr*):ti,ab,kw	3386
#17	(oxygen saturation*):ti,ab,kw	10344
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14	12428
#19	#5 AND #10 AND #15 with Cochrane Library publication date Between Mar 2017 and Dec 2019	6

**SCOPUS (fecha de la búsqueda:14/11/2019)**

ID	Búsqueda	Resultados
1	(( TITLE-ABS-KEY ( congenital W/3 heart W/3 ( defect* OR disease OR malformation* ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( critical OR congenital W/4 heart W/4 ( defect* OR disease OR malformation* ) ) ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( ( screening W/3 ( newborn* OR neonatal* OR infant* ) ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( ( pulse W/2 oximetr* ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( oximetr* ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ( oxygen W/2 saturation ) ) ) ) ) AND PUBYEAR > 2016	88

**WOS (fecha de la búsqueda:14/11/2019)**

ID	Búsqueda	Resultados
#1	TS=(congenital NEAR/3 heart NEAR/3 (defect* OR disease* OR malformation*)) Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	91.476
#2	TS=(critical NEAR/4 congenital NEAR/4 heart NEAR/4 (defect* OR disease* OR malformation*)) Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	472
#3	#1 OR #2 Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	91.476
#4	TS=(pulse NEAR/2 oximetr*) Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	1.438
#5	TS=(oximetr*) Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	2.928
#6	TS=(oxygen saturation*) Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	49.452
#7	#4 OR #5 OR #6 Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	61.545
#8	TS=(screening NEAR/3 (newborn* OR neonatal* OR infant*)) Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	2.970
#9	#3 AND #7 AND #8 Bases de datos= WOS Período de tiempo=2017-2019 Idioma de búsqueda=Auto	74

## Estrategias de búsqueda de estudios económicos o de coste-efectividad

### NHS EED PubMed

- #1 economic evaluation\*[ti]
- #2 economic analy\*[ti]
- #3 cost analy\*[ti]
- #4 cost effectiveness[ti]
- #5 cost benefit\*[ti]
- #6 cost utilit\*[ti]
- #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)

### Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 12, 2019>

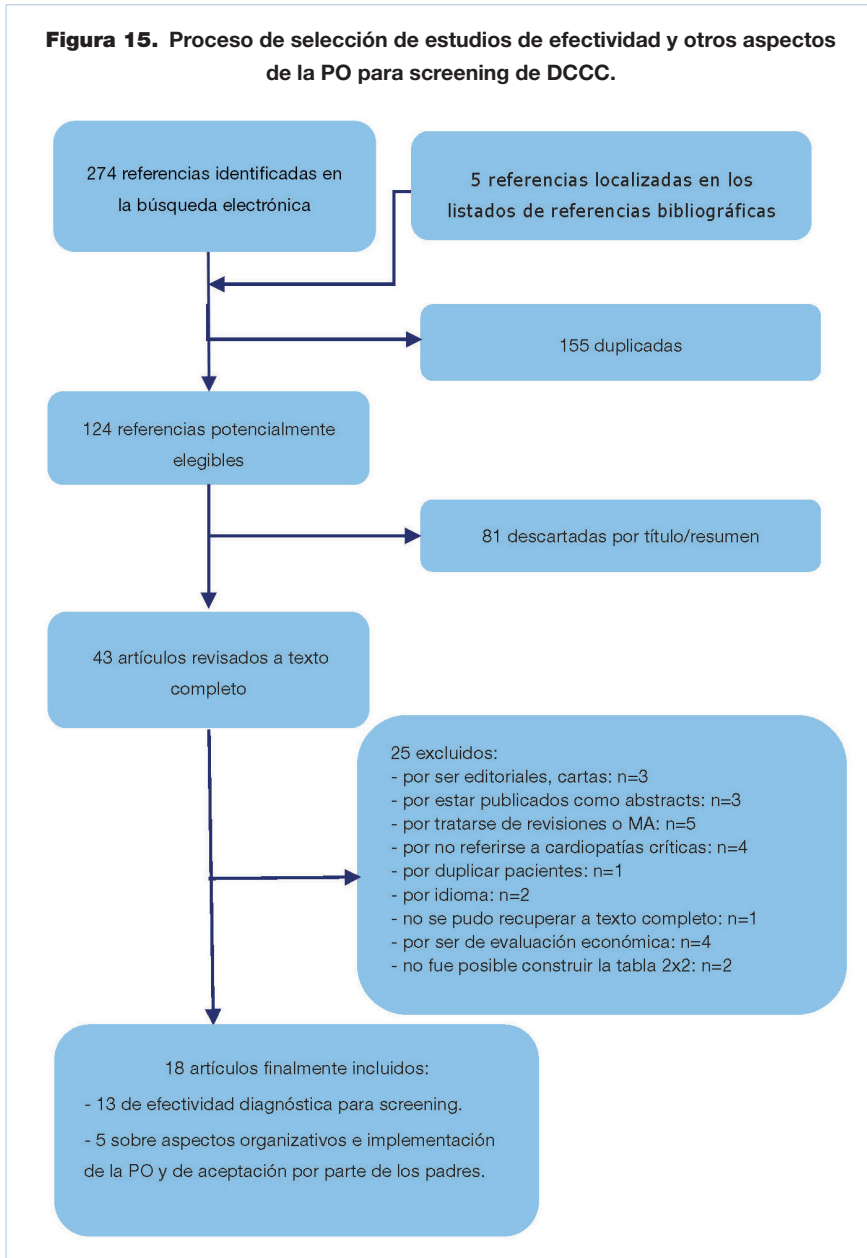
- 1 Economics/ (27106)
- 2 cost analysis/ (47922)
- 3 cost\$.ti,ab,kw. (404791)
- 4 (health adj4 cost).ti,ab,kw. (14618)
- 5 (health?care adj cost\$).ti,ab,kw. (10599)
- 6 (cost\$ adj estimate\$).ti,ab,kw. (2182)
- 7 (cost\$ adj variable).ti,ab,kw. (43)
- 8 (unit adj cost\$).ti,ab,kw. (2431)
- 9 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).ti,ab,kw. (303517)
- 10 Cost-Benefit Analysis/ (78833)
- 11 cost-effectiveness.ti,ab,kw. (57797)
- 12 (cost\$ adj2 effective\*).ti,ab,kw. (130693)
- 13 (cost\$ adj2 efficiency).ti,ab,kw. (3565)
- 14 cost-utility.ti,ab,kw. (4512)
- 15 (cost adj2 utility).ti,ab,kw. (5005)
- 16 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (707193)
- 17 Heart Defects, Congenital/ (52103)
- 18 (congenital adj3 heart adj3 defect\*).ti,ab,kw. (8454)
- 19 (congenital adj3 heart adj3 disease\*).ti,ab,kw. (27294)
- 20 (congenital adj3 heart adj3 malformation\*).ti,ab,kw. (769)
- 21 (critical adj4 congenital adj4 heart adj4 defect\*).ti,ab,kw. (125)
- 22 (critical adj4 congenital adj4 heart adj4 disease\*).ti,ab,kw. (326)
- 23 (critical adj4 congenital adj4 heart adj4 malformation\*).ti,ab,kw. (0)
- 24 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (67191)
- 25 Neonatal Screening/ (9870)
- 26 (screening adj2 (newborn or neonatal or infant)).ti,ab,kw. (10372)
- 27 Oximetry/ (12664)
- 28 (pulse adj2 oximetr\*).ti,ab,kw. (6507)
- 29 (oxygen adj2 saturation).ti,ab,kw. (25454)
- 30 oximetr\*.ti,ab,kw. (11062)
- 31 27 or 28 or 29 or 30 (37577)
- 32 25 or 26 (14869)
- 33 24 and 31 and 32 (224)
- 34 16 and 33 (42)

## Anexo II. QUADAS-2

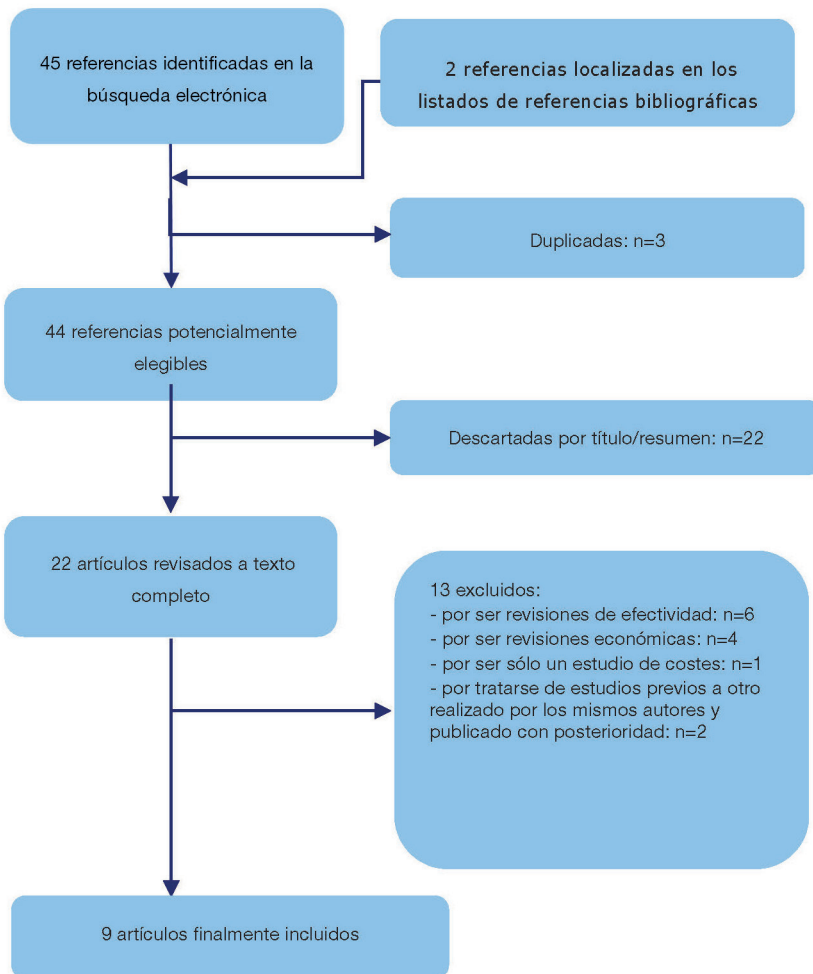
<b>Dominio 1: selección de pacientes</b>	
<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Muestra consecutiva o aleatoria de los recién nacidos antes del alta hospitalaria o domicilio?	Sí/No/Dudoso
¿Se evitó el diseño de casos y controles?	Sí/No/Dudoso
¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?  Por ejemplo, si se excluyeron los que tenían diagnóstico prenatal de enfermedad cardíaca congénita.	Sí/No/Dudoso
¿La selección de pacientes pudo haber introducido sesgos?	Riesgo ALTO/BAJO/DUDOSO
<b>B. Preocupación respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que los pacientes incluidos y ámbitos no coincidan con la pregunta de la revisión?	Preocupación ALTA/BAJA/INCIERTA  Dependiendo de si la muestra estudiada se ajusta a la población de recién nacidos asintomáticos cribados para DCCC.
<b>Dominio 2: Prueba índice</b>	
<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Se interpretó la pulsioximetría sin conocimiento de los resultados del test de referencia?	Sí/No/Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿se había especificado previamente?	Sí/No/Dudoso  La respuesta será No si se elige el punto de corte basándose en el análisis de los datos recogidos.
¿La realización o interpretación de la pulsioximetría pueden haber introducido sesgos?	Riesgo ALTO/BAJO/DUDOSO
<b>B. Preocupación respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que la realización o interpretación de la pulsioximetría no coincidan con la pregunta de la revisión?	Preocupación ALTA/BAJA/INCIERTA

<b>Dominio 3: Prueba de referencia</b>	
<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la condición blanco?	Sí/No/Dudoso  La respuesta será Sí si se utilizó un test de referencia apropiado, bien ecocardiograma o seguimiento clínico durante el primer mes de vida, incluyendo resultados de mortalidad y necropsia, o datos de bases de datos de anomalías congénitas que permitan identificar los resultados FN.
¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Sí/No/Dudoso
¿La realización o interpretación de la prueba de referencia pueden haber introducido sesgos?	Riesgo ALTO/BAJO/DUDOSO
<b>B. Preocupación respecto a la aplicabilidad</b>	
¿Hay preocupación de que la DCCC, clasificada por la prueba de referencia, difiera de la pregunta de la revisión?	Preocupación ALTA/BAJA/INCIERTA basado en la posibilidad de que el test de referencia mezcle o no diferencie entre enfermedad cardíaca congénita crítica y no-crítica.
<b>Dominio 4: Flujos y Tiempos</b>	
<b>A. Riesgo de sesgo</b>	
¿Hubo un intervalo de tiempo apropiado entre la prueba índice y la de referencia?  Para seguimiento clínico, 28 días.	Sí/No/Dudoso
¿Recibieron todos los pacientes una prueba de referencia?  Es posible que pacientes con pulsioximetría normal (test negativo) se pierdan en el seguimiento sin confirmación.	Sí/No/Dudoso
¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?	Sí/No/Dudoso
¿Fueron incluidos todos los pacientes al análisis?	Sí/No/Dudoso
¿Podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?	Riesgo ALTO/BAJO/DUDOSO

## Anexo III. Diagrama de flujo de la selección de estudios



**Figura 16. Proceso de selección de estudios de evaluación económica de la PO para screening de DCCC.**



## Anexo IV. Estudios excluidos y motivo de exclusión

**Tabla 8. Artículos de efectividad excluidos y motivos de exclusión**

Autor, año.	Motivos de exclusión
Diller y cols(122).	Pacientes incluidos en otro artículo posterior.
Ewer(123), Harris(124), Hu y Huang(125).	Editoriales, cartas, comentarios...
Dani(126), Feil(127), Rao y cols(128).	Abstracts o presentaciones en congresos.
Huang(129), Reich y cols(95), Mohsin y cols(130), Kardasevic y cols(131)	No trata sobre cardiopatías congénitas críticas.
Hoffman(132), McVea y cols(133), Plana y cols(54), Searle y cols(134), Sola y Golombek(135).	Revisiones o meta-análisis.
Sadykova y cols(136), Schen y cols(137).	Idioma diferente a los considerados.
Londoño-Trujillo y cols(138), Londoño Trujillo y cols(79), Narayen y cols(139), Tobe y cols(140).	Se trata de estudios de evaluación económica.
Cloete y cols(141)	Imposible disponer del texto completo.
Lightfoot y cols(142), Scheda y cols(98).	No aporta datos para hacer la tabla 2x2.

**Tabla 9. Artículos de evaluación económica excluidos y motivos de exclusión.**

Primer autor, año.	Motivos de exclusión
Ewer y cols(143), Hoffman(144), Narayen y cols(145), Ramjattan y Allen(146), Thangaratinam y cols(104), Wennerholm y cols(147).	Revisiones de efectividad.
Green y Oddie(148), Ma y Huang(149), Wood(150), Grosse y cols(115).	Revisiones económicas.
Peterson y cols(28)	Estudio de costes de donde se tomaron datos para otro estudio posterior de coste-efectividad de los mismos autores.
Tobe y cols(101), Knowles y cols(83).	Estudios previos a otros realizados por los mismos autores y publicados con posterioridad.

## Anexo V. Tablas de extracción de datos de los artículos de efectividad de la PO

<b>Estudio</b>	<b>Cloete y cols(67), 2019</b>
País, Región.	Auckland, Nueva Zelanda.
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Realizar un estudio de viabilidad del screening con PO para identificar factores locales que deberían tenerse en consideración en el diseño de una estrategia nacional de screening en este país donde existe una alta tasa de detección prenatal de CC.</li> <li>– Determinar el momento óptimo del screening en función del lugar de nacimiento y la edad del recién nacido.</li> </ul>
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	<p>Prospectivo.</p> <p>Varios centros hospitalarios y unidades primarias de maternidad.</p>
Periodo de estudio	<p>Los primeros entraron en el estudio en mayo de 2016, otros en junio de 2016 y los últimos en noviembre de 2016.</p> <p>Se recogieron datos hasta el 30 de abril de 2018.</p>
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	16.644 (61% de un total de 27.172 elegibles).
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	≥35 semanas de gestación.
Criterios de no inclusión	Aquellos con diagnóstico prenatal de CC y los ingresados en UCIs neonatales en las primeras 2 h tras el nacimiento.
Criterios de exclusión	

Estudio	Cloete y cols(67), 2019
<p>Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.</p>	<p>≥35 semanas de gestación. No se incluyeron los que tenían diagnóstico prenatal de CC. Edad mediana de 7 h (rango, 1-472).  Definen DCCC: los fallecidos o intervenidos por cardiopatía congénita en los primeros 28 días de vida.</p>
<p>Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.</p>	<p>Tres hospitales y 4 unidades primarias de maternidad, de 3 de los 20 "distritos de salud" de Nueva Zelanda.</p>
<p><b>Pulsioximetría (Index test)</b></p>	
<p>Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Pulsioxímetro manual Masimo; Radical SET, versión 5 con sensores reutilizables. Sólo post-ductal. PO entre las 2-24 h del nacimiento. Realizada por matronas o enfermeras. Tiempo medio de 8 segundos. PO negativa si saturación ≥95%. PO positiva si saturación &lt;90%. PO no concluyente si valores entre 90 y 94%. Requieren repetición de la prueba en 3 ocasiones, separadas 1-2 h.</p>
<p><b>Test de referencia</b></p>	
<p>Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.</p>	<p>Datos de mortalidad recogidos de dos bases de datos oficiales de mortalidad para identificar las muertes relacionadas con patología cardíaca de niños nacidos vivos. Datos de pacientes intervenidos por CC en los primeros 28 días de vida. No se especifica ningún test de referencia concreto.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Cloete y cols(67), 2019</b>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>PO positiva en 48 (0,29%). PO negativa en 16.596 (99,61%)</p> <p>Total de DCCC: 5 (3 entre los cribados y 2 que no se había cribado).</p> <p>VP=3, FN=0 (2 casos tenían DCCC, pero no se habían llegado a hacer la PO), FP=45, VN=16.596.</p> <p>Índices diagnósticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ex diagnóstica: 99,7%</li> <li>- Se: 100%</li> <li>- Sp: 99,7%</li> <li>- VPP: 6,25%</li> <li>- VPN: 100%</li> </ul> <p>Otras patologías: n=45 (0,27%): neumonía congénita (n=13), taquipnea transitoria (n=8), aspiración meconial (n=4), neumotórax (n=1), sepsis (n=3), hipertensión pulmonar (n=3), taquicardia supraventricular (n=1) y causa desconocida (n=12).</p>
De seguridad.	No se mencionaron. No era objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	<p>Los autores refirieron no tener conflictos de interés.</p> <p>No se especificó si hubo o no financiación.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Danworapong y cols(68), 2019.</b>
País, Región.	Tailandia.
Objetivo	Estudiar la exactitud diagnóstica de la PO en la detección temprana de DCCC en pacientes asintomáticos a término e identificar los posibles falsos negativos con un seguimiento de datos durante 6 meses.

