

Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia del cribado neonatal sistemático para la detección de citomegalovirus congénito

Safety, efficacy, effectiveness,
and efficiency of systematic
neonatal screening for the
detection of congenital
cytomegalovirus

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA (AQuAS)



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Productos Sanitarios, Red Española de Salud

Salut/Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya



Generalitat
de Catalunya

Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia del cribado neonatal sistemático para la detección de citomegalovirus congénito

Safety, efficacy, effectiveness,
and efficiency of systematic
neonatal screening for the
detection of congenital
cytomegalovirus

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA (AQuAS)



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Prácticas en Sanidad Pública

Salut/

Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya



Generalitat
de Catalunya

Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia del cribado neonatal sistemático para la detección de citomegalovirus congénito / Jessica Ruiz Baena, Ana Alarcón Allen, Marc Pellicer Sarasa, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa María Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2024. —202 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Citomegalovirus 2. Cribado neonatal

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Ruiz-Baena J, Torres-Pagès G. Alarcón A, Pellicer M, Estrada MD, Vivanco-Hidalgo RM. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia del cribado neonatal sistemático para la detección de citomegalovirus congénito. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2024. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

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

Editan:

Ministerio de Sanidad

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

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: 133-25-090-4

DOI: 10.62727/DSalut.AQUAS/13203

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

Información preliminar

Autoría:

Jessica Ruiz Baena. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Guillem Torres Pagès. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Ana Alarcón Allen. BCNatal, Centro de Medicina Materna, Fetal y Neonatal de Barcelona (Hospital Sant Joan de Déu y Hospital Clínic), Universitat de Barcelona, Institut de Recerca Sant Joan de Déu.

Marc Pellicer Sarasa. Servei d'Otorinolaringologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

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

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

Documentación

Roland Pastells-Peiró. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación

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

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

Jessica Ruiz Baena. Coordinación técnica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Roland Pastells-Peiró. Coordinación administrativa. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Declaración de conflictos de interés

Las personas autoras y revisoras externas del informe declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a **Faustino José Núñez Batalla** (Área de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Central de Asturias) y a **Olga Corral Carrillo** (Confederación Española de Familias de Personas Sordas-FIAPAS) por su colaboración y los comentarios aportados en el proceso de revisión externa. También agradece a **Lucia Alonso** por su colaboración en la elaboración del modelo económico, a **Claudia Palma Vasquez** por su colaboración con la selección de estudios, extracción de datos y evaluación de la calidad y riesgo de sesgo y a **Daniel Pérez Troncoso** por su participación en la elaboración de la estructura del modelo de coste-efectividad durante su relación profesional con AQuAS. Finalmente, queremos expresar nuestro agradecimiento a FIAPAS; su colaboración ha sido esencial para identificar a los pacientes que han contribuido en este informe.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) 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 15 de junio de 2022.

Índice

I RESUMEN	13
II ENGLISH ABSTRACT	21
III RESUM EN CATALÀ	29
IV INTRODUCCIÓN	37
IV.1 Descripción del problema de salud	37
IV.1.1 Problema de salud diana	37
IV.1.1.1 Virología	37
IV.1.1.2 Carga de la enfermedad	37
IV.1.1.3 Discapacidad y mortalidad asociada	38
IV.1.1.4 Manifestaciones clínicas	38
IV.1.1.5 Definición de la enfermedad debida a la infección por CMVc	39
IV.1.1.6 Secuelas de la infección por CMVc	40
IV.1.1.7 Marcadores de las secuelas a largo plazo de la infección por CMVc en RN asintomáticos	41
IV.1.2 Manejo actual del problema de salud	41
IV.1.2.1 Enfoque diagnóstico	41
IV.1.2.2 Evaluación posdiagnóstico	42
IV.1.2.3 Opciones terapéuticas	43
IV.1.2.3.1 Prevención primaria de la infección por CMVc	43
IV.1.2.3.2 Prevención secundaria de la infección por CMVc	43
IV.1.2.3.3 Prevención terciaria de la infección por CMVc	43
IV.1.2.3.4 Tratamiento y seguimiento de las secuelas debidas a la infección por CMVc	46