<b>Estudio</b>	<b>Danworapong y cols(68), 2019.</b>
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Análisis retrospectivo de una cohorte de inclusión consecutiva. Unicéntrico.
Periodo de estudio	Junio 2016 a septiembre 2017.
Tiempo de seguimiento	6 meses de seguimiento clínico.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	7.137
N pacientes perdidos en el seguimiento	265 casos por falta de datos registrados.
Criterios de inclusión	
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	Pretérminos o recién nacidos enfermos (12 recién nacidos con DCCC desarrollaron síntomas antes de la PO).
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Recién nacidos sanos a término (>37 semanas). Mujeres: 3.546 (49,7%), hombres: 3.591 (50,3%). Edad media gestacional: 38,9 semanas (DE: 1,2). Peso medio al nacimiento 3.123 ± 416 g. Edad media en el momento del screening de 39,5 h (rango 24-192 h; IQR 26-48). Lesiones cardíacas congénitas severas que requieren una intervención quirúrgica o de catéter tempranas. Las lesiones pueden ser ductales dependientes de la circulación pulmonar o sistémica o no ductales con hipoxemia. No se incluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de CC.
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospital público regional, con unos 7.000 nacidos al año.

Estudio	Danworapong y cols(68), 2019.
<p><b>Pulsioximetría (Index test)</b></p> <p>Nombre del dispositivo.  Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Novamatrix Oxypeth Pulse Oximeter model 520 A (Soma Technology, Inc., USA) con sensores blandos reutilizables para neonatos.</p> <p>Primero en mano derecha, luego en pie derecho o izquierdo.  &gt;24 h tras el nacimiento.</p> <p>No se especificó el tiempo de duración de la prueba.</p> <p>PO negativa si saturación <math>\geq 95\%</math> en mano o pie, o si diferencia de saturación entre pre y post-ductal <math>&lt; 3\%</math>.</p> <p>PO positiva si saturación pre o post-ductal es <math>&lt; 90\%</math> o si entre 90-94% o si la diferencia entre saturación pre y post-ductal es <math>&gt; 3\%</math>, después de 3 repeticiones con 1 hora de separación.</p> <p>PO no concluyente si valores entre 90 y 94%. Requieren repetición de la prueba en 3 ocasiones, separadas 1-2 h.</p>
<p><b>Test de referencia</b></p> <p>Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.</p>	<p>Para todos aquellos con PO positiva o con signos clínicos, exploración física por pediatra y ecocardiograma por cardiólogo pediátrico.</p> <p>Para aquellos con PO negativa, monitorización de los registros de la historia clínica durante 6 meses.</p>

Estudio	Danworapong y cols(68), 2019.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>Incidencia de DCCC 2,1/1.000 nacidos vivos.</p> <p>PO positiva en 6 casos (0,08%).</p> <p>PO negativa en 7.131 (99,92%).</p> <p>Tasa de DCCC: 7 entre los cribados (0,10%). En total, 19 (12 se detectaron antes del cribado).</p> <p>Las DCCC fueron 7: CoA (n=4), TGA (n=1), TAPCV (n=1) y tronco arterioso (n=1).</p> <p>VP=3, FP=3, FN=4 y VN=7.127 (incluyendo 20 CC no-cianóticas).</p> <p>Los 4 FN fueron CoA.</p> <p>Los 3 FP fueron neumonía (n=1), taquipnea transitoria del neonato (n=1) y sepsis (n=1)</p> <p>Índices diagnósticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se: 42,86% (IC 95%: 9,90-81,59)</li> <li>- Sp: 99,96% (IC 95%: 99,88-99,99)</li> <li>- VPP: 50,0% (IC 95%: 19,49-80,51)</li> <li>- VPN: 99,94% (IC 95%: 99,89-99,97)</li> <li>- Ex diagnóstica: 99,9% (IC 95%: 99,80-99,96)</li> </ul> <p>Mortalidad global cardiopatías: 7/19 (36,8%)</p> <p>Mortalidad cribados: 3/7.137 (0,04%).</p> <p>Fallecieron 2 (66,7%) de los 3 VP y 1 (25%) de los FN.</p>
De seguridad.	
<b>Observaciones</b>	<p>Los autores consideraron que la baja Se encontrada era debida a que la gran parte de DCCC habían sido diagnosticados antes de hacer la PO y que de los casos con DCCC un porcentaje elevado fueron CoA para la que la PO tiene baja Se.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b> <b>Financiación del estudio.</b>	<p>Los autores declararon ausencia de conflictos de interés.</p> <p>No hubo ninguna financiación para el estudio.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Dilli y cols(37), 2019</b>
País, Región.	Ankara, Turquía.
Objetivo	Investigar la factibilidad del screening de DCCC con PO en 4 regiones de diferente altitud en Turquía.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Prospectivo, multicéntrico (4 hospitales situados a diferente altitud).
Periodo de estudio	Diciembre 2015 a mayo 2017.
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	4.920 recién nacidos cribados. Se excluyeron 32 por diagnóstico prenatal de CC así que se incluyeron 4.888 en el análisis.
N pacientes perdidos en el seguimiento	Ninguno.
Criterios de inclusión	≥34 semanas de gestación, nacidos en hospital.
Criterios de no inclusión	Total de no incluidos: 10.582. Prematuros (<34 semanas): n=367 (7,5%). No testados por motivos técnicos. Datos inadecuados. Falta de consentimiento de los padres.
Criterios de exclusión	Diagnóstico prenatal de CC (n=32).
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Edad gestacional media: 38,4 ± 1,2 semanas. Peso medio: 3.229 ± 450 g.  No se incluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de CC.  DCCC: atresia pulmonar, atresia tricúspide, TGA, tronco arterioso, TOF, TAPVR y lesiones obstructivas izquierdas como estenosis crítica aórtica, CoA, hipoplasia severa del istmo aórtico, arco aórtico interrumpido y HLHS.
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospitalario. En 4 hospitales turcos situados en diferentes altitudes, entre 100 y 900 m. Hospitales terciarios.

Estudio	Dilli y cols(37), 2019
<p><b>Pulsioximetría (Index test)</b></p> <p>Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Masimo Radical-7 (Masimo Corp., Irvine, California, EEUU).</p> <p>Mediciones de saturaciones de oxígeno pre-ductal (mano derecha) y post-ductal (pie), y PPI.</p> <p>En los primeros 5 días de vida (<math>\geq 12</math> h): screening precoz si antes de las primeras 24 h (n=435) y tardío si después de las primeras 48 h (n=272).</p> <p>Enfermera o residente con experiencia.</p> <p>Test negativo si la saturación de oxígeno es <math>\geq 95\%</math> en mano o pie y una diferencia mano-pie <math>\leq 3\%</math>.</p> <p>Test positivo si la saturación de oxígeno es <math>&lt; 90\%</math> en mano o pie, o si persiste una saturación entre 90-94% o PPI <math>&lt; 0,7</math> o diferencia mano-pie <math>&gt; 3\%</math>, en 3 ocasiones separadas 1 hora.</p> <p>Momento de realización del test (medio): <math>31,5 \pm 12,1</math> h (mediana de 25 h; IQR: 24-38 h; min-máx 12-120 h).</p> <p>PO media: saturación pre-ductal: <math>97,3 \pm 1,8\%</math> y post-ductal: <math>97,7 \pm 1,8\%</math>.</p> <p>PO en DCCC (saturación en mano derecha: <math>91 \pm 6,3\%</math> y en pie <math>92,1 \pm 4,3\%</math>) significativamente inferior (<math>p &lt; 0,05</math>) que en no-DCCC.</p> <p>PPI medio (punto de corte: 0,7): preductal: <math>2,8 \pm 2,0</math> y post-ductal: <math>2,3 \pm 1,3</math>.</p> <p>PPI en DCCC fue inferior que en los no-DCCC (en mano derecha <math>1,7 \pm 1,3</math> y en pie <math>1,7 \pm 1,0</math>) aunque no de forma significativa.</p>
<p><b>Test de referencia</b></p>	
<p>Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.</p>	<p>Ecocardiograma: n=319.</p> <p>Motivos de realizar eco: hallazgos clínicos en 277, PO positiva en 34 y ambas en 8.</p> <p>Resultados: variantes normales (n=251; 5,1%), no-DCCC (n=20; 0,4%) y DCCC (n=6; 0,12%).</p> <p>Las DCCC encontradas fueron estenosis pulmonar severa (n=1), TGA (n=1), TAPVR (n=2), hipoplasia del istmo aórtico (n=1), CoA (n=1).</p>

<b>Estudio</b>	<b>Dilli y cols(37), 2019</b>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Sólo un paciente presentó PPI<0,7. Tenía hipoplasia de istmo aórtico. El paciente con CoA presentó un PPI en mano derecha y pie >0,7 y se diagnosticó por ecocardiograma indicado por la presencia de soplo cardíaco. PO: VP=5, FP=37, FN=1 y VN=4845. Se: 83,3%; Sp: 99,9%; VPP: 11,9%; VPNI: 99,9%. Total de positivos de la PO: 0,85% (n=42). TFP de 0,76%.
De seguridad.	No se aportan datos sobre seguridad.
<b>Observaciones</b>	Se realizó examen físico a todos los recién nacidos. Si positivo (presencia de cianosis central, pulsos periféricos anormales, precordio anormal, soplos en la auscultación cardíaca, taquipnea y retracciones torácicas) se hizo ecocardiograma. No se menciona aceptabilidad por parte de los padres, exceptuando la firma del consentimiento informado.
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	Ninguno, según declararon los autores. El estudio no recibió financiación.
<b>Conclusión de los autores</b>	La PO es una herramienta efectiva para cribado de DCCC en neonatos nacidos a diferentes altitudes. Para implementar protocolos de screening con PO se deben considerar las diferencias de altitud en el país. La altitud se asocia a cifras inferiores de saturación de oxígeno.

<b>Estudio</b>	<b>Uygur y cols(21), 2019</b>
País, Región.	Turquía.
Objetivo	Investigar el papel añadido del PPI en el screening rutinario de DCCC con PO.

Estudio	Uygun y cols(21), 2019
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo, unicéntrico.
Periodo de estudio	Mayo de 2013 a septiembre de 2015.
Tiempo de seguimiento	No se especifica.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	3.175.
N pacientes perdidos en el seguimiento	Ninguno.
Criterios de inclusión	Todos los nacidos en el hospital durante ese periodo de tiempo. Se incluyeron también aquellos con diagnóstico prenatal de CC.
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	Pre-términos <34 semanas.
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Edad media gestacional: 38,32 ± 1,49 (34-43) semanas. Grupo 1 (n=3.142): sin diagnóstico prenatal de DCCC. Grupo 2 (n=33): con diagnóstico prenatal de DCCC. Se incluyeron 7 DCCC como "primary targets": HLHS, atresia pulmonar con septo como interventricular intacto, TGA, tronco arterioso, TAPVR, TOF y TA. Y 5 "secondary targets": CoA, doble salida del ventrículo derecho, anomalía de Ebstein, interrupción del arco aórtico y ventrículo único. Sí se incluyeron los que tenían diagnóstico prenatal de CC.
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospital universitario.

Estudio	Uygur y cols(21), 2019
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
<p>Nombre del dispositivo.            Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Entre 24 y 48 h o justo antes del alta.            Mano derecha y pie izquierdo.            Antes del estudio, todo el personal fue entrenado para hacer el test de screening.            PO positiva si saturación &lt;95% o diferencia pre y post-ductal &gt;4%.</p>
<b>Test de referencia</b>	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Ecocardiograma a todos los pacientes con screening positivo o con examen físico positivo.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p><b>PO:</b>            Grupo 1: VP=7, FP=6, FN=3 y VN=3.126.            Grupo 2: VP=18, FP=2, FN=5 y VN=8.</p> <p><b>PPI:</b>  <i>Cutt-offs</i> de PPI pre-ductal: percentiles 5th, 50th y 95th: 1,2; 2,9 y 5,2.            Para el percentil 5th, Se=63,6%, Sp=97,2%, VPP=19,4%, VPN=99,6%.  <i>Cutt-offs</i> de PPI post-ductal: percentiles 5th, 50th y 95th: 1,1; 2,7 y 5,0.            Para el percentil 5th, Se=60,6%, Sp=96,3%, VPP=14,8% y VPN=99,5%.            Tomando un <i>cut-off</i> de PPI de 0,7, pre-ductal: Se=33,3%, Sp=99,2%, VPP=30,6% y VPN=99,3%.            Tomando un <i>cut-off</i> de PPI de 0,7, post-ductal: Se=36,4%, Sp=98,4%, VPP=19,4% y VPN=99,3%.            Tomando el valor de PPI del percentil 5th (1,2 pre-ductal y 1,1 post-ductal), se detectaron 23 VP del total de 33 DCCC. De esos 23, 16 eran primary targets (y también habían sido positivos con PO) y 7 eran secondary targets (de ellos sólo 5 habían sido positivos con PO). La TFP fue de 2,7% (pre-ductal) y 3,6% (post-ductal).            De los 3 FN de PO, PPI detectó 1 paciente con estenosis aórtica.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Uygur y cols(21), 2019</b>
De seguridad.	No se mencionaron. No eran objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	Los autores reconocieron no tener conflictos de interés. No se mencionó nada referente a si se recibió o no financiación.

<b>Estudio</b>	<b>Diller y cols(69), 2018</b>
País, Región.	Atlanta, Georgia, EEUU.
Objetivo	Evaluar la experiencia del cribado de DCCC de la AAP y el impacto de un algoritmo alternativo.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Revisión retrospectiva de casos.
Periodo de estudio	1 de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2016.
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	77.184.
N pacientes perdidos en el seguimiento	320 (0,41%).
Criterios de inclusión	
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	Los diagnosticados de forma prenatal y los ingresados en UCI neonatal.
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	No se incluyeron aquellos con diagnóstico prenatal.

Estudio	Diller y cols(69), 2018
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospital terciario donde el 80% del diagnóstico de las DCCC es prenatal.
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.	En mano derecha y cualquier pie. PO negativa si saturación en mano o pie es $\geq 95\%$ y una diferencia $\leq 3\%$ . PO positiva si saturación $< 90\%$ . Si la saturación es 90-94% en mano o pie y la diferencia $> 3\%$ , se repite la prueba a la hora. Si sigue igual o si la saturación en mano o pie es $> 90\%$ , se da por positiva. Y si a la hora la saturación es $\geq 95\%$ y la diferencia es $\leq 3\%$ , se da como negativa. No se especifica el momento de realización de la PO.
<b>Test de referencia</b>	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Revisión de las historias quirúrgicas cardíacas en el hospital entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de junio de 2017.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	PO positiva: 34/77.184 (0,04%) PO negativa: 77.114/77.184 (99,96%)  Tasa cardiopatías congénitas críticas: Cribados 7/77.184 (0,009%): CoA (n=4), HLHS (n=1), TOF (n=1) y TAPVR (n=1).  Tasa detección otras patologías no-DCCC: 10/77.184 (0,013%) que fueron: hipertensión pulmonar (n= 5), síndrome de abstinencia neonatal (n=1) y cardiopatías no-cianóticas (n=4), ASD (n=1), VSD (n=1), defecto completo del canal atrioventricular (n= 1) y miocardiopatía hipertrófica (n=1).  VP=1, FP=33 (10 con patología no-DCCC), FN=6 y VN=77.108.  Índices diagnósticos: - Se: 14,29% - Sp: 99,96% - VPP: 2,94% - VPN: 99,99% - Ex diagnóstica: 99,95%
De seguridad.	No se mencionaron. No era objetivo del estudio.

Estudio	Diller y cols(69), 2018
<b>Observaciones</b>	Se incluyeron en la definición de DCCC cardiopatías para las que la PO tiene menos Se, no sólo las 7 DCCC habitualmente contempladas.
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	Los autores declararon la ausencia de conflictos de interés. Se indicó la ausencia de financiación externa, pero uno de los autores era consultor de Novartis y había recibido financiación del NIH.

Estudio	Narayan y cols(73), 2018
País, Región.	Países Bajos, en 6 regiones del país.
Objetivo	Estudiar la exactitud diagnóstica de la PO para cribado de DCCC y para detectar otras patologías no cardíacas.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Cohorte prospectiva.
Periodo de estudio	Julio de 2015 a diciembre de 2016.
Tiempo de seguimiento	Los registros de mortalidad se revisaron hasta 3 meses después de la inclusión del último niño para estudiar posibles FN.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	23.959.
N pacientes perdidos en el seguimiento	Sólo el 56% de los cribados en el primer momento del screening se sometieron a la segunda medición el día 2 o 3.
Criterios de inclusión	Asintomáticos, con edad gestacional 35 semanas, sin diagnóstico prenatal de DCCC.
Criterios de no inclusión	Recién nacidos con diagnóstico prenatal de DCCC (n=36) o síntomas justo después del nacimiento (n=1), (aunque a los que tenían diagnóstico prenatal también les hicieron la PO para estudiar si la prueba hubiera detectado también el DCCC).

<b>Estudio</b>	<b>Narayan y cols(73), 2018</b>
Criterios de exclusión	Aquellos con diagnóstico prenatal de CC y los que presentaron signos clínicos al nacimiento.
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Se definen los DCCC como aquellos defectos congénitos que conducen al fallecimiento o que requieren cirugía o cateterismo en los primeros 28 días de vida. Se incluyen HLHS, atresia pulmonar con septo ventricular intacto, TGA, arco aórtico interrumpido, CoA, estenosis aórtica o pulmonar críticas, TOF y TAPVR.  No se incluyeron niños con diagnóstico prenatal de DCCC ni los que presentaron síntomas al nacimiento.
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Domicilio (42% del total) y hospital con alta temprana de los casos no complicados. En 75 consultas comunitarias regionales de matronas, 11 hospitales regionales y 3 hospitales universitarios.
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.	Nellcor PM10N con sensores reutilizables y tiras adhesivas desechables (Medtronic, Dublin, Ireland).  Protocolo modificado: mediciones el día 1, al menos 1 hora después del nacimiento, y los días 2 o 3 de vida; y resultado anormal en la segunda medición, en lugar de la tercera (para adaptarlo al tiempo de las visitas de las matronas).  PO realizada por una enfermera o matrona.  Sensor colocado en mano o muñeca derecha y en cualquier pie, sin orden específico.  PO positiva si SpO <sub>2</sub> pre o post-ductal <90% o si en 2 mediciones independientes, separadas al menos 1 hora, la SpO <sub>2</sub> es <95% para ambos miembros o si la diferencia de saturación entre ambos pre y post-ductal es >3%.
<b>Test de referencia</b>	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Ecocardiograma si PO positiva o si examen físico revela signos de enfermedad cardíaca. Si PO negativa, se hace sólo seguimiento clínico.  Se revisaron los registros de mortalidad para comprobar FN, hasta 3 meses después de la inclusión del último niño.

Estudio	Narayan y cols(73), 2018
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>Total de DCCC: n=49.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Con diagnóstico prenatal: n=36. Tasa de detección de 73,5% (IC 95%: 59,7-83,8).</li> <li>– PO: VP=5, FP=221, FN=5 y VN=23.728.</li> </ul> <p>Se: 50,0% (IC 95%: 23,7-76,3), Sp: 99,1 (IC 94%: 99,0-99,2), VPP: 2,2% (0,9-5,1) y VPN: 100,0%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Incluyendo los diagnósticos prenatales, PO: VP=33, FP=221, FN=14 y VN=23.728.</li> </ul> <p>Se: 70,2% (IC 95%: 56,0-81,4), Sp: 99,1 (IC 94%: 99,0-99,2), VPP: 13,0% (9,4-17,7) y VPN: 100,0%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrapolando a la tasa de nacimientos en los Países Bajos, los autores estimaron que la PO detectaría 35 niños con DCCC al año.</li> <li>– PO detectó otras patologías no cardíacas en 0,6% de recién nacidos.</li> </ul>
De seguridad.	No se mencionan. No eran objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	El proyecto recibió financiación ( <i>unrestricted</i> ) para la investigación y un autor recibió financiación de Medtronic, ZonMW y Stichting Hartekind. Los demás autores declararon no tener conflictos de interés.

Estudio	Paranka y cols(74), 2018
País, Región.	EEUU.
Objetivo	El estudio tiene 5 objetivos: 1) determinar la frecuencia con la que la PO identifica DCCC en recién nacidos a término y prematuros tardíos asintomáticos utilizando el algoritmo de detección de la AAP para entorno hospitalario; 2) evaluar el impacto de la altitud en la tasa de pruebas de detección positivas; 3) determinar, si ajustando por la altitud, se podrían reducir las tasas de FP; 4) comparar la efectividad de diferentes pulsioxímetros y sondas; y 5) medir el tiempo empleado en la realización de una PO.

<b>Estudio</b>	<b>Paranka y cols(74), 2018</b>
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio:	
Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Prospectivo, multicéntrico.
Periodo de estudio	Noviembre 2012 a febrero 2016.
Tiempo de seguimiento	Telefónico, a los padres, aproximadamente al mes y dos meses del nacimiento. Si se informaba de un FN o FP se seguía al niño hasta el año de edad.  Se siguieron 5.335/6.144 (86,9%) durante 1 mes mínimo.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	6.109
N pacientes perdidos en el seguimiento	809 (13,2%) perdidos o salieron del estudio.
Criterios de inclusión	Edad gestacional entre 35-44 semanas, que no estuvieran en tratamiento con oxígeno y con consentimiento firmado por los padres.
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes:	
Sexo.	Mujeres: n=3.032 (49,63%).
Edad gestacional.	Edad gestacional entre 35-44 semanas.
Cardiopatía, definición de la enfermedad.	
Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía.	Sí se incluyeron los que tenían diagnóstico prenatal de CC y los diagnosticados en las primeras 24 h.
Prevalencia de DCCC.	
Contexto: Hospital vs domicilio.	Hospital (incluyendo unidades de cuidados intensivos neonatales).
Tipo de hospital.	34 centros. De ellos, 24 (70%) situados 2.000 pies, 5 (15%) entre 4.700-6.000 pies y 5 (15%) situados a más de 6.000 pies.

Estudio	Paranka y cols(74), 2018
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
<p>Nombre del dispositivo.</p> <p>Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Se interpretó la PO según los criterios de la AAP. Pero, además, en uno de los centros situados a mayor altitud se aplicó un algoritmo modificado, utilizando como punto de corte de saturación 93% en lugar de 95%.</p> <p>Se realizó entre las 24 y 96 h después del nacimiento, por profesionales sanitarios entrenados.</p> <p>Sensor en mano derecha y en cualquier pie.</p> <p>En 67,2% de casos se utilizaron dispositivos con sonda de un sólo uso. No se encontraron diferencias entre resultados de dispositivos con sondas reutilizables o de un solo uso, ni entre dispositivos (Nellcor, Massimo o Phillips).</p>
<b>Test de referencia</b>	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Para todos los recién nacidos con PO positiva, se realizó ecocardiograma. También si presencia de soplo cardíaco a la auscultación.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>Cribado positivo: n=65.</p> <p>Cribado negativo: n=6.044.</p> <p>VP=4, FP=61, FN=6, VN=6.038.</p> <p>La tasa de resultados positivos de la PO fue significativamente superior en centros situados a mayor altitud.</p> <p>Administrando oxígeno para corregir el descenso en la presión de oxígeno relacionado con la altitud, el 93% de los recién nacidos que había dado positivo a PO pasó a ser tener una PO negativa.</p> <p>El tiempo total de cribado fue significativamente menor en los que tuvieron resultados negativos: 3 (1-5) min vs 15 (1-26) min; p&lt;0,01.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Paranka y cols(74), 2018</b>
De seguridad.	No se mencionan. No era objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	
<b>Posibles conflictos de interés.</b> <b>Financiación del estudio.</b>	Los autores declararon no tener conflictos de interés.  La realización del estudio fue financiada por <i>Pediatric Medical Group</i> . No se financió de ninguna manera la publicación del estudio.

<b>Estudio</b>	<b>Almawazini y cols(66), 2017</b>
País, Región.	Arabia Saudí.
Objetivo	Estudiar la efectividad del programa de screening de los DCCC en Arabia Saudí para el diagnóstico temprano de estas patologías en recién nacidos.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Prospectivo. Se realizó PO a todos los recién nacidos vivos en el hospital de estudio. Unicéntrico.
Periodo de estudio	Febrero de 2016 a febrero de 2017.
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	3.300 nacidos. Cribados: 2.961 (95,4%).
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Todos los nacidos en ese hospital sin signos clínicos de CC.
Criterios de no inclusión	Diagnóstico prenatal de CC, recién nacidos con signos de sepsis o que son derivados a UCI (n=197) por otros problemas de salud.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Grupo 1: pretérminos de 34-36 semanas. Grupo 2: a término $\geq 37$ semanas.  DCCC: TOF, arco aórtico interrumpido, HLHS, TGA, atresia pulmonar y TAPVR que necesitan intervención urgente. No se incluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de CC.

<b>Estudio</b>	<b>Almawazini y cols(66), 2017</b>
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospitalario. Hospital terciario.
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.	Masimo Corporation, 40 Parker Irvine, CA, USA. A las 24 h del nacimiento o entre las 12 y 24 h si iban a recibir el alta temprana. Primero en mano derecha, después en cualquier pie. PO negativa si $SpO_2 \geq 95\%$ en la mano derecha y en el pie y la diferencia entre valores $\leq 3\%$ . PO positiva si $SpO_2 < 90\%$ en la primera medición o en repetidas. Si $SpO_2$ entre 90-95% o la diferencia $> 3\%$ , se repite la medición después de una hora, evaluados hasta en 3 ocasiones.
<b>Test de referencia</b>	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Si PO positiva: ecocardiograma realizado por cardiólogo pediátrico. Dispositivo: Philips IE33 Ultrasound (Philips, Bothel, WA, USA). Para los casos negativos no se especifica.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	PO positiva en 114 (3,9%). PO negativa en 2.847 (96,2%). VP=7 (0,2%), FP=94 (3,2%), VN=2.841 (96%), FN=6 (0,2%). Exactitud diagnóstica=97%, SE=77% y Sp=98%, VPP=18% y VPN=99,8% Los FN fueron VSD. Hipertensión pulmonar severa en 13 (0,44%). Eco detectó 49 CC estables no cianóticas.
De seguridad.	No se aportan datos, pero los autores mencionaron que era una prueba segura, simple, fácil y no-invasiva.
<b>Observaciones</b>	Sugieren que la alta TFP pudiera ser por realizar el screening de forma precoz (entre 12-24 h o incluso antes de las 12 h en casos de alta temprana) o porque se presentaban otras patologías como sepsis o neumonía que requerían un diagnóstico más temprano.
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	Los autores reconocieron no tener conflictos de interés. El estudio no fue financiado.

Estudio	Almawazini y cols(66), 2017
Criterios de la AAP: PO negativa si SpO <sub>2</sub> es ≥95% en cualquier extremidad con una diferencia de SpO <sub>2</sub> entre miembros superior e inferior ≤3%. PO positiva si cualquier medición de SpO <sub>2</sub> es <90%, si SpO <sub>2</sub> es <95% en ambas extremidades en 3 mediciones separadas 1 hora entre ellas, o si la diferencia de SpO <sub>2</sub> entre miembros superior e inferior >3%.	

Estudio	Guillory cols(70), 2017
País, Región.	Texas, EEUU.
Objetivo	Texas Pulse Oximetry Project (TxPop) es un programa educacional que ha desarrollado una serie de recursos y los ha probado con el fin de establecer una estrategia adecuada de implementación para screening de DCCC.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio multicéntrico (13 hospitales), prospectivo.
Periodo de estudio	1 de febrero a 31 de julio de 2013.
Tiempo de seguimiento	6 meses
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	11.322 (96,7%) de 11.710 elegibles.
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	Ingresados en UCI neonatal (n=1.236), cribados antes de las 24 h (n=39), dados de alta <24 h (n=239), ECO por otras causas (n=32), los padres se negaron al estudio (n=3) y por motivos desconocidos (n=75).

Estudio	Guillory cols(70), 2017
<p>Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.</p>	<p>No se especifica sexo ni edad gestacional. De información adjunta en web se define la DCCC como aquellas cardiopatías que requieren intervención quirúrgica en el periodo neonatal o dentro del primer año de vida: – Cardiopatías con circulación sistémica ductus-dependiente: HLHS, CoA, interrupción del arco aórtico, estenosis aórtica crítica. – Cardiopatía con circulación pulmonar ductus-dependiente: atresia pulmonar (PA), estenosis pulmonar (PS) y sus variantes, TOF. – DCCC complejas: TGA, TAPVR, tronco arterioso y ventrículo único.</p>
<p>Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.</p>	<p>Hospitalario. Se incluyeron hospitales rurales, suburbanos y grandes hospitales metropolitanos.</p>
<p><b>Pulsioximetría (Index test)</b></p>	
<p>Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Realizada por personal de enfermería, tras recibir una sesión de entrenamiento de 1 h de duración en cada hospital. &gt;24 h tras el nacimiento. En mano derecha y cualquier pie. PO negativa si <math>SpO_2 \geq 95\%</math> en mano derecha o pie y una diferencia mano-pie <math>\leq 3\%</math>. PO positiva si <math>SpO_2 &lt; 90\%</math> en mano derecha o pie, o si <math>SpO_2</math> entre 90% and 94% o diferencia mano-pie <math>&gt; 3\%</math> y persiste tras 3 mediciones, separadas 1 hora entre ellas.</p>
<p><b>Test de referencia</b></p>	
<p>Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.</p>	<p>No se especifica en el artículo. De información adjunta en web: “Evaluación clínica; debe excluirse la patología infecciosa o pulmonar; ecocardiograma completo; remisión a Cardiología Pediátrica según se indique”.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Guillory cols(70), 2017</b>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>PO positiva en 11.            PO negativa en 11.310.            VP=1, FP=10, FN=0 y VN=11.310.            El VP fue atresia tricuspídea con HLHS.            Los FP fueron 2 recién nacidos sanos, 2 con patologías cardíacas no-DCCC y 6 con otras patologías.            TFP=0,088%.</p> <p>Índices diagnósticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se: 100%</li> <li>- Sp: 99,91%</li> <li>- VPP: 9,09%</li> <li>- VPN: 100%</li> <li>- Ex diagnóstica: 99,91%</li> </ul>
De seguridad.	No se mencionaron. No era objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	Los autores reconocieron su imposibilidad para identificar los FN.
<b>Posibles conflictos de interés.</b> <b>Financiación del estudio.</b>	<p>No se especificaron posibles conflictos de interés.</p> <p>Fue financiado por el Departamento Estatal de Servicios de Salud de Texas.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Hu y cols(71), 2017</b>
País, Región.	Shanghai, China.
Objetivo	Estudiar la capacidad diagnóstica y viabilidad de añadir la auscultación cardíaca a la PO como método de screening de CC crítica y severas.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Multicéntrico (15 hospitales) y prospectivo, con inclusión consecutiva de recién nacidos. No se incluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de CC.
Periodo de estudio	1 de julio de 2012 a 31 de diciembre de 2014.
Tiempo de seguimiento	Para los que tuvieron un screening negativo, se hizo seguimiento clínico a las 6 semanas.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	172.865 nacidos; 167.190 cribados.

<b>Estudio</b>	<b>Hu y cols(71), 2017</b>
N pacientes perdidos en el seguimiento	4.108 con datos incompletos.
Criterios de inclusión	Recién nacidos asintomáticos.
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	Diagnóstico prenatal de CC (n=90), sintomáticos (n=1.385) que fueron derivados a las UCIs neonatales.
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Mujeres: 88.941 (53,2%), hombres: 78.249 (46,8%). Edad mediana en el momento de hacer la PO: 26 h (rango, 6-72 h).  No se incluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de CC.
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospitalario. 15 hospitales: 5 terciarios y 10 secundarios.
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.	No se especifica el nombre del dispositivo. PO negativa si saturación $\geq 95\%$ en ambos miembros y diferencia entre mano y pie $\leq 3\%$ . PO positiva si saturación $< 90\%$ en mano o pie o si saturación $< 95\%$ en mano o pie y/o diferencia entre mano y pie $> 3\%$ repetido a las 4 h.
Test de referencia	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Ecocardiograma en los que tuvieron screening positivo y seguimiento clínico a las 6 semanas en los negativos.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	VP=34, FP=292, FN=10 y VN=166.854. TFP=0,2%. Tasa de detección de DCCC (VP/FN)=77,3% (34/10). Se=77,3% (63,0-87,2), Sp=99,8% (99,8-99,8), VPP=10,4 (7,6-14,2), VPN=100,0% (100,0-100,0%), Ex=99,8 (99,8-99,8), LR+=442,3 (432,0-452,9) y LR-=0,2 (0,2-0,3).
De seguridad.	No se mencionan. No era objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	Reconocen que algunos FN puedan no haber sido detectados.
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	Los autores reconocieron no tener conflictos de interés. El estudio recibió financiación de varias convocatorias públicas de investigación.

<b>Estudio</b>	<b>Klausner y cols(72), 2017</b>
País, Región.	Connecticut, EEUU.
Objetivo	Describir los resultados de un programa de cribado de DCCC y describir los problemas de su implementación.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Prospectivo. Multicéntrico (4 hospitales).
Periodo de estudio	1 de enero a 31 de diciembre de 2014.
Tiempo de seguimiento	1 año.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	10.320 (97,5%) de 10.589 nacidos.
N pacientes perdidos en el seguimiento	96 perdidos y 2 por negativa de los padres a entrar en el estudio.
Criterios de inclusión	Recién nacidos en el periodo de estudio con información de seguimiento durante los primeros 12 meses de vida.
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	Nacidos vivos fallecidos antes del cribado (n=8) y pacientes con ecografía previa al cribado por diagnóstico prenatal y/o postnatal (n=131).
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Mujeres 5.394 (51,0%) y hombres 5.159 (49,0%). A término (>37 semanas): 9.584 (90,5%); pre-término tardío (35–37 semanas): 559 (5,3%) y pre-término (<35 semanas): 446 (4,2%). Peso: apropiado a la edad gestacional (2.500-4.000 g) 8.802 (85%); por encima (>4.000 g) 980 (9,3%) y por debajo (<2.500 g) 807 (7,6%).
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospitalario terciario (al menos uno de ellos). 4 hospitales. No especificado.

<b>Estudio</b>	<b>Klausner y cols(72), 2017</b>
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
<p>Nombre del dispositivo.  Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Siguieron el protocolo de la AAP.  A partir de las primeras 24 h tras el nacimiento y antes de las 72 h el 94,9% de todos (n=9.799)  Se definió como screening temprano al realizado antes de las 24 h de edad (n=132) y tardío al realizado después de 72 h del nacimiento (n=389).  En mano derecha y cualquier pie.  PO negativa si SpO<sub>2</sub> ≥95% en mano o pie, y una diferencia mano-pie &lt;4%. PO positiva si SpO<sub>2</sub> &lt;90% en mano o pie, o si persiste SpO<sub>2</sub> de 90%-94% y diferencia mano-pie ≥4% hasta en 3 ocasiones, separadas 1 hora entre ellas.</p>
Test de referencia	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	<p>Ecocardiograma.  Revisión de los registros clínicos hasta el año de edad.</p>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>PO positiva: 4 (0,04%).  PO negativa: 10.316 (99,96%).  VP=0, FP=4, FN=1 y VN=10.315.  Los 4 FP fueron no-DCCC. El FN fue una CoA.  Los casos negativos sólo pudieron confirmarse en 5.367 (52,1%).  El total de DCCC fue de 13. Ninguno había entrado en el cribado (11 por tener eco prenatal y 2 presentaron soplo cardíaco).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se: 0,0%</li> <li>- Sp: 99,96%</li> <li>- VPP: 0,0%</li> <li>- VPN: 100,0%</li> </ul>
De seguridad.	No se especificaron. No eran objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	<p>Los autores declararon la ausencia de conflictos de interés.  El estudio fue financiado por el NIH.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Shahzad y cols(75), 2017</b>
País, Región.	Lahore, Pakistán.
Objetivo	Determinar la efectividad de la PO como método de cribado para detectar DCCC.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio transversal. Se incluyeron los pacientes siguiendo una técnica de muestreo consecutivo no probabilístico. Unicéntrico.
Periodo de estudio	Enero a junio de 2016.
Tiempo de seguimiento	No hay seguimiento.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	138
N pacientes perdidos en el seguimiento	0
Criterios de inclusión	Neonatos a término, de ambos sexos.
Criterios de no inclusión	No se mencionan.
Criterios de exclusión	Diagnóstico prenatal de cardiopatía (n=3) y rechazo de los padres a dar el consentimiento (n=4).
Características de los pacientes: Sexo. Edad gestacional. Cardiopatía, definición de la enfermedad. Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía. Prevalencia de DCCC.	Hombres: 97 (70,3%). Mujeres: 41 (29,7%).  Edad media de los niños: 2,17 ± 1,62 días (rango:<24 h a 7 días). Peso medio: 2,95 ± 0,47 kg (rango:<2,5 a >4 kg).
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospitalario.
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
Nombre del dispositivo. Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.	Masimo Set Rad 8 (Modelo No. M80592, Masimo Corporation, California). Pre-ductal (dedo índice de mano derecha) y post-ductal (dedo gordo del pie izquierdo). Se determina la diferencia, con un cut-off >3%.
<b>Test de referencia</b>	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Ecocardiografía (sonda 5S o 7S con ecógrafo modelo Vivid7, General Electric). Realizada por un cardiólogo pediátrico, a todos los niños.

<b>Estudio</b>	<b>Shahzad y cols(75), 2017</b>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Los diagnósticos de DCCC más comunes fueron: TGA (n=7; 5,07%), TOF (n=5; 5,07%), estenosis pulmonar (n=3; 2,17%), HLHS (n=2; 1,45%) y CoA (n=2; 1,45%).  VP=16, FP=19, FN=5 y VN=98. Se: 76,19% (IC 95%: 52,45-90,88%). Sp: 83,76% (IC 95%: 75,54-89,70%). VPP: 45,71% (IC 95%: 28,83-63,35%). VPN: 95,15% (IC 95%: 89,03-98,41%).
De seguridad.	No se aportan datos. No era objetivo del estudio.
<b>Observaciones</b>	Número muy pequeño de casos cribados. Estudio unicéntrico.
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	Ningún conflicto de interés, según refieren los autores. No se recibió financiación.