IV.1.3 Población diana	47
IV.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	48
IV.2.1 Características de la tecnología	48
IV.2.2 Requerimientos de la técnica – La prueba inicial de cribado	49
IV.2.3 Utilización	51
IV.2.4 Regulación: licencias y autorizaciones	52
IV.2.5 Financiación de la tecnología	53
V JUSTIFICACIÓN	55
VI OBJETIVOS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	57
VI.1 Objetivos	57
VI.1.1 Objetivo general	57
VI.1.2 Objetivos específicos	57
VI.2 Preguntas de investigación	57
VII METODOLOGÍA	59
VII.1 Metodología de la revisión sistemática	59
VII.1.1 Criterios de selección de los estudios	59
VII.1.2 Extracción de datos	64
VII.1.3 Evaluación de la calidad	64
VII.1.4 Evaluación de la aplicabilidad	65
VII.1.5 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	65
VII.1.6 Síntesis de los datos	66
VII.1.7 Estudios en curso	66
VII.2 Metodología de la revisión de alcance	67
VII.2.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	67
VII.2.2 Criterios de selección de los estudios	67
VII.2.3 Síntesis de los datos	68
VII.3 Metodología de la evaluación económica	68
VII.3.1 Diseño del estudio	68
VII.3.2 Estructura del modelo	70
VII.3.2.1 Árbol de decisión	70

VII.3.2.2 Modelo de Markov	76
VII.3.2.2.1 Estados de salud	76
VII.3.2.2.2 Efectividad del tratamiento	78
VII.3.2.2.3 Probabilidades anuales de transición entre estados de salud	79
VII.3.2.2.4 Utilidades	82
VII.3.2.2.5 Costes	86
VII.3.3 Análisis del impacto presupuestario	88
VII.4 Participación de grupos de interés	89
VII.4.1 Participación de los pacientes	89
VII.4.2 Participación de los profesionales sanitarios	89
VII.4.3 Participación de la industria	90
VII.4.4 Revisión externa	90
 VIII RESULTADOS	 91
VIII.1 La prueba de cribado: PCR en tiempo real (PCRq) en muestra de sangre de talón o saliva.	91
VIII.1.1 Rendimiento de la prueba de cribado	91
VIII.1.1.1 Selección de estudios	91
VIII.1.1.2 Descripción de los estudios	93
VIII.1.1.3 Resultados	93
VIII.1.1.4 Calidad de los estudios	94
VIII.1.2 Eficiencia	95
VIII.1.2.1 Selección de estudios	95
VIII.2 El tratamiento antiviral de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación diagnóstica de CMVc	97
VIII.2.1 Selección de estudios	97
VIII.2.2 Descripción de los estudios	99
VIII.2.3 Resultados	99
VIII.2.4 Riesgo de sesgo	100
VIII.3 El programa de cribado: cribado neonatal sistemático de CMVc con PCR en muestras de sangre de talón o saliva.	101
VIII.3.1 Seguridad, eficacia y efectividad, aspectos organizativos, éticos, sociales y legales	101
VIII.3.1.1 Selección de estudios	101
VIII.3.1.2 Resultados	103
VIII.3.1.2.1 Seguridad	103
VIII.3.1.2.2 Eficacia y efectividad	103
VIII.3.1.2.3 Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales	103

VIII.3.2 Evaluación económica	113
VIII.3.2.1 Análisis coste-efectividad	113
VIII.3.2.1.1 Resultados	113
VIII.3.2.1.2 Análisis de sensibilidad	116
VIII.3.2.2 Análisis del impacto presupuestario	121
VIII.3.2.2.1 Resultados	121
VIII.3.2.2.2 Análisis de sensibilidad	123
VIII.4 Estudios en marcha	126
 IX CRITERIOS PARA LA TOMA DE DECISIONES ESTRATÉGICAS RESPECTO A LOS PROGRAMAS DE CRIBADO POBLACIONAL	 127
 X DISCUSIÓN	 137
X.1 Cuestiones metodológicas	137
X.2 Aspectos relativos a la prueba inicial de cribado	138
X.3 Aspectos relativos al tratamiento	140
X.4 Aspectos relativos al programa de cribado	142
 XI CONCLUSIONES	 151
 XII RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA	 153
 XIII REFERENCIAS	 155
 XIV ANEXOS	 165
XIV.1 Estrategias de búsqueda bibliográfica	165
XIV.2 Listado de estudios excluidos a texto completo	185
XIV.2.1 Rendimiento de la PCRq en saliva o sangre de talón en el cribado neonatal del CMVc	185
XIV.2.2 Eficiencia de la PCR en el cribado neonatal del CMVc	187
XIV.2.3 Tratamiento antiviral en asintomáticos para la infección por CMVc en RN	188

XIV.2.4 Programa de cribado neonatal sistemático de la infección por CMVc	189
XIV.3 Tablas de extracción de los estudios incluidos	192
XIV.4 Tablas para la evaluación de la calidad de los estudios