<b>Estudio</b>	<b>Taksande y cols(26), 2017</b>
País, Región.	Maharashtra, India.
Objetivo	Calcular la incidencia de CC en recién nacidos y determinar la capacidad diagnóstica de la PO para detectar de forma precoz DCCC en recién nacidos.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo, unicéntrico.
Periodo de estudio	Agosto 2013 a febrero 2015.
Tiempo de seguimiento	No se informa.
<b>Participantes</b>	
N pacientes cribados	4.926.
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Todos los nacidos en el hospital, incluyendo los pretérminos.
Criterios de no inclusión	

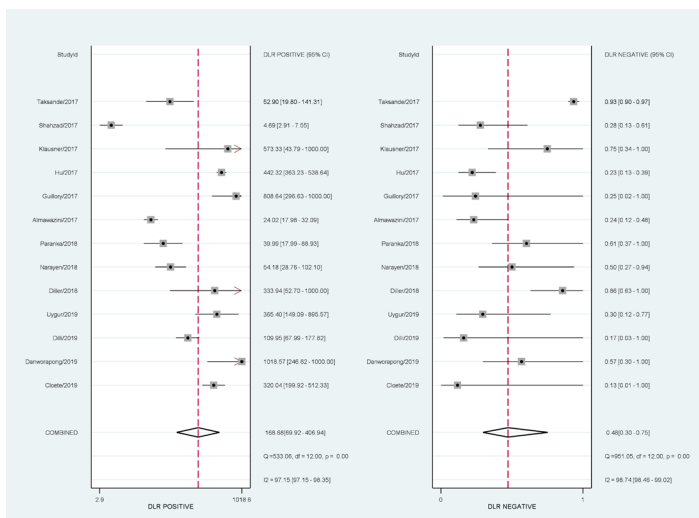
Estudio	Taksande y cols(26), 2017
Criterios de exclusión	Aquellos con diagnóstico prenatal de circulación ductus-dependiente por ecocardiograma fetal.
<p>Características de los pacientes:</p> <p>Sexo.</p> <p>Edad gestacional.</p> <p>Cardiopatía, definición de la enfermedad.</p> <p>Si se incluyeron o no los que tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía.</p> <p>Prevalencia de DCCC.</p>	<p>2.510 hombres y 2.416 mujeres.</p> <p>Se establecieron las siguientes definiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DCCC: atresia pulmonar, TGA, tronco arterial, ToF, TAPVR y atresia tricuspídea, así como las lesiones obstructivas del lado izquierdo como estenosis aórtica crítica, CoA, arco aórtico interrumpido y HLHS.</li> <li>– CC no crítica: como cualquier ASD&gt;5mm, PDA&gt;2mm, VSD, estenosis valvular pulmonar, estenosis aórtica y estenosis de la rama de la arteria pulmonar.</li> <li>– Variantes normales: foramen oval permeable o ASD&lt;5 mm y PDA&lt;2 mm.</li> </ul>
Contexto: Hospital vs domicilio. Tipo de hospital.	Hospital "rural".
<b>Pulsioximetría (Index test)</b>	
<p>Nombre del dispositivo.</p> <p>Protocolo de cribado aplicado: dónde se hace la medición, tiempo/s en que se realiza, saturación de oxígeno, punto de corte, etc.</p>	<p>Massimo Single Extraction Technology (SET) con sensores reutilizables Nellcor SpO<sub>2</sub> sensor OXI-A/N.</p> <p>Se midió la SpO<sub>2</sub> en las primeras 4 h de vida.</p> <p>La medición la realizó un trabajador social entrenado.</p> <p>La sonda se sostenía de forma manual.</p> <p>Se midió en palma de la mano o muñeca derechas y en la planta del pie, siguiendo un orden aleatorio.</p> <p>Se consideró PO normal si SpO<sub>2</sub> 95% y diferencia de saturación entre el miembro superior derecho y el miembro inferior era &lt;3%. Si esta diferencia era ≥3%, se indicaba ecocardiograma. Si la SpO<sub>2</sub> estaba entre 90-94%, se realizaba un examen clínico. Si se sospechaba de CC, se indicaba ecocardiograma y si no se sospechaba, se repetía la medición de SpO<sub>2</sub> después de 6 h y en caso de que la SpO<sub>2</sub> resultara ≤95% se hacía ecocardiograma.</p> <p>Si la SpO<sub>2</sub> era ≤90% se realizaba ecocardiograma.</p>
Test de referencia	
Tipos de tests utilizados, nombre del dispositivo si ecocardiograma, protocolo seguido.	Ecocardiograma.

Estudio	Taksande y cols(26), 2017
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>– PO: SpO<sub>2</sub>&lt;90% en 12 neonatos (9 de los 12 tuvieron DCCC: 4 TOF, 2 atresia tricuspídea, 2 TGA y 1 tronco arterial), SpO<sub>2</sub> 90-95% en 24 neonatos y SpO<sub>2</sub>&gt;95% en 4.890.</p> <p>– Presencia de signos clínicos en 106 pacientes (2,1%). La mayoría presentaba soplos cardíacos. Sólo fue positiva en 3 pacientes con DCCC y en 32 con CC no críticas.</p> <p>– Incidencia de CC (n=165) fue de 33,49 por 1.000 nacidos vivos.</p> <p>– Incidencia de DCCC fue de 1,82 por 1.000.</p> <p>– Para PO con cut-off &lt;90%: Se: 90%, Sp: 99,94%, VPP: 75% y VPN: 99,98%.</p> <p>– Para PO con cut-off &lt;95%: VP=11, FP=6, FN=154 y VN=4755. Se: 90%, Sp: 99,84%, VPP: 52,94% y VPN: 99,98%.</p> <p>– Los signos clínicos presentaron los siguientes valores diagnósticos: Se: 30%, Sp: 99,84%, VPP: 48,11% y VPN: 97,63%.</p>
De seguridad.	No se informaron.
<b>Observaciones</b>	<p>Los autores señalan como fortaleza de este estudio el alto número de pacientes cribados.</p> <p>No se dan los datos de la tabla 2*2 sino sólo los índices diagnósticos.</p>
<b>Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.</b>	<p>No se declararon conflictos de interés.</p> <p>Estudio financiado por Indian Council of Medical Research (ICMR), Nueva Delhi, India.</p>

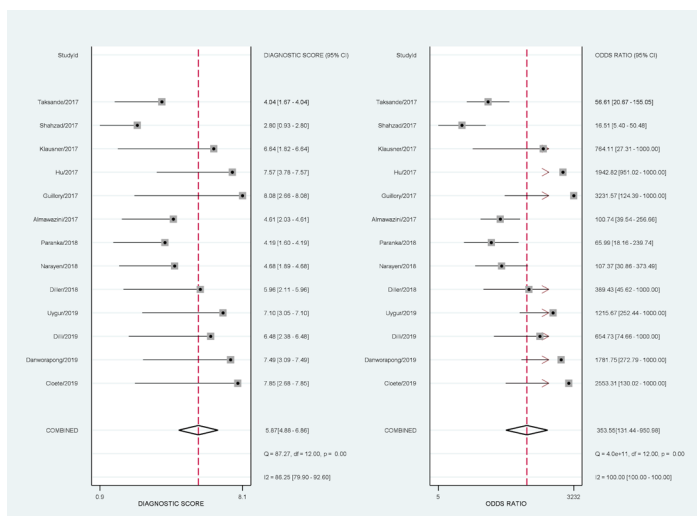


# Anexo VII. Forest plots de las LRs, DOR y score diagnóstico

**Figura 17. Forest plots de las LR positiva y negativa**



**Figura 18. Forest plots del score diagnóstico y de la DOR**



## Anexo VIII. Tablas de extracción de datos de los artículos de evaluación económica de la PO

### Estudios de costes y uso de recursos

Estudio	Minocha y cols(76), 2018.
Ciudad, región, país.	EEUU.
Objetivo	<p>Evaluar el valor de las guías existentes para la evaluación de la sospecha de CC en los recién nacidos a término y proponer un algoritmo revisado.</p> <p>Realizar una revisión retrospectiva de los recién nacidos remitidos para evaluación cardíaca en un centro de atención terciaria.</p>
Estrategias de cribado analizadas	Estudian el coste por cada caso de DCCC diagnosticado con PO + examen clínico y ecocardiograma, y el coste de realizar ecocardiograma motivado por un EKG anómalo.
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio.	Los autores lo definieron como un análisis coste-beneficio.
Perspectiva del estudio de costes.	Hospitalario, para el hospital concreto del estudio.
Modelo	No se aplica ningún modelo.
Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.	NA

Estudio	Minocha y cols(76), 2018.
Horizonte temporal de cada modelo.	NA
Tasa de descuento.	NA
Año al que se convierten los costes.	Precios de 2017.
Población	<p>Niños recién nacidos a término evaluados por el cardiólogo pediátrico antes de las 72 h de vida, entre enero de 2013 y diciembre de 2016.</p> <p>Criterios de exclusión: diagnóstico prenatal de CC por ecografía, sospecha de cromosomopatía o síndrome dismórfico, anomalías congénitas múltiples y recién nacidos tratados en UCINs.</p>
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de los DCCC y de efectividad de la exploración física y las demás pruebas diagnósticas.	Estudio retrospectivo de revisión de registros clínicos. Analizaron una cohorte de la base de datos de pacientes de cardiología pediátrica de un centro hospitalario.
Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.	24 h
Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)	Hospitalario. Hospital terciario.
Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.	De la base de datos de pagos de Medicare.

Estudio	Minocha y cols(76), 2018.
Resultados	<p>De los 25.128 recién nacidos vivos registrados, 777 (3,1%) cumplieron los criterios de inclusión. A todos se les hizo ECO y a 676, EKG.</p> <p>A 68 se derivó a consulta de de cardiología por soplo (54%), arritmia (17%) y sospecha de alteración cardíaca prenatal (6%).</p> <p>De los 777 estudiados, 3 fueron diagnosticados de DCCC, 8 de CC severa y 517 de cardiopatía leve.</p> <p>De los 3 pacientes con DCCC, 2 presentaron una PO positiva y en el tercero, la PO era negativa. Los tres tenían un EKG anómalo.</p> <p>PO fue positiva (<math>SpO_2 &lt; 95\%</math>) en 13 (2%), de ellos sólo 2 tenían DCCC, ninguno cardiopatía severa. Por tanto, VP=2, FP=11.</p> <p>El estudio daba los resultados de efectividad para DCCC y CC severa.</p> <p><b>EKG:</b></p> <p>Sensibilidad: 37,5% (IC 95%: 10,2% a 74,1%)</p> <p>Especificidad: 46,5% (IC 95%: 42,7% a 50,4%)</p> <p>VPP: 0,84% (IC 95%: 0,2 a 2,6%).</p> <p>VPN: 98,4% (IC 95%: 96,1 a 99,4%)</p> <p><b>PO + exploración clínica:</b></p> <p>Sensibilidad: 100% (IC 95%: 67,8% a 100%)</p> <p>Especificidad: 86,54% (IC 95%: 83,9% a 88,8%)</p> <p>VPP: 9,6% (IC 95%: 5,2 a 17,0%).</p> <p>VPN: 100% (IC 95%: 99,2 a 100%)</p>
De efectividad	

Estudio	Minocha y cols(76), 2018.
De costes	<p>Coste del estudio ecocardiográfico completo: 320,83 \$.</p> <p>El coste de realizar un ecocardiograma a todos los casos con EKG alterado con el fin de detectar 1 recién nacido con DCCC fue de 38.713,49 \$. Esto representaba ser 3,4 veces más elevado que el coste de realizar eco basado en una combinación de PO + examen clínico anómalos (11.336 \$).</p>
Ratio coste-efectividad incremental (ICERs, incremental cost-effectiveness ratios)	No se calcularon.
Resultados del análisis de sensibilidad (AS)	No se realizó AS.
Observaciones	La principal limitación señalada por los autores fue el número pequeño de casos con DCCC.
Financiación	No se recibió financiación ni para el desarrollo del estudio ni su publicación, ni tampoco ninguno de los autores recibió financiación.
Conflictos de interés	Los autores declararon no tener conflictos de interés.
Conclusiones	<p>Los autores consideraron que el coste del screening con PO, especialmente en centros con cardiología pediátrica, supone un coste muy bajo y un riesgo de daño muy bajo.</p> <p>La PO tendría mayor utilidad en aquellos centros con tasas bajas de detección prenatal de CC.</p> <p>Recomendaron que aquellos recién nacidos con soplo en la auscultación cardíaca, fueran estudiados con ecocardiograma. Hacer además un EKG sólo incrementaría costes sin contribuir a aumentar el número de diagnósticos correctos.</p> <p>Con todo ello, propusieron un algoritmo para evaluación de recién nacidos con sospecha de CC, que incluye la PO junto al examen clínico. En caso de ser una PO positiva, se indicaría ecocardiograma.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Reeder y cols(77), 2015.</b>
Ciudad, región, país.	Utah, EEUU.
Objetivo	Estudiar el tiempo y los recursos necesarios para implementar el cribado de DCCC mediante PO a nivel hospitalario de cara a su implementación a nivel estatal.
Estrategias de cribado analizadas	PO entre las 24 y 48 h de edad (o antes si el alta es antes de las primeras 24 h).
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	Estudio de costes.
Modelo	NP
Periodo de estudio	NI
Perspectiva del estudio de costes	Desde el punto de vista del sistema sanitario.
Horizonte temporal de cada modelo	NP
Tasa de descuento	3% anual.
Año al que se convierten los costes	2014 Dólares americanos (USD)
Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.	NP
Población	Se realizaron 53 cribados de DCCC en total, en los dos hospitales.
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de DCCC en cada estudio y sobre los resultados de la PO y exploración física.	Formulario de recogida de datos de sendos estudios observacionales realizados en los dos hospitales. El análisis se realiza a los 10 meses del screening con PO.  Se incluyeron fecha y momento del cribado, tipo de personal, años de experiencia, edad del neonato, tipo de registro hospitalario, marca del dispositivo, tipo de sensor utilizado, mediadas obtenidas en el PO.
Datos sobre número de diagnósticos prenatales de DCCC.	NP

Estudio	Reeder y cols(77), 2015.
Parámetros de efectividad utilizados: VP, VN, FP y FN, o sensibilidad y especificidad de cada prueba realizada (PO, exploración clínica).	53 VN.  Tras 9 meses de seguimiento, no se identificó ningún caso de DCCC entre los recién nacidos cribados.
Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)	Hospitalario. En dos grandes centros hospitalarios urbanos en Utah.
Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.	Entre las 24 y 48 h tras el nacimiento.
Tiempo (en minutos) de la realización de la PO (tiempo mínimo, máximo, medio y mediana), y si es en domicilio, duración del tiempo requerido en la explicación a los padres:	El tiempo total de screening incluyó todas las actividades relacionadas con el screening: el traslado del recién nacido a y desde la sala de enfermería (si fue necesario), las actividades previas de preparación del test, colocación de la sonda, medición, retirada y limpieza de los materiales empleados y documentación en formato electrónico en registros clínicos o en papel.  Tiempo medio total de cribado: 9,2 min (DE=4,26); Rango 3,2 a 23,2 min.  Tiempo mediano total de cribado: 8,6 min.
Tiempo necesario para realizar la exploración física (tiempo medio, en minutos).	No se consideró.
Costes	
Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.	Se desarrolló un cuestionario sobre uso de recursos y costes, incluyendo costes de personal y material, salario de personal, tipo de dispositivo PO, costes de adquisición de los dispositivos de PO y de su mantenimiento.  Precios de salarios anuales procedentes de la Oficina de Estadísticas Laborales (U.S. Bureau of Labor Statistics).
Costes	Son resultados del estudio.
Valor umbral coste-efectividad especificado	NP
Nivel de corte o threshold de la disposición a pagar (WTP).	NP
Análisis de sensibilidad (AS).	NP

<b>Estudio</b>	<b>Reeder y cols(77), 2015.</b>
Análisis de impacto presupuestario planteados	NP
Resultados	
Costes descritos	<p>Costes de personal (multiplicando el tiempo de duración de cada prueba de cribado por el coste por hora de la enfermera/matrona): 2,53 \$.</p> <p>Costes de personal estimados a partir de datos de la Oficina de Estadísticas Laborales para EEUU: 3,25 \$.</p> <p>Coste del equipo: 475,00 \$ (sondas desechables), 3.080,00 \$ (sondas reutilizables).</p> <p>Coste de mantenimiento: 0,00 \$ (sondas desechables), 450,00 \$ (sondas reutilizables).</p> <p>Coste de la sonda por neonato: 21,90 \$ (sonda desechable), 0,07 \$ (sonda reutilizable).</p> <p>Coste del equipo de PO por neonato (adquisición del equipo y sensores): 0,25 \$ (sondas reutilizables) a 21,92 \$ (sondas desechables).</p> <p>Costes totales del cribado con PO por neonato (adquisición del equipo y sensores, y costes de personal): 2,60 \$ (si sondas reutilizables) a 24,52 \$ (sondas desechables).</p>
Coste-efectividad del cribado	No se realizó estudio de coste-efectividad.
Resultados del análisis de sensibilidad (si se realizó).	No se realizó.
Otros resultados	
Observaciones	Estudio de costes en el que se evalúan el tiempo invertido en la realización del cribado con PO y el coste del mismo. No hay evaluación económica como tal.
Posibles conflictos de interés.	Los autores declaran no hay conflictos de interés.
Financiación del estudio.	No se especifica financiación.

Estudio	Reeder y cols(77), 2015.
Conclusiones	El cribado de DCCC en recién nacidos mediante PO tiene un coste de personal relativamente pequeño y estable, mientras que los costes del equipo son variables. Las diferencias en los costes del equipo dependen fundamentalmente del tipo de sonda utilizada, por lo que, en el contexto del cribado universal (es decir, el cribado de todos los recién nacidos), puede resultar preferible el uso de sensores reutilizables en lugar de los desechables, que son más caros.

Estudio	Peterson y cols(38), 2014.
Ciudad, región, país.	New Jersey, EEUU.
Objetivo	Estimar los costes hospitalarios y el tiempo empleado en el cribado de DCCC mediante PO en el contexto de una evaluación económica de salud pública sobre cribado de DCCC.
Estrategias de cribado analizadas	PO.
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	Estudio de costes.
Modelo	NP
Periodo de estudio	Enero-febrero 2012.
Perspectiva del estudio de costes	Desde el punto de vista del sistema sanitario.
Horizonte temporal de cada modelo	NP
Tasa de descuento	3% anual

Estudio	Peterson y cols(38), 2014.
Año al que se convierten los costes	2011 Dólares americanos (USD)
Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.	NP
Población	Número de sujetos evaluados: 23 Se incluyeron recién nacidos ingresados tanto en unidades de neonatología (n=15) como en unidades de cuidados intensivos neonatales (n=8).
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de DCCC en cada estudio y sobre los resultados de la PO y exploración física.	Formulario en una muestra de 7 centros hospitalarios de Nueva Jersey. Únicamente se evaluó el tiempo de realización de la prueba de cribado.
Datos sobre número de diagnósticos prenatales de DCCC (Prevalencia DCCC).	NP
Parámetros de efectividad utilizados: VP, VN, FP y FN, o sensibilidad y especificidad de cada prueba realizada (PO, exploración clínica).	NP
Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)	Hospitalario. 7 hospitales en New Jersey en los que se implantó en cribado en 2011. Todos llevaban realizando este screening durante al menos 4 meses.
Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.	Entre las 24 y 48 h tras el nacimiento o cerca del alta hospitalaria si es antes de las primeras 24 h.

Estudio	Peterson y cols(38), 2014.
<p>Tiempo (en minutos) de la realización de la PO (tiempo mínimo, máximo, medio y mediana), y si es en domicilio, duración del tiempo requerido en la explicación a los padres:</p>	<p>Tiempo medio de cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En unidad de neonatos: 9,1 min (DE=3,8); Rango 4,0 a 16,4 min</li> <li>- En unidad de cuidados intensivos neonatales: 6,9 min (DE=1,9); Rango 3,8 a 9,5 min</li> <li>- Resultado ponderado con independencia de la unidad: 9,1 min (DE=3,7)</li> </ul>
<p>Tiempo necesario para realizar la exploración física (tiempo medio, en minutos).</p>	<p>No se describió.</p>
<p>Costes</p>	
<p>Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.</p>	<p>Encuesta de costes en una muestra de 7 centros hospitalarios de Nueva Jersey.</p> <p>Los resultados se extrapolaron a nivel nacional utilizando los salarios anuales medios estimados en 2011 por la Oficina de Estadísticas Laborales (<i>U.S. Bureau of Labor Statistics</i>).</p>
<p>Costes descritos</p>	<p>Son resultados del estudio.</p>
<p>Valor umbral coste-efectividad especificado</p>	<p>NP</p>
<p>Nivel de corte o threshold de la disposición a pagar (WTP).</p>	<p>NP</p>
<p>Análisis de sensibilidad (AS).</p>	<p>NP</p>
<p>Análisis de impacto presupuestario planteados</p>	<p>NP</p>
<p>Resultados</p>	

Estudio	Peterson y cols(38), 2014.
Resultados de costes	<p>Costes de personal (multiplicando el tiempo de duración de cada prueba de cribado por el coste por hora de la enfermera/matrona):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En unidad de neonatos: 7,43 \$ (DE=3,08); Rango 3,25 \$ a 13,33 \$.</li> <li>- En unidad de cuidados intensivos neonatales: 5,62 \$ (DE=1,52); Rango 3,12 \$ a 7,75 \$.</li> <li>- Resultado ponderado con independencia de la unidad: 7,36 \$ (DE=3,02).</li> </ul> <p>Costes de personal estimados a partir de la Oficina de Estadísticas Laborales para EEUU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En unidad de neonatos: 6,74 \$ (DE=2,79); Rango 2,95 \$ a 12,09 \$.</li> <li>- En unidad de cuidados intensivos neonatales: 5,10 \$ (DE=1,38); Rango 2,83 \$ a 7,03 \$.</li> <li>- Resultado ponderado con independencia de la unidad: 6,68 \$ (DE=2,74).</li> </ul> <p>Coste del equipo de PO por neonato (adquisición, repuestos de sensores):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En unidad de neonatos: 6,66 \$ (DE=6,76); Rango 0,42 \$ a 16,44 \$.</li> <li>- En unidad de cuidados intensivos neonatales: 9,08 \$ (DE=4,22); 0 \$ a 12,63 \$.</li> </ul> <p>El mayor coste del equipamiento por neonato se dio en caso de sensor completamente desechable: coste medio 13,35 \$ (DE=2,78 \$; rango: 11,00-16,42 \$).</p> <p>El menor coste del equipamiento por neonato se dio en caso de sensor reutilizable: coste medio 0,49 \$.</p> <p>Coste del cribado con PO por neonato (adquisición, repuestos de sensores, personal):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En unidad de neonatos: 14,09 \$.</li> <li>- En unidad de cuidados intensivos neonatales: 14,70 \$.</li> <li>- Resultado ponderado con independencia de la unidad: 14,19 \$.</li> <li>- Resultados estimados a nivel nacional: 13,50 \$.</li> </ul>

<b>Estudio</b>	<b>Peterson y cols(38), 2014.</b>
Coste-efectividad del cribado	No se realizó.
Resultados del análisis de sensibilidad (si se realizó).	NP
Observaciones	Estudio de costes en el que se evalúa únicamente el tiempo invertido en la realización del cribado con pulsioximetría, así como el coste del mismo. Los resultados se utilizaron para un estudio de coste-efectividad (Peterson y cols(4), 2013).
Financiación del estudio.	No se especifica la presencia de financiación.
Posibles conflictos de interés.	Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.
Conclusiones	Los resultados sugieren que los costes hospitalarios del cribado de DCCC con PO son comparables con los costes de otros exámenes de cribado neonatal existentes (hipoacusia, metabolopatías, etc). Las decisiones sobre qué tipo de sensores utilizar (reutilizables o de un solo uso) pueden tener un efecto sustancial en los costes de los hospitales.

## Estudios de evaluación económica de la pulsioximetría.

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Ciudad, región, país.	Leiden, Países Bajos.
Objetivo	<p>Evaluar los costes adicionales y el coste-efectividad del cribado con PO en el contexto de los cuidados perinatales en los Países Bajos (incluyendo nacimientos en domicilio y alta hospitalaria precoz) frente a no cribado con PO, teniendo en cuenta el tiempo en personal y el equipamiento, y midiendo la efectividad en términos de diagnósticos de DCCC a tiempo (antes del fallecimiento o de presentar signos de colapso cardiovascular).</p>
Estrategias de cribado analizadas	<p>Sólo exploración física por la matrona o enfermera de obstetricia vs PO junto al examen físico.</p> <p>En ambas situaciones, si el resultado es positivo se remite a pediatra para exploración física y se realizará ecocardiograma si persiste una PO anómala y ausencia de justificación cardíaca.</p>
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	Costes y coste-efectividad con árbol de decisión.
Modelo	Árbol de decisión.
Periodo de estudio	NI
Perspectiva del estudio de costes	Perspectiva desde el sistema sanitario.
Horizonte temporal de cada modelo	NI

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Tasa de descuento	3%
Año al que se convierten los costes	<p>2017, mediante el índice de precios al consumo.</p> <p>Los costes se expresaron en €.</p>
Software con el que se realizó el estudio de costes.	Microsoft Excel 2010.
Población	Cohorte de 100.000 neonatos de $\geq 35$ semanas de gestación.
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de DCCC y sobre los resultados de la PO y exploración física.	<p>Del estudio POLAR (<i>Pulse Oximetry Leiden Amsterdam Region</i>) se tomaron los resultados de efectividad de la PO y examen clínico, y el porcentaje de pacientes derivados en ambulancia para estudio de confirmación tras PO.</p> <p>Se asumió que el número de exploraciones físicas realizadas por las matronas/ enfermeras de obstetricia fue el mismo con y sin PO.</p> <p>Los datos sobre derivaciones se obtuvieron de revisión de las historias clínicas.</p> <p>También de la revisión de las historias clínicas de los pacientes con DCCC no identificados en estudios prenatales se tomaron datos sobre el momento del inicio de los síntomas, si fueron diagnósticos a tiempo y si se presentaron síntomas en la exploración física postnatal.</p>

Estudio	Narayen y cols, 2019.
<p>Parámetros de efectividad utilizados en el modelo</p>	<p>Prevalencia de DCCC: 0,046% (11/23.959)</p> <p>Prevalencia otras patologías: 61%</p> <p>Sin PO, 11 casos de DCCC fueron correctamente diagnosticados a tiempo, de 100.000.</p> <p>Con PO, se detectaron 12 casos más.</p> <p><b>Recién nacidos con DCCC:</b></p> <p>VP de PO+expl: 54,5%</p> <p>VP de expl: 25,8%</p> <p>Derivados en ambulancia: 50%, para ambos tipos de screening</p> <p><b>Recién nacidos sin DCCC:</b></p> <p>FP de PO: 0,9%</p> <p>FP de expl: 0,4% (se asume este valor a partir de datos publicados de diversos estudios)*.</p> <p>Derivados en ambulancia: 2,2%, para ambos tipos de screening</p> <p>Eco de confirmación si cribado con PO positiva: 18,1%</p> <p>Eco de confirmación si cribado con exploración física positiva: 100% (dato de opinión de expertos)*.</p> <p>Porcentaje de sujetos a los que se realiza 2ª PO: 1,0%</p> <p>Porcentaje de sujetos a los que se realiza 3ª PO: 0,3%</p> <p>*excepto estos dos datos, los demás se tomaron del estudio POLAR.</p>

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)	Ambos, en domicilio y hospitalario con alta temprana (<5 h).
Tiempo desde el nacimiento en que se realiza la PO.	Se realiza PO en dos ocasiones: al menos 1 h tras el nacimiento y a los 2-3 días de vida.
Tiempo (en minutos) de la realización del screening.	4,9 min (DE: 2,7min y rango de 1-15 min).
Tiempo de información a los padres.	3,8 min (DE: 2,5min y rango de 1,5 a 12 min).
Costes	
Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.	Índice de Precios de Consumo (IPC) de Países Bajos 2015, estimaciones basadas en registros (Tiempo invertido en realización PO y Tiempo invertido en informar a los padres x coste por hora enfermera), <i>Royal Dutch Organization of Midwives</i> . Consulta a la empresa comercializadora de dispositivos.

Estudio	Narayan y cols, 2019.
<p>Costes empleados en el modelo (coste basal (medio), mínimo y máximo)</p>	<p>Coste del equipo de PO (PM10N con sensores reutilizables OxiMax, de Medtronic): 3,71 €.</p> <p>Costes información y tiempo personal para hacer el screening: 11,0 € por niño cribado.</p> <p>Por lo que el coste adicional del screening con PO fue de 14,71 €.</p> <p>Costes de personal (multiplicando el tiempo de duración de cada prueba de cribado por el salario bruto por hora de la enfermera (32 €) o matrona (59 €).</p> <p>Se asumió un periodo de depreciación de 8 años para el dispositivo y 6 meses para los sensores.</p> <p>Se asumió un coste de mantenimiento del equipo de PO de un 5% del precio de compra.</p> <p>Costes del dispositivo de PO por niño cribado: se calcula multiplicando el número de usos de la PO por matrona/enfermera y hospitales en los Países Bajos, dividido por el número total de niños cribados por año.</p> <p>Costes del ecocardiograma: 490 €.</p> <p>Se asumieron idénticos costes de exploración física inicial, con y sin PO.</p> <p>Si se realizó en domicilio, se consideraron otros gastos de derivación del paciente cuando la PO es positiva como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Costes de consulta al pediatra de niño no ingresado: 102 €.</li> <li>- Costes del transporte en ambulancia al hospital: 621 €.</li> </ul> <p>El ratio coste-efectividad se calcula dividiendo la diferencia en costes del screening sin PO y con PO, por la diferencia en el número de diagnósticos a tiempo de DCCC.</p> <p>Se identificaron costes por caso identificado (es decir, se trata de una evaluación económica parcial, según la clasificación de Drummond, no de un análisis coste-utilidad).</p>
<p>Valor umbral de DAP</p>	<p>20.000 € por AVAC.</p>

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Análisis de sensibilidad (AS).	<p>Se realizó AS para evaluar el impacto de asunciones alternativas para los parámetros del modelo en el ratio coste-efectividad incremental (ICER).</p> <p>Se planearon diferentes escenarios, con cambios en los parámetros clínicos y costes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una sola medición de PO en las primeras horas tras el nacimiento frente a dos mediciones conduce a una menor sensibilidad de 45,5%, menor TFP (0,8%) y menores costes del screening.</li> <li>- También se evaluaron efectos y costes suponiendo una sensibilidad de la PO del 70%.</li> <li>- Otro AS se realizó cambiando el periodo de depreciación de 8 años (caso basal) a 5 años, lo que suponía un incremento de costes de material (4,32 € por niño).</li> <li>- Por último, un AS suponiendo un coste del ecocardiograma de 250 €.</li> </ul>
Resultados	
Número de años de vida ajustados por calidad (AVACs) ganados.	164 AVACs por 100.000 nacidos (83 AVACs con un 3% de descuento) (estimación basada en publicaciones de EEUU).

Estudio	Narayen y cols, 2019.
<p>Coste-efectividad del cribado</p>	<p><b>Costes del screening con PO, por 100.000 sujetos y a precios de 2017:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coste de PO: 1.471.000 €</li> <li>– Costes de derivación: 452.000 € (traslado en ambulancia: 25.000 €, consulta con pediatra: 138.000 € y ecocardiograma: 289.000 €).</li> <li>– Coste total de screening y derivación: 1.923.000 €.</li> </ul> <p><b>Costes del screening sin PO, por 100.000 sujetos y a precios de 2017:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Costes de derivación: 252.000 € (traslado en ambulancia: 9.000 €, consulta con pediatra: 42.000 € y ecocardiograma: 201.000 €).</li> <li>– Coste total de screening y derivación: 252.000 €.</li> </ul> <p><b>Costes adicionales de screening y derivación con PO:</b> 1.671.000 € por 100.000 sujetos. Esto supondría que el coste anual de implementar el screening con PO en los países Bajos sería de 2,4 millones de euros.</p> <p>ICER de 10.183 € por AVAC (o 20.000 € con una tasa de descuento del 3%), lo que es probablemente aceptable de acuerdo al umbral de WTP de Países Bajos de 20.000 € por AVAC ganado para prevención.</p>

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Resultados del AS.	<p data-bbox="640 560 997 584">– PO sólo el día 1 → ICER: 128.000 €.</p> <p data-bbox="640 620 1021 669">– Sensibilidad de la PO de 70% → ICER: 86.000 €</p> <p data-bbox="640 711 1053 760">– Periodo de depreciación del dispositivo de 5 años → ICER: 148.000 €</p> <p data-bbox="640 797 1047 846">– Coste menor del ecocardiograma (de 250 €) → ICER: 136.000 €</p> <p data-bbox="640 882 1059 1028">– Caso basal: con una estimación de 12 casos de más de DCCC detectados a tiempo por 100.000, esto resulta en un ICER de 139.000 € por diagnóstico de DCCC a tiempo en comparación a la estrategia de cribado sin PO.</p> <p data-bbox="640 1130 1028 1275">La detección prenatal de DCCC tiene un gran impacto en el ICER: a mayor tasa de detección prenatal, menor detección de DCCC post-natal, y esto lleva a un incremento en el coste por caso adicional detectado a tiempo.</p>

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Observaciones	<p>Las estimaciones del ratio coste-efectividad por AVAC se hicieron en base a la revisión de publicaciones en EEUU.</p> <p>Dado que el protocolo de screening implicaba la medición de PO en dos momentos, esto suponía un incremento en costes de personal, lo que explicaría el mayor coste del screening con PO por recién nacido en el entorno de los Países bajos en comparación con otros contextos con nacimientos preferentemente hospitalarios. También influyó el coste superior del ecocardiograma en el contexto del estudio.</p> <p><b>Fortaleza del estudio:</b> los datos de análisis CE están basados en un gran estudio primario.</p> <p><b>Limitaciones del estudio:</b> no se pudieron evaluar los costes y beneficios por AVAC a largo plazo que, tal como reconocieron los autores, resulta importante para los decisores políticos. Otra limitación es que no se incluyeron los costes de tratamiento, pero la evidencia publicada demuestra que los costes son mayores en casos de diagnósticos tardíos de DCCC.</p>
Posibles conflictos de interés.	Los autores declararon no tener conflictos de interés.
Financiación del estudio.	No se da información sobre financiación del estudio.

Estudio	Narayan y cols, 2019.
Conclusiones	<p>La detección a tiempo de otras patologías como las respiratorias o infecciones que también ponen en riesgo la vida, permitiría reducir la morbilidad y mortalidad neonatal.</p> <p>El cribado de DCCC con PO en el entorno asistencial holandés probablemente sea rentable teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados en los EEUU, con una reducción significativa de la mortalidad tras su aplicación en todo el estado.</p> <p>Se necesitan estudios adicionales sobre la esperanza de vida, la calidad de vida y los costes de tratamiento de los niños con enfermedades cardiovasculares en el entorno holandés para realizar cálculos exactos.</p>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
Ciudad, región, país.	Bogotá, Colombia.
Objetivo	Evaluar el coste-efectividad de la PO más el examen físico para la detección correcta y a tiempo de las DCCC, comparado con el examen físico sólo y estimar el impacto presupuestario de su implementación gradual en la clínica práctica.
Estrategias de cribado analizadas	<p>PO, Examen clínico.</p> <p>Se asume que el examen clínico lo realiza un médico general.</p> <p>Se tiene en cuenta la altitud de modo que se consideran varios puntos de corte de la SpO<sub>2</sub>.</p>
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio.	Coste-efectividad.
Modelo	Árbol de decisión. En la primera semana no se consideraron costes indirectos relevantes para las familias. Se asume que, si no se diagnostica correctamente el DCCC en la primera semana, la mortalidad al año será del 100%.

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
Perspectiva del estudio de costes	Perspectiva social.
Horizonte temporal de cada modelo	Viene definido por dos resultados relacionados con el pronóstico de los DCCC: 1) probabilidad de un diagnóstico correcto en la primera semana de vida y 2) supervivencia a 12 meses.
Tasa de descuento	No resultó necesario aplicarla puesto que el horizonte temporal es inferior a 1 año.
Año al que se convierten los costes	2017. Se expresan los costes en dólares americanos (USD): 1 USD=2.951,15 pesos.
Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.	TreeAge Pro® 2017.
Población	Cohorte hipotética de recién nacidos no-prematuros, hasta las 24 h después del nacimiento.
Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)	Hospitalario
Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.	24 h
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de efectividad.	<p>Realizaron 4 revisiones sistemáticas para estimar las probabilidades de cada evento en el modelo: sensibilidad y especificidad de PO y examen físico general, prevalencia y mortalidad de DCCC y mortalidad post-intervención.</p> <p>La mortalidad general en el primer año de vida en Colombia se tomó de una base de datos de estadísticas vitales de nacimientos y defunciones.</p> <p>Las probabilidades de muerte sin cirugía con diagnóstico confirmado y sin diagnóstico (FN) se estimaron de consultas con expertos clínicos.</p>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
<p>Parámetros de efectividad utilizados en el modelo</p> <p>(valor basal (medio), mínimo y máximo).</p>	<p>Prevalencia de DCCC: 0,014 (0,006-0,032)</p> <p>Mortalidad de DCCC: 0,143 (0,026-0,795)</p> <p>Mortalidad post-intervención: 0,0917 (0,018-0,1702)</p> <p>Mortalidad general &lt;1 año en Colombia: 0,017 (0,01-0,02)</p> <p>Sensibilidad exploración general: 0,5878 (0,115-0,892)</p> <p>Especificidad exploración general: 0,8631(0,4-0,99)</p> <p>Sensibilidad PO: 0,8869 (0,8276-0,955)</p> <p>Especificidad PO: 0,935 (0,665-0,998)</p> <p>Probabilidad de muerte sin cirugía, pero diagnóstico confirmado: 0,39 (0,08-0,94)</p> <p>Probabilidad de muerte sin cirugía y diagnóstico no considerado (falso negativo): 0,69 (0,17-0,93)</p>
<p>Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.</p>	<p>ISS 2001 (Manual de tarifas de Colombia); otros estimados a partir de registros clínicos; otros obtenidos por consulta con expertos y los de fallecimiento, de consulta con funeraria de Colombia.</p>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
<p>Costes empleados en el modelo (coste base (medio), mínimo y máximo)</p>	<p>PO + EC: 60 \$ (25-117)</p> <p>EC: 19 \$ (9-35)</p> <p>Tests de referencia: 530 \$ (425-1.055)</p> <p>Costes hospitalarios por eventos de DCCC: 25.835 \$ (16.904-42.419)</p> <p>Coste ambulatorio de DCCC: 457 \$ (449-533)</p> <p>Costes indirectos del DCCC sin cirugía: 775 \$ (42-1,000)</p> <p>Costes indirectos del DCCC con cirugía: 1.466 \$ (333-3.802)</p> <p>Gastos fuera de presupuesto sin cirugía: 1.083 \$ (28-3,106)</p> <p>Gasto fuera de presupuesto con cirugía: 2.383 \$ (204-5.732)</p> <p>Costes indirectos por fallecimiento: 678 \$ (237-3.389)</p>
<p>Valores umbrales considerados en el coste-efectividad</p>	<p>Dado que la evaluación económica consideró dos escenarios con tiempos y resultados diferentes, se consideraron dos umbrales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para el caso de DCCC correctamente diagnosticadas en la primera semana de vida, el umbral fue de 26.292 \$.</li> <li>- Para el escenario de probabilidad de supervivencia en el primer año de vida, el umbral fue 6.408 \$, el producto interior bruto <i>per capita</i> en Colombia de acuerdo al Banco Mundial.</li> </ul>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
<p>Análisis de sensibilidad (AS) considerando diferentes alternativas en los parámetros clínicos y de costes.</p>	<p>Se realizaron dos tipos de AS:</p> <p>a) AS determinístico, que considera los estimadores puntuales y los IC de cada parámetro y se representa en un diagrama de tornado.</p> <p>b) AS probabilístico donde la incertidumbre se evalúa mediante una simulación de Montecarlo y una cohorte hipotética de pacientes (1.000 iteraciones). Se asigna una distribución triangular a los costes y una distribución beta a las probabilidades y utilidades. Los resultados de este AS se presentan como curvas de aceptabilidad de CE, que muestran la probabilidad de que una alternativa sea CE para diferentes niveles de corte de la disposición a pagar (DAP).</p>
<p>Análisis del impacto presupuestario</p>	<p>Permite estimar cuánto debe invertir un sistema de salud o cuánto se ahorra por incluir como uso rutinario cierta tecnología.</p> <p>Se comparan los dos escenarios con y sin la nueva tecnología. Si sale positivo se interpreta que se debería realizar el esfuerzo financiero para incluir la nueva tecnología en el sistema sanitario mientras que, si sale negativo, significaría que el sistema sanitario se ahorraría los costes de esta tecnología.</p>
<p>Resultados</p>	<p>Resultados en salud: diagnóstico correcto y supervivencia.</p>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
<p>Coste-efectividad. Resultados para el horizonte temporal de 1 semana: casos correctamente detectados.</p>	<p>Costes: PO + EC: 102 \$ vs EC: 95 \$.</p> <p>Coste incremental: de PO + EC: 7 \$.</p> <p>Efectividad: PO + EC: 0,93 vs EC: 0,86.</p> <p>Efectividad incremental: 0,07.</p> <p>ICER fue 100 \$ para PO, es decir, si se quiere incrementar 1% la probabilidad de un diagnóstico correcto de DCCC, se debería invertir esa cantidad de 100 \$.</p> <p>PO sería coste-efectiva, si se acepta la predisposición a pagar.</p> <p>Se asumió una predisposición a pagar de 26.292 \$ (costes médicos directos) por probabilidad de un diagnóstico correcto de DCCC.</p>
<p>Coste-efectividad. Resultados para el horizonte temporal del primer año de vida: supervivencia al año.</p>	<p>Costes: PO + EC: 365 \$ vs EC: 326 \$.</p> <p>Coste incremental: de PO + EC: 39 \$.</p> <p>Efectividad: PO + EC: 0,9755 vs EC: 0,9745.</p> <p>Efectividad incremental: 0,001.</p> <p>ICER fue 39.050 \$ para PO. Por tanto, se debería invertir esta gran cantidad, si se quiere incrementar 1% la supervivencia, en comparación a la exploración general.</p>
<p>AS Determinístico para los casos correctamete detectados</p>	<p>El diagrama de tornado mostró que la especificidad de la PO era la variable de mayor influencia seguida de los costes.</p> <p>Incluso con coste más elevado de la alternativa evaluada (81 \$), el resultado continuaba siendo coste-efectivo.</p>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
<p>AS Determinístico para el modelo hasta el primer año de vida</p>	<p>Las variables de mayor influencia en los resultados fueron, de acuerdo al análisis de tornado, la prevalencia de los DCCC, la probabilidad de cirugía entre los correctamente detectados, los costes de hospitalización y la especificidad de la exploración física general.</p> <p>Para la variable Prevalencia de DCCC:</p> <p>a) Si se estima una prevalencia de 0,007, la estrategia de EC tiene un coste de 209 \$ y una efectividad de 0,978769; y la estrategia de PO + EC, tiene un coste de 230 \$ y efectividad de 0,979258.</p> <p>El coste incremental es de 22 \$, la efectividad incremental de 0,000489 y un ICER de 44.273 \$.</p> <p>b) Si se estima una prevalencia de 0,032, la estrategia de EC tiene un coste de 627 \$ y una efectividad de 0,963658; y la estrategia de PO + EC, tiene un coste de 711 \$ y una efectividad de 0,965893.</p> <p>El coste incremental es de 84 \$, la efectividad incremental de 0,002235 y un ICER de 37.494 \$.</p>
<p>AS Probabilístico</p>	<p>La PO presentó una mayor probabilidad de ser coste-efectiva a medida que aumentaba la posibilidad de pagar.</p>

Estudio	Londoño y cols(79), 2019.
Análisis de Impacto presupuestario	<p>Asumiendo que no se utiliza la PO, el número de casos detectados de DCCC sería el resultado sólo de la EC (2.790 casos).</p> <p>En el segundo año, con una implementación de la PO en un 10% de recién nacidos, se incrementaría el número de DCCC detectados en 425; en el tercer año, se aumentaría el uso de la PO en un 20% y se detectarían 858 casos más.</p> <p>En el escenario de un aumento del 10% de uso de la PO, el impacto presupuestario para el sistema de salud de Colombia supondría un coste de 2.512.359 \$ en el apartado de diagnóstico y de 7.410.700 \$ en la asistencia a los nuevos casos detectados. Estos costes incluyen sólo costes médicos directos.</p>
Observaciones	Incluyen la perspectiva social y análisis de impacto presupuestario.
Financiación del estudio	Fue financiado a cargo de un proyecto de investigación.
Conflictos de interés	Los autores declararon no tener conflictos de interés.
Conclusiones	<p>Con los costes actuales y desde la perspectiva social, añadir la PO en las primeras 24 h de vida a la exploración general en el recién nacido sería una alternativa coste-efectiva para detectar correctamente casos de DCCC en la primera semana de vida. Sin embargo, la PO no es coste-efectiva en Colombia utilizando un horizonte temporal mayor y en cuanto a supervivencia.</p> <p>Los resultados de costes indican que supondría un elevado impacto económico en Colombia, tanto para el sistema sanitario como para las familias.</p> <p>Algunos retos antes de implementar la PO en Colombia incluirían el entrenamiento de los profesionales sanitarios o la disponibilidad de la tecnología teniendo en cuenta que la mayoría de la población vive en áreas rurales dispersas mientras que los centros de asistencia de calidad se encuentran en las principales ciudades del país.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Tobe y cols(82), 2017.</b>
Ciudad, región, país.	China
Objetivo	Evaluación del coste-efectividad del screening de neonatos con DCCC en China.
Estrategias de cribado analizadas	<p>– Exploración física (antecedentes familiares, rasgos faciales particulares, soplos cardíacos y malformación extra cardíaca), que no se practica de forma rutinaria en China.</p> <p>– PO</p> <p>– PO + Exploración física</p> <p>Vs No cribado</p>
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	<p>Coste-efectividad y coste-utilidad.</p> <p>Resultado principal medido en vidas salvadas durante la infancia y Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs).</p>
Modelo	<p>Árbol de decisión.</p> <p>Los sujetos con resultado positivo en el cribado se sometieron a ecocardiografía, en el mismo hospital del nacimiento o en otros. Los sujetos con confirmación diagnóstica de DCCC se espera que reciban tratamiento pediátrico específico, incluyendo cirugía o cateterismo, en hospitales terciarios, antes de que sufran colapso cardiovascular.</p>
Periodo de estudio	
Perspectiva del estudio de costes	Perspectiva social.
Horizonte temporal de cada modelo	Esperanza de vida.
Tasa de descuento	3%.
Año al que se convierten los costes	Se recogieron datos en yenes chinos, en 2015, y se convirtieron a dólares internacionales (Int\$) utilizando la paridad del poder adquisitivo y el deflactor del producto interior bruto.

Estudio	Tobe y cols(82), 2017.
Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.	TreeAge Pro.2015.
Población	<p>Cohorte hipotética de 16 millones de recién nacidos al año.</p> <p>Se excluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de CC.</p>
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de DCCC en cada estudio y sobre los resultados de la PO y exploración física.	<p>Los datos de rendimiento diagnóstico del screening se tomaron de un gran estudio previo multicéntrico desarrollado a nivel mundial, dirigido por Zhao y cols(96).</p> <p>Los datos sobre cobertura de screening y de niños con DCCC con acceso a tratamiento, de opinión de expertos y de la Encuesta del Servicio Nacional de Salud.</p> <p>Los datos de mortalidad se tomaron de algunas publicaciones científicas.</p> <p>Los datos de esperanza de vida se tomaron de <i>National Bureau of Statistics of the People's Republic of China</i>.</p>
Algunos datos sobre prevalencia, mortalidad, cobertura de cribado.	<p>Esperanza de vida población china: 75 años.</p> <p>Prevalencia de CC: 0,8% (0,6%-1,3%).</p> <p>Prevalencia de DCCC: 0,2% (0,1%-0,3%).</p> <p>Cobertura de cribado neonatal: 90% (80%-100%).</p> <p>Neonatos con DCCC con acceso a tratamiento: 30% (10%-50%).</p> <p>Mortalidad infantil por DCCC sin tratamiento: 75% (60%-90%).</p> <p>Mortalidad infantil por DCCC con tratamiento: 25% (20%-30%).</p>

Estudio	Tobe y cols(82), 2017.
<p>Parámetros de efectividad de cada prueba utilizada</p> <p>Valor basal (rango para el AS), para CC y DCCC.</p>	<p><b>Para CC:</b></p> <p>Sensibilidad de la PO: 58,7% (53,2%-64,0%).</p> <p>Sensibilidad de la exploración física: 81,3% (76,6%-85,2%).</p> <p>Sensibilidad de la PO + exploración física: 90,2% (86,4%-93,0%).</p> <p>Especificidad de la PO: 99,7% (99,7%-99,8%).</p> <p>Especificidad de la exploración física: 97,4% (97,3%-97,5%).</p> <p>Especificidad de la PO + exploración física: 97,3% (97,2%- 97,4%).</p> <p><b>Para DCCC:</b></p> <p>Sensibilidad de la PO: 83,6% (76,7%-88,7%).</p> <p>Sensibilidad de la exploración física: 77,4% (70,0%-83,4%).</p> <p>Sensibilidad de la PO + exploración física: 93,2% (87,9%-96,2%).</p> <p>Especificidad de la PO: 99,7% (99,6%-99,7%).</p> <p>Especificidad de la exploración física: 97,3% (97,2%-97,4%).</p> <p>Especificidad de la PO + exploración física: 97,1% (97,1%-97,2%).</p>
<p>Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)</p>	<p>Hospital.</p>
<p>Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.</p>	<p>Entre las 24 y 48 h tras el nacimiento.</p>

Estudio	Tobe y cols(82), 2017.
Tiempo (en minutos) de la realización de la PO (tiempo mínimo, máximo, medio y mediana), y si es en domicilio, duración del tiempo requerido en la explicación a los padres:	Tiempo medio de la PO: 1,6 min.
Tiempo necesario para realizar la exploración física (tiempo medio, en minutos).	No se detalla.
Costes	
Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.	Los costes de salario y costes médicos directos del examen clínico, ecocardiografía, cirugía y cateterismo se obtuvieron de hospitales terciarios y de servicios de salud locales, puesto que aquellos niños con sospecha o con diagnóstico de DCCC eran derivados a hospitales terciarios para su diagnóstico y tratamiento.
Costes empleados en el modelo	<p>– Costes de la exploración física por sujeto: 0,5 Int\$. Rango para el AS: 0,2-0,8.</p> <p>– Costes de la PO por sujeto: 2 Int\$. Rango para el AS: 1-3.</p> <p>El coste de la PO se determinó a partir de los salarios de facultativos, enfermeros, el tiempo medio de duración de la prueba, los costes de equipamiento y mantenimiento, y de la implementación del programa de screening con PO.</p> <p>– Costes del ecocardiograma diagnóstico por sujeto: 35 Int\$. Rango para el AS: 30-40.</p> <p>Costes del tratamiento por sujeto: 31.098 Int\$. Rango para el AS: IC 95%: 25.912-42.064.</p>
Nivel de corte o threshold de la disposición a pagar (WTP).	34.857 Int\$ por DALY evitado o 3 veces el PIB per cápita.

Estudio	Tobe y cols(82), 2017.
Análisis de sensibilidad (AS) realizados.	<p>Para el caso base, se hizo un AS univariante para explorar el impacto de la sensibilidad y especificidad de cada opción de cribado estudiada, la mortalidad neonatal, prevalencia de CC y DCCC y tasa de descuento en los costes, en los resultados en salud y en el coste-efectividad.</p> <p>Para estudiar la influencia de los diferentes niveles de salud en el rendimiento, se realizó un AS donde la sensibilidad y especificidad se redujeron un 50%, para tener en cuenta la posibilidad de que niveles inferiores y hospitales remotos tuvieran un rendimiento inferior en comparación a los hospitales grandes urbanos.</p> <p>Se aplicaron simulaciones de Monte Carlo en el análisis multivariante para explorar la robustez del modelo para estudiar el impacto en el coste-efectividad de cambios simultáneos en los parámetros clave.</p> <p>Para examinar la incertidumbre derivada de las diferencias en costes a través de los distintos niveles de salud, en el AS se empleó un nivel <i>up-and-down</i> del 50%.</p>
Análisis de impacto presupuestario planteados	No se realizó.
Resultados	<p>El modelo evaluó el número adicional de neonatos con DCCC detectados antes del alta hospitalaria, el número de vidas salvadas y el número de DALYs evitados.</p> <p>También se calcularon los costes incrementales por DALYs evitados.</p>
Número de vidas salvadas.	No se informó (aunque se enumeraba como uno de los resultados).
Número de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) evitados	<p>Exploración física: 371,67 (IC 95%: 242,56-521,57)</p> <p>PO: 322,65 (IC 95%: 213,48-487,43)</p> <p>PO + exploración física: 426,63 (IC 95%: 256,18-576,15)</p>

Estudio	Tobe y cols(82), 2017.
Coste-efectividad del cribado	<p>Costes estimados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exploración física: 2.798.053 Int\$ (IC 95%: 2.775.895-2.814.737)</li> <li>- PO: 3.172.834 Int\$ (IC 95%: 3.162.109-3.184.932)</li> <li>- PO + exploración física: 5.918.728 Int\$ (IC 95%: 5.887.615-5.938.153)</li> </ul> <p>Ratio coste-efectividad medio (ACER) por DALY evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exploración física: NI</li> <li>- PO: NI</li> <li>- PO + exploración física: 34.857 Int\$</li> </ul> <p>Ratio coste-efectividad incremental (ICER) por DALYs evitados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exploración física: 7.528 Int\$ (IC 95%: 5.322-11.604)</li> <li>- PO: Dominado</li> <li>- PO + exploración física: 56.778 Int\$ (IC 95%: 48.020-65.482).</li> </ul>
Resultados del análisis de sensibilidad (si se realizó).	<p>En el diagrama de Tornado, se observó que el parámetro de mayor influencia (mayor rango) fue la proporción de pacientes que recibió tratamiento, seguida de la mortalidad evitada por tratamiento a tiempo, los costes por unidad del cribado con PO, la prevalencia de DCCC y la proporción de casos sospechosos que fueron diagnosticados.</p> <p>Cuando la proporción de tratados aumenta al 57,5% la opción de PO y exploración física se presentaba como la mejor de las 3 opciones de cribado (ICER de 34.857 Int\$/DALY).</p> <p>En la curva de aceptabilidad de coste-efectividad demostró la robustez del coste-efectividad de diferentes opciones a diferentes umbrales de WTP. Para un umbral de 34.857 Int\$/DALY, la exploración física sola resultaba muy coste-efectiva con una probabilidad del 100%.</p> <p>La probabilidad de la PO junto con la exploración física de ser coste-efectiva aumentaba de forma gradual a medida que se incrementaba el umbral de WTP superando a la exploración física cuando se consideró un WTP de 57.000 Int\$/DALY.</p>

Estudio	Tobe y cols(82), 2017.
Observaciones	<p>Se trata de la primera evaluación económica sobre el screening neonatal realizada fuera de los países desarrollados, con sistemas sanitarios, entornos socioeconómicos y sistemas de reembolso marcadamente diferentes. En China, los autores señalan las grandes diferencias geográficas, técnicas, en niveles económicos y en umbrales de WTP en el acceso a una atención sanitaria adecuada para los neonatos. Todo ello, ocasionando grandes variaciones en los resultados de coste-efectividad de las diferentes opciones de screening.</p> <p>La exploración clínica no se realiza de manera generalizada en China y sería necesario un programa de formación para los profesionales.</p> <p>Para la opción combinada de PO y exploración física, el ACER (34.857 Int\$/DALY) estaba por debajo del umbral de WTP y aporta los mejores resultados en salud en DALYs evitados, y es la opción dominante a medida que se incrementan el umbral de WTP y la proporción de pacientes que recibe tratamiento.</p> <p>Limitaciones del estudio: falta de información basada en datos poblacionales en morbilidad y mortalidad a largo plazo tanto del retraso en el diagnóstico y tratamiento como del impacto de una detección temprana en los resultados en salud. Se podrían analizar otros resultados en salud, no sólo referidos a la mortalidad.</p>
Financiación del estudio.	Financiado por <i>National Nature Science Foundation</i> (No. 81202225) and <i>Japan Agency for Medical Research and Development</i> (No. 27300101).
Posibles conflictos de interés.	Los autores declararon ausencia de conflictos de interés.
Conclusiones	En China, para el cribado neonatal de DCCC a nivel nacional, la exploración física es una opción preliminar muy coste-efectiva, pero a medida que el desarrollo socioeconómico permita mejoras en el tratamiento a tiempo e incrementos del WTP, la opción de PO junto a la exploración física debería tenerse muy en cuenta. Los autores remarcaron que la inversión pública y mejoras en la cobertura sanitaria para niños con DCCC serían cruciales para mejorar los beneficios en salud del screening.

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
Ciudad, región, país.	EEUU
Objetivo	Estimar el coste-efectividad del cribado de DCCC de todos los recién nacidos asintomáticos, en EEUU.
Estrategias de cribado analizadas	<p>PO vs no screening.</p> <p>Se asumió que todos los recién nacidos con resultado positivo en el cribado son sometidos a un examen de confirmación con ecocardiografía y que una proporción de esos recién nacidos necesitan ser derivados a otro centro para ser examinados y/o recibir tratamiento.</p>
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	Coste-efectividad.
Modelo	<p>Árbol de decisión.</p> <p>Modelo de transición de estado de una cohorte.</p> <p>El modelo evaluó el número de recién nacidos con DCCC detectados nacidos en hospital, el número de vidas salvadas y el número de años de vida ganados con screening en comparación al no-screening.</p> <p>No se evaluaron los años de vida ajustados por calidad (por falta de datos).</p>
Periodo de estudio	NI
Perspectiva del estudio de costes	Sistema sanitario en EEUU.
Horizonte temporal de cada modelo	Infancia (<1 año de edad).
Tasa de descuento	<p>No se aplicó tasa de descuento en los costes al ser un horizonte temporal inferior a 1 año.</p> <p>En las estimaciones de la esperanza de vida para la cohorte de nacimientos actual en EEUU se aplicó una tasa de descuento del 3%.</p>

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
Año al que se convierten los costes	2011  Se expresaron en dólares americanos.
Software con el que se realizó el estudio de costes.	TreeAge Pro 2011 y Excel.
Población	<p>Cohorte hipotética de recién nacidos sin sospecha de tener DCCC. Se excluyeron los nacimientos no hospitalarios, así como los recién nacidos ya diagnosticados mediante procedimientos pre o postnatales.</p> <p>Diagnósticos a tiempo: aquellos DCCC diagnosticados antes del alta hospitalaria.</p> <p>Diagnósticos tardíos: aquellos casos sin diagnóstico de DCCC antes del alta hospitalaria, que presentaron sintomatología posteriormente.</p>
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de DCCC y rendimiento de la PO.	<p>Total de nacidos vivos al año en EEUU, basado en datos de 2009 de la proporción de nacidos en hospital, del US National Center on health Statistics, 2011.</p> <p>Prevalencia de DCCC estimada a partir de un estudio de base poblacional(28).</p> <p>Datos de rendimiento diagnóstico de la PO tomados de un meta-análisis(104) realizado en 2012.</p> <p>Datos de derivación a otros centros tomados de un análisis del Registro de defectos del nacimiento en Florida.</p> <p>Información de dos estudios(28, 38) realizados en Nueva Jersey en 2012 y Florida entre 1998 y 2007.</p>

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
<p>Datos sobre número de diagnósticos prenatales de DCCC.</p>	<p>Cohorte anual de 3.957.304 de nacidos vivos en hospital en US.</p> <p>Cohorte de cribados de 3.952.138 recién nacidos.</p> <p>Número de DCCC: 6.700 (prevalencia de 169,3 por 100.000):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DCCC diagnosticados a tiempo: 5.165 (prevalencia de 130,5 por 100.000)</li> <li>– DCCC con diagnóstico tardío: 1.534 (prevalencia de 38,8 por 100.000)</li> </ul> <p>Probabilidad de derivación con transporte sanitario a otro centro para ampliar estudio: 43%.</p> <p>Se estima que niños con diagnóstico tardío de DCCC están una media de un 18% más de días en hospital que los diagnosticados a tiempo durante el primer año de vida (44,3 vs 37,5 días).</p> <p>Se asume que los niños que fallecen durante el primer año de vida sufren la mitad de días de hospitalización que los niños que sobreviven.</p> <p>El estudio de Florida calculó que el 1,8% de las muertes entre niños con diagnósticos tardíos ocurrían bien fuera del hospital después del alta o tras la readmisión en centros de urgencia después del primer alta tras el nacimiento.</p> <p>Probabilidad de muerte en la infancia si DCCC es detectada en cribado: 0,0618.</p> <p>Probabilidad de muerte fuera del hospital en sujetos DCCC con diagnóstico tardío: 0,0085.</p> <p>Probabilidad de muerte tras readmisión en hospital por emergencia en sujetos DCCC con diagnóstico tardío: 0,0097.</p> <p>Probabilidad de muerte en la infancia por otra causa en sujetos DCCC con diagnóstico tardío: 0,0618.</p> <p>Años de vida salvados (descuento 3%): 30,28.</p>

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
<p>Parámetros de efectividad utilizados: VP, VN, FP y FN, o sensibilidad y especificidad de cada prueba realizada (PO, exploración clínica).</p>	<p>Al año, screening con PO: VP=1.189, FP=1.975, FN=345.</p> <p>Vidas salvadas (fallecimientos evitados): 20</p> <p>Años de vida ganados: 614</p> <p>Sensibilidad de PO: 0,7750.</p> <p>TFP de PO: 0,0005.</p>
<p>Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)</p>	<p>Hospitalario</p>
<p>Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.</p>	<p>&gt;24 h</p>
<p>Tiempo (en minutos) de la realización de la PO.</p>	<p>Algo más de 9 min (tiempo estimado, tomado de una de las publicaciones consideradas por los autores).</p>
<p>Tiempo necesario para realizar la exploración física (tiempo medio, en minutos).</p>	<p>NI</p>
<p>Costes</p>	
<p>Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.</p>	<p>En los casos necesarios, la inflación de costes se realizó utilizando las estimaciones anuales del índice de precios de servicios hospitalarios de EEUU (<i>US Producer Price Index for Hospitals</i>).</p> <p>La información sobre costes de screening hospitalario se obtuvo de un estudio realizado en Nueva Jersey en 2012.</p> <p>La información sobre costes de niños con DCCC ingresados en hospital se tomó de otro estudio realizado en Florida entre 1998 y 2007.</p> <p>Datos de costes del ecocardiograma, incluyendo la interpretación médica de la prueba, y el traslado en ambulancia a otros centros, se tomaron de una base de datos de reclamaciones de seguros médicos privados nacional (<i>MarketScan 2009 Commercial Claims and Encounters Research Database</i>).</p> <p>Los costes hospitalarios agregados por día se tomaron de la base de datos online de la AHRQ (<i>Agency for Healthcare Research and Quality Health Care utilization Project 2009 Kids' Inpatient Database</i>).</p>

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
Costes empleados en el modelo	<p>Costes de personal (multiplicando el tiempo de duración de cada prueba de cribado por el coste por hora de la enfermera/matrona): 6,68 \$.</p> <p>Coste del equipo de PO (tanto del equipo nuevo como de los repuestos de sensores, mantenimiento, amortización): 6,82 \$.</p> <p>Coste total estimado del cribado por recién nacido: 13,50 \$.</p> <p>Costes del ecocardiograma positivo (diagnóstico de DCCC): 236 \$.</p> <p>Costes del ecocardiograma negativo (no diagnóstico de DCCC): 206 \$.</p> <p>Costes de transporte en ambulancia al centro de eco o de tratamiento: 439 \$.</p> <p>Costes de tratamiento hospitalario diario en niño con DCCC: 4.294 \$.</p>
Valor umbral coste-efectividad especificado	50.000 \$ a 100.000 \$ por año de vida ganado.
Nivel de corte o threshold de la disposición a pagar (WTP).	NI
Análisis de sensibilidad (AS).	<p>Para la mayoría de los inputs del modelo, se modificaron las estimaciones del caso base en un 50%, en ambas direcciones.</p> <p>Además, se plantearon dos escenarios alternativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los hospitales utilizan dispositivos de PO sólo con sensores reutilizables, con un coste del cribado por recién nacido de 7,74 \$.</li> <li>- Se evitaron todas las muertes en los niños con diagnóstico tardío de DCCC como resultado de un diagnóstico a tiempo.</li> </ul> <p>Primero se realizó un AS determinístico de cada uno de los parámetros de forma individual, y posteriormente, un AS probabilístico de 1000 simulaciones donde todos los inputs del modelo se modificaron simultáneamente dentro de su rango específico, utilizando una distribución de probabilidad triangular. Se examinaron las estimaciones de probabilidad para que el screening fuera coste-efectivo a unos valores monetarios de años de vida que los decisores pudieran considerar: en concreto, 50.000 \$ y 100.000 \$ por año de vida ganado.</p>

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
Análisis de impacto presupuestario planteados	No se realiza.
Resultados	
Número de vidas salvadas.	0,5 por 100.000 recién nacidos.
Número de años de vida ganados.	15,5 años de vida ganados por 100.000 recién nacidos.
Valor del WTP por AVAC.	NI
Coste-efectividad del cribado	<p><b>Sin screening</b>, el coste total hospitalario estimado del recién nacido con DCCC durante toda la infancia sería de 70,32 \$ por niño, que incluye 70,23 \$ (99% del coste total) por hospitalización durante la infancia y 0,09 \$ por ecocardiograma.</p> <p><b>Con screening</b>, el coste total sería de 76,59 \$, que incluiría 13,50 \$ (18% del total) del screening, 0,19 \$ del ecocardiograma, 0,15 \$ del transporte y tratamiento y 62,72 \$ (82% del total) por hospitalización durante la infancia.</p> <p>El coste estimado de los FP del screening es un 3% (0,20 \$ por niño cribado) del coste incremental total, según refieren los autores.</p> <p>Coste incremental del screening en comparación a la práctica habitual: 6,28 \$ por recién nacido cribado, lo que supone 24.802.782 \$ para la cohorte.</p> <p>ICER por caso adicional de DCCC detectado a tiempo: 20.862 \$.</p> <p>ICER por años de vida ganados: 40.385 \$.</p> <p>ICER por caso adicional de DCCC detectado a tiempo en el hospital de nacimiento (teniendo sólo en cuenta los costes del screening y sin reducción de los costes hospitalarios por tratamientos como resultado de haber hecho un diagnóstico a tiempo): 45.724 \$.</p>

Estudio	Peterson y cols(4), 2013.
Resultados del análisis de sensibilidad.	<p>En el AS determinístico las variables con mayor influencia en el ICER por año de vida ganado fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Días de hospitalización en la infancia de niños con diagnóstico tardío: rango de -134.614 \$ a 215.383 \$.</li> <li>– Proporción de niños con diagnóstico tardío entre los niños con DCCC: rango de 11.004 \$ a 108.528 \$.</li> <li>– Costes hospitalarios para el cribado de cada recién nacido: rango de -3.052 \$ a 83.821 \$.</li> </ul> <p>En los dos escenarios predefinidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Si sólo se utilizaran sensores reutilizables, se estimó un coste del screening de 0,52 \$ por recién nacido y un ICER por año de vida ganado de 3.319 \$.</li> <li>– Si se evitaran todas las muertes entre niños con diagnóstico tardío, el modelo estimaba que se salvarían 94 vidas al año a un ICER por año de vida ganado de 10.817 \$.</li> </ul> <p>El AS probabilístico indicaba que en el 33% de las simulaciones el cribado de DCCC con PO supondría un ahorro en los costes (el ICER por año de vida ganado sería negativo), en el 52% de las simulaciones el ICER sería &lt;50.000 \$ por año de vida ganado y en el 73%, sería &lt;100.000 \$ por año de vida ganado.</p>
Observaciones	<p>Se trata del primer análisis CE en EEUU.</p> <p>La detección y consideración en el análisis de otras patologías severas no-DCCC como infecciones o patología pulmonar, supondrían unos beneficios en salud añadidos y reducirían los costes incrementales.</p> <p>Fortaleza del estudio: se detalla de forma exhaustiva cada dato y su fuente.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Peterson y cols(4), 2013.</b>
Posibles conflictos de interés. Financiación del estudio.	No hubo financiación externa del estudio. Los autores declararon que no hubo relaciones financieras que pudieran ocasionar conflicto de interés para la realización del estudio.
Conclusiones	El screening de DCCC con PO podría ser CE bajo una serie de asunciones.  La evidencia clínica indica que el cribado de DCCC de los recién nacidos es un programa que salva vidas. Basándose en los datos de estudios recientes, el cribado de DCCC parece ser rentable utilizando umbrales convencionales e incluso puede suponer un ahorro en costes en algunas circunstancias.

<b>Estudio</b>	<b>Roberts y cols(81), 2012.</b>
Ciudad, región, país.	Birmingham, UK.
Objetivo	Comparar el coste y el coste-efectividad de la PO junto a la práctica clínica actual frente a la exploración física postnatal para screening de CC, considerando como resultado principal el coste por diagnóstico a tiempo.
Estrategias de cribado analizadas	PO + práctica rutinaria (ecocardiograma en tercer trimestre y exploración clínica post-natal) Vs Práctica rutinaria.  La exploración física es realizada por un profesional con experiencia. Si se sospecha CC, se solicita ecocardiografía. En el árbol de decisión se incluyó la posibilidad de que el recién nacido fuera explorado y remitido a pruebas complementarias para estudio de otras patologías no CC.  La PO se consideró positiva o patológica si SpO <sub>2</sub> <95% o diferencia pre-post ductal >2%.  Si PO positiva, el recién nacido es sometido a una exploración clínica más específica y pronto en el tiempo, que una exploración de rutina cuando no existe PO sospechosa. Si también resulta positiva, se procede a realizar ecocardiograma, mientras que, si no lo es, se repite la PO y si ésta vuelve a ser positiva, entonces se decide realizar ecocardiograma.

Estudio	Roberts y cols(81), 2012.
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	Coste-efectividad.
Modelo	Árbol de decisión.
Periodo de estudio	12 meses.
Perspectiva del estudio de costes	Sistema sanitario ( <i>National Health System</i> , de UK).
Horizonte temporal de cada modelo	1 año, que es el periodo de seguimiento del estudio.
Tasa de descuento	NI
Año al que se convierten los costes	2009 Se expresan en libras esterlinas (£).
Software con el que se realizó el estudio de costes en cada artículo.	TreeAge Software Inc.
Población	20.055 recién nacidos.
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de DCCC en cada estudio y sobre los resultados de la PO y exploración física.	<p>Estudio de exactitud diagnóstica realizado por los mismos autores en UK en 2011(151). Se excluyeron neonatos con diagnóstico prenatal de CC. El estudio incluyó prevalencias de todo tipo de cardiopatías, identificándose únicamente los DCCC para realizar las estimaciones de ese estudio.</p> <p>Los datos se complementaron con las estimaciones de la revisión sistemática y estudio de coste-efectividad de Knowles y cols(83), de 2005.</p> <p>La información sobre los tiempos de realización de las pruebas se obtuvo a partir del registro realizado por los participantes del estudio de exactitud diagnóstica durante una sola semana, cerca del final del estudio para evitar los primeros problemas de inicio o de entrenamiento. En total se consideraron 312 formularios cumplimentados.</p>

Estudio	Roberts y cols(81), 2012.
<p>Datos sobre número de diagnósticos prenatales de DCCC (Prevalencia DCCC).</p>	<p>Prevalencia de DCCC: 0,060% (12/20.032).</p> <p>En estudio previo de los mismos autores(19), se consideraron dos grupos:</p> <p>Grupo 1. CC crítica: 12/20,032, CC grave: 23/20,032, CC importante: 18/20,032, CC no importante: 95/20,032; Normal: 19,884/20,032.</p> <p>Grupo 2: CC crítica: 24/20,055, CC grave: 29/20,055, CC importante: 20/20,055, CC no importante: 95/20,055; Normal: 19,887/20,055.</p>
<p>Parámetros de efectividad utilizados: VP, VN, FP y FN, o sensibilidad y especificidad de cada prueba realizada (PO, exploración clínica).</p>	<p>No facilitados en este artículo, pero sí en el de Ewer y cols(19): De 20.055 recién nacidos cribados, 53 presentaron cardiopatía (24 críticas y 29 graves).</p> <p>La sensibilidad de la PO fue de 75,00% (IC 95%: 53,29% – 90,23%) para los DCCC y 49,06% (IC 95%: 35,06% – 63,16%) para las CC graves. La PO no pudo identificar 6 casos críticos y 21 casos graves. La especificidad fue del 99,16%, IC del 95%: 99,02% – 99,28%.</p>
<p>Ámbito donde se realiza la PO (hospitalario o domicilio)</p>	<p>Hospitalario. Se incluyeron 6 grandes unidades de maternidad de UK.</p>
<p>Tiempo (horas) desde el nacimiento en que se realiza la PO.</p>	<p>No se menciona.</p> <p>En estudio previo(19) se decía que &lt;24 h (preferiblemente 3-6 h).</p>
<p>Tiempo (en minutos) de la realización de la PO (tiempo mínimo, máximo, medio y mediana), y si es en domicilio, duración del tiempo requerido en la explicación a los padres:</p>	<p>Duración media de la PO de 6,9 min (rango 1 a 30 min; mediana de 5 min).</p>
<p>Tiempo necesario para realizar la exploración física (tiempo medio, en minutos).</p>	<p>Tanto de la exploración física rutinaria como de la especializada, duración media de 8,57 min.</p>
<p>Tiempo necesario para realizar la ecocardiografía (tiempo medio, en minutos).</p>	<p>Ecocardiografía, duración media de 30 min.</p>
<p>Costes</p>	
<p>Fuentes de información sobre los costes incluidos en el estudio.</p>	<p>Estudio <i>ad hoc</i>, y datos de estudio previo de Knowles y cols(83), de 2005.</p>

Estudio	Roberts y cols(81), 2012.
<p>Costes empleados en el modelo</p> <p>(coste basal (medio), mínimo y máximo)</p>	<p>El estudio asume un coste del equipo de 1100 libras, con una vida de 5 años. El coste total de equipo dividido por el número de recién nacidos da un coste estimado de 0,57 libras, al que se le suma 0,03 libras por niño para cubrir los costes de los desechables (Ewer, 2012).</p> <p>Costes de PO (incluye tiempo de personal, salario matrona y costes del equipo): 6,24 £.</p> <p>Costes de exploración física: 5,43 £.</p> <p>Costes diagnóstico ecocardiografía: 115,57 £.</p>
<p>Nivel de corte o threshold de la disposición a pagar (WTP).</p>	<p>20.000 £ por AVAC ganado (estimaciones de NICE).</p>
<p>Análisis de sensibilidad (AS).</p>	<p>Se realizaron dos AS determinísticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificación del punto de corte de la PO considerada como patológica (cambia la sensibilidad).</li> <li>- Modificación en los costes: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Aumento al doble del coste del ecocardiograma si no disponible en el centro inicial, lo que conlleva el desplazamiento a otros centros.</li> <li>o Reducción del coste de PO a 4,68 £, asumiendo la duración mediana en vez de la media.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Análisis de impacto presupuestario planteados</p>	<p>No se realizó.</p>
<p>Resultados</p>	

Estudio	Roberts y cols(81), 2012.
Coste-efectividad del cribado	<p>La estrategia de sólo exploración clínica detectaba 91,5 casos adicionales de CC significativas por 100.000 nacidos vivos, con un coste estimado de 614.000 £.</p> <p>La estrategia de PO + exploración clínica detectaba 121,4 casos de CC significativas por 100.000 nacidos vivos, con un coste estimado de 1.358.800 £.</p> <p>Por tanto, el coste adicional para detectar 30 casos a tiempo adicionales fue de 744.700 £.</p> <p>ICER por caso detectado a tiempo, por 100.000 nacidos vivos es de 24.900 £.</p> <p>Para un umbral de 100.000 £, se estima que la probabilidad de que la estrategia PO+ exploración clínica fuera coste-efectiva es superior al 90%.</p>
Resultados del AS probabilístico	<p>Este AS sugiere que para un umbral de WTP de 100.000 £, la probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva es superior al 90%.</p> <p>Este umbral es plausible para un diagnóstico a tiempo en un recién nacido con DCCC ganara tan sólo 5 AVACs, incluso cuando se tienen en cuenta los costes de tratamiento.</p>

Estudio	Roberts y cols(81), 2012.
Resultados del AS determinístico	<p>1. Cambio punto de corte de PO patológica pre y post-ductal &lt;95% o diferencia pre-post ductal &gt;3%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Costes totales (por 100.000 nacidos vivos): Expl: 613.700 £ vs PO + Expl: 1.311.100 £.</li> <li>- Coste incremental PO (por 100.000 nacidos vivos): 697.300 £.</li> <li>- ICER por caso detectado a tiempo: 23.300 £.</li> </ul> <p>2. Cambio punto de corte PO patológica sólo post-ductal &lt;95%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Costes totales (por 100.000 nacidos vivos): Expl: 611.000 £ vs PO + Expl: 1.278.200 £.</li> <li>- Coste incremental PO (por 100.000 nacidos vivos): 667.200 £.</li> <li>- ICER por caso detectado a tiempo: 26.700 £.</li> </ul> <p>En este caso, la efectividad diagnóstica se reduce: la exploración clínica sola detectaba 88,8 casos y la PO + Exploración, 113,7 casos.</p> <p>3. Duplicando el coste del ecocardiograma (231,14 £):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Costes totales (por 100.000 nacidos vivos): Expl: 685.200 £ vs PO + Expl: 1.508.200 £.</li> <li>- Coste incremental PO (por 100.000 nacidos vivos): 823.000 £.</li> <li>- ICER por caso detectado a tiempo: 27.500 £.</li> </ul> <p>4. Cambio en costes del pulsioxímetro (4,68 £):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Costes totales (por 100.000 nacidos vivos): Expl: 614.100 £ vs PO + Expl: 1.197.300 £.</li> <li>- Coste incremental PO (por 100.000 nacidos vivos): 583.200 £.</li> <li>- ICER por caso detectado a tiempo: 19.500 £.</li> </ul>

Estudio	Roberts y cols(81), 2012.
Otros resultados	
Observaciones	<p>No se han incluido costes de tratamiento, pero los autores señalaron que, en caso de no ser diagnosticados a tiempo, el coste de tratar estos sería muy superior y la supervivencia mucho menor.</p> <p>Los autores indicaron que, con mucha probabilidad, los costes presentados en el análisis estuvieran en el límite más alto porque se asume en el estudio que la PO es realizada por matronas y el ecocardiograma por un especialista, pero otros profesionales menos cualificados pueden realizar estas pruebas, con un coste salarial menor. Además, se han incluido en el análisis dos casos en los que la duración de la PO era considerablemente mayor que en los demás.</p> <p>Fortaleza del estudio: está basado en un estudio primario de exactitud y costes.</p> <p>Como limitación del estudio, no se pudo determinar la exactitud diagnóstica de la estrategia de solo el examen clínico ya que ésta se realizaba tras PO negativa y no era posible que se mantuviera el cegamiento de los clínicos al resultado de la PO.</p>
Financiación del estudio.	Financiación por el <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme</i> (06/06/03).
Posibles conflictos de interés.	Los autores declararon ausencia de conflictos de interés.
Conclusiones	<p>La PO complementaria a la práctica rutinaria de examen clínico se considera una estrategia probablemente rentable de acuerdo a los valores umbral de coste-efectividad actualmente aceptados.</p> <p>Los resultados de este estudio refuerzan la evidencia existente sobre el beneficio de introducir la PO antes del alta hospitalaria como procedimiento rutinario para el screening de DCCC.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Griebsch y cols(78), 2007.</b>
Ciudad, región, país.	Reino Unido.
Objetivo	<p>Estudiar la efectividad, costes y coste-efectividad de añadir la PO o el cribado ecocardiográfico en la actual estrategia de cribado clínico de cardiopatías congénitas.</p> <p>Como objetivo secundario, analizar otras prioridades de investigación que pudieran ser de valor para reducir la incertidumbre respecto a las políticas de screening de los recién nacidos.</p>
Estrategias de cribado analizadas	<p>Se identificaron 3 posibles estrategias de screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Examen clínico sólo: positivo si presencia de cianosis, soplo cardíaco o disminución de pulsos femorales.</li> <li>– PO + examen clínico. PO basada en la medición post-ductal de la SpO<sub>2</sub>. Esta estrategia es positiva si SpO<sub>2</sub> &lt;95% en dos ocasiones consecutivas, con o sin signos clínicos.</li> <li>– Ecocardiograma (realizado por un no-especialista) + examen clínico. Esta estrategia es positiva si se detecta apariencia anómalas en las 4 cámaras o salida, con o sin signos clínicos.</li> </ul>
Diseño del estudio	
Tipo de análisis económico: estudio coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio	<p>Coste-efectividad.</p> <p>Modelo de análisis de decisión.</p>
Modelo	<p>Resultado principal del modelo: los diagnósticos a tiempo de los DCCC, que fueron definidos como aquellos diagnósticos pre-quirúrgicos antes de que se produjera el colapso o fallecimiento. Implica un manejo definitivo y que resulta efectivo para evitar el colapso ántes de la cirugía.</p> <p>Resultado secundario: diagnóstico de los defectos clínicamente significativos.</p>
Perspectiva del estudio de costes	Perspectiva desde el Servicio de Salud de Reino Unido.
Horizonte temporal de cada modelo	

Estudio	Griebsch y cols(78), 2007.
Tasa de descuento	No se aplicó ninguna tasa de descuento dado que el modelo consideró sólo el primer año de vida.
Año al que se convierten los costes	Los costes se ajustaron a los precios de 2000/2001. Los costes se incluyeron en el modelo en libras esterlinas, siendo 1 libra esterlina equivalente a 1.872 \$ o a 1.478 €.
Software con el que se realizó el estudio de costes	Microsoft Excel 2000.
Población	El modelo simuló la secuencia de eventos en 100.000 nacidos vivos.
Ámbito donde se realiza el screening	
Tiempo (horas) en que se realiza el screening	A las 24 h del nacimiento.
Fuentes de información de donde se obtienen los datos de prevalencia de los DCCC, el rendimiento de los tests y del riesgo de colapso cardiovascular.	Revisión sistemática y de un registro poblacional de CC de la Región del Norte de Inglaterra. No se encontraron ensayos clínicos que compararan las estrategias analizadas en este estudio. Para los parámetros para los que no se encontró información, se estimaron las probabilidades a partir de la consulta de 2 o 3 cardiólogos pediátricos.
Parámetros de efectividad y de costes	Para cada estrategia de screening se calculó la tasa de detección global, el número de niños con resultados de screening VP y FP, el VPP y la TFP para las medidas de resultado primarias y secundarias. Para cada estrategia de screening se determinó el ICER y el coste adicional por diagnóstico a tiempo adicional comparado con la estrategia más efectiva.
Tiempos para realizar el screening y diagnóstico  Valor del caso basal.  Probabilidad de distribución: gamma (valores alfa y beta) o uniforme (valores mínimo y máximo).	Duración del examen clínico: 2,0 min. Gamma (12,94; 0,16).  Duración de la PO: 2,0 min. Gamma (12,94; 0,16).  Duración de la eco de screening: 10,0 min. Gamma (12,76; 0,78).  Duración de la eco diagnóstica: 30,0 min. Gamma (12,76; 2,35).

Estudio	Griebsch y cols(78), 2007.
<p>Costes</p> <p>Valor del caso basal.</p> <p>Probabilidad de distribución: gamma (valores alfa y beta) o uniforme (valores mínimo y máximo).</p>	<p><b>Costes de personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– senior: 0,58 £.</li> <li>– radiólogo: 0,65 £.</li> <li>– especialista: 2,01 £.</li> </ul> <p><b>Costes del equipamiento por screening:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– costes de la PO: 48 £. Uniforme (0,31;0,64).</li> <li>– costes del equipo de ecocardiograma: 23,97 £. Uniforme (13,85; 34,09).</li> </ul> <p><b>Costes unitarios del screening:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– De la Exploración clínica: 1,17 £.</li> <li>– De la PO: 2,82 £.</li> <li>– Del ecocardiograma de screening: 31,67 £.</li> </ul> <p><b>Costes asociados al manejo del niño con colapso:</b></p> <p>Del tratamiento de colapso: 3.215 £. Uniforme (1,429; 7,438).</p> <p>Del examen postmortem: 942 £. Uniforme (471; 1,413).</p> <p>Del transporte en ambulancia: 238 £. Uniforme (119; 357).</p>
<p>Análisis de sensibilidad probabilístico</p>	<p>Se realizó para examinar la robustez del análisis del caso basal frente a las asunciones alternativas.</p>

Estudio	Griebsch y cols(78), 2007.
Resultados	
Resultados de rendimiento diagnóstico del screening.	<p>El <b>modelo utilizado predijo</b> 167 casos de DCCC, con riesgo para la vida, de los cuales 121 permanecerían sin ser identificados a las 24 h de edad. Además, el modelo predijo 543 niños con CC clínicamente significativas, de los cuales 425 permanecerían sin ser identificados en las primeras 24 h de vida.</p> <p>El porcentaje más elevado de recién nacidos con <b>resultados positivos</b> en el screening se dio en el cribado ecocardiográfico (5,4%; 4.940 positivos) y el menor, el examen clínico (0,5%; 499 positivos). Para PO fue de 1,3% (1.250 positivos).</p> <p>El examen clínico sólo detectó 34,0 <b>casos a tiempo</b> por 100.000 nacidos, mientras que la PO detectaría 70,6 y la ecografía de screening 71,3.</p> <p>El cribado ecocardiográfico y con PO detectaron (<b>tasa de detección</b>) una proporción similar de niños con DCCC (68,5% y 67,9%, respectivamente), dos veces la proporción detectada por el examen clínico (32,3%).</p> <p>Utilizando como resultados la detección de todas las CC, tanto de las críticas como las clínicamente significativas, la tasa de detección para PO y ecocardiograma sería del 62% y 50%, respectivamente, y para el examen clínico, del 32%.</p> <p>Examen clínico: VP=39, FP=460, FN=73 y VN=92.156.</p> <p>PO: VP=82, FP=1.168, FN=30 y VN=91.448.</p> <p>Ecocardiograma: VP=83, FP=4.857, FN=27 y VN=85.767.</p> <p>El cribado ecocardiográfico está asociado con una alta TFP (5,4%; 4.857 niños), que incluye a 3,644 niños con CC clínicamente no significativas. La TFP fue sustancialmente inferior para el examen clínico (0,5%; 460 niños) y para la PO (1,3%; 1.168 niños). El VPP para DCCC fue de 7,8% para el examen clínico; 6,6% para la PO y 1,7% para ecocardiografía de screening.</p>

Estudio	Griebsch y cols(78), 2007.
Resultados de coste-efectividad	<p>El coste total por 100.000 nacidos vivos (precios 2000/2001) fue de:</p> <p>a) resultado principal (diagnósticos de DCCC a tiempo):</p> <p>Examen clínico: 296.891 £</p> <p>PO + examen clínico: 476.193 £</p> <p>Ecocardiograma de screening: 3.540.388 £</p> <p>ICER para PO: 4.894 £</p> <p>ICER para eco: 4.496.666 £.</p> <p>b) resultado secundario (primario y diagnóstico de las CC clínicamente significativas):</p> <p>examen clínico: 297.626 £.</p> <p>PO: 476.016 £.</p> <p>Ecocardiograma: 3.457.233 £.</p> <p>ICER para PO: 1.489 £.</p> <p>ICER para eco: 36.013 £.</p>
Resultados del AS	<p>Los resultados fueron sensibles a las tasas de detección de ecocardiograma de screening y a la edad en que se realiza el cribado, mientras que fueron robustos en las asunciones sobre tasa de detección antenatal, disponibilidad de diagnóstico ecocardiográfico y cobertura del cribado ecocardiográfico.</p>

Estudio	Griebsch y cols(78), 2007.
AS probabilístico	<p>Se representó mediante las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad, que muestran la probabilidad de que una de las tres opciones de screening sea coste-efectiva comparada con la máxima disposición a pagar que los decisores en salud tengan para un resultado concreto.</p> <p>La probabilidad de que PO sea coste-efectiva es 0,53 si la disposición a pagar para tener un diagnóstico correcto a tiempo de un DCCC es de 5.000 £. La probabilidad se incrementa por encima de 0,90 si la disposición a pagar por parte de los decisores para un diagnóstico de DCCC a tiempo está entre 10.000 £-100.000 £.</p> <p>Para el resultado secundario, la probabilidad de la ecografía de screening está por encima de 0,50 para una disposición a pagar de 50.000 £ por un diagnóstico a tiempo de una CC clínicamente significativa.</p>
Observaciones	<p>Los autores señalaron la escasez de estudios que compararan resultados a largo plazo entre poblaciones cribadas y no cribadas. Otra limitación señalada por los autores es que los parámetros del modelo económico estaban basados, en gran parte, en datos de estudios observacionales y en opiniones de expertos. No fue posible cuantificar las consecuencias de los FP ni los AVACs. No se encontró información sobre la posible influencia de la edad del recién nacido en el momento del screening en el rendimiento de la PO.</p>
Financiación del estudio	Financiado por un proyecto del Programa de ETS del NHS.
Conflictos de interés	Dos de los autores colaboraban con sendos laboratorios, Merck y Lilly.

Estudio	Griebsch y cols(78), 2007.
Conclusiones	<p>Añadir la PO al examen clínico permitiría detectar el doble de recién nacidos con DCCC antes de que se produzca el colapso cardiovascular o el fallecimiento. Esta estrategia parece coste-efectiva, aunque los autores recomiendan realizar más estudios antes de recomendar su inclusión como prueba de screening. Consideran necesario aumentar el número de recién nacidos estudiados, así como realizar un seguimiento de los que hayan sido sometidos al screening para confirmar los resultados negativos. Por otro lado, es importante analizar la posibilidad de los FP y sus consecuencias, especialmente en casos de screening con ecocardiograma, que presenta un coste mucho más elevado.</p> <p>Las estrategias para la detección de DCCC requieren, en opinión de los autores, una aproximación integral de programas de screening prenatal y del recién nacido y unos protocolos posteriores. El diagnóstico prenatal llevaría a la derivación de los posibles casos a centros especializados en los que se aplicaría un tratamiento temprano.</p>

## Anexo IX. Calidad metodológica de los estudios de evaluación económica de la PO

	<b>Pregunta de investigación y objetivos del estudio</b>	<b>Griebsch 2007</b>	<b>Roberts 2012</b>	<b>Peterson 2013</b>	<b>Tobe 2017</b>	<b>Londoño 2019</b>	<b>Narayen 2019</b>
1	¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2	¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos población (edad, sexo, gravedad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	<b>Perspectiva</b>						
3	¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No	No	No	No	No	No
4	¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	NP	NP	NP	NP	NP	NP

	<b>Pregunta de investigación y objetivos del estudio</b>	<b>Griebsch 2007</b>	<b>Roberts 2012</b>	<b>Peterson 2013</b>	<b>Tobe 2017</b>	<b>Londoño 2019</b>	<b>Narayan 2019</b>
	<b>Opciones a comparar</b>						
5	¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí	Sí	En parte	Sí	Sí	Sí
6	¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
	<b>Tipo de evaluación</b>						
7	¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	Sí	En parte	En parte	En parte	Sí	En parte
	<b>Datos de eficacia/ efectividad</b>						
8	¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	Sí	Sí	En parte	En parte	Sí	En parte
9	¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Sí	En parte	En parte	No	Sí	En parte

	<b>Pregunta de investigación y objetivos del estudio</b>	<b>Griebsch 2007</b>	<b>Roberts 2012</b>	<b>Peterson 2013</b>	<b>Tobe 2017</b>	<b>Londoño 2019</b>	<b>Narayan 2019</b>
	<b>Medidas de resultado</b>						
10	¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/ efectividad final)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
11	¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	<b>Utilización de recursos y costes</b>						
12	¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	Sí	En parte	En parte	Sí	Sí
13	¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí	Sí	Sí	En parte	Sí	En parte

	<b>Pregunta de investigación y objetivos del estudio</b>	<b>Griebsch 2007</b>	<b>Roberts 2012</b>	<b>Peterson 2013</b>	<b>Tobe 2017</b>	<b>Londoño 2019</b>	<b>Narayan 2019</b>
	<b>Horizonte temporal de los costes y beneficios</b>						
14	¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
	<b>Modelización</b>						
15	En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	Sí	Sí	En parte	En parte	Sí	No
	<b>Descuentos para coste y beneficios</b>						
16	¿Se descuentan los coste y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	No	No	NP	Sí	No	No
	<b>Variabilidad e incertidumbre</b>						
17	¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

	<b>Pregunta de investigación y objetivos del estudio</b>	<b>Griebsch 2007</b>	<b>Roberts 2012</b>	<b>Peterson 2013</b>	<b>Tobe 2017</b>	<b>Londoño 2019</b>	<b>Narayan 2019</b>
18	¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	Sí	En parte	En parte	Sí	Sí	En parte
	<b>Equidad</b>						
19	En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	<b>Transferibilidad de resultados</b>						
20	¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí	Sí	Sí	En parte	Sí	Sí

	<b>Pregunta de investigación y objetivos del estudio</b>	<b>Griebsch 2007</b>	<b>Roberts 2012</b>	<b>Peterson 2013</b>	<b>Tobe 2017</b>	<b>Londoño 2019</b>	<b>Narayan 2019</b>
	<b>Presentación de resultados</b>						
21	¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	En parte
	<b>Limitaciones del trabajo</b>						
22	¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	<b>Conclusiones</b>						
23	¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	En parte
	<b>Conflicto de interés</b>						
24	¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NP
25	¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Listado de comprobación propuesto por López Bastida y cols(58) aplicado a los estudios incluidos de evaluación económica sobre la PO en el screening de DCCC.							





GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACION



I+D+i



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud Carlos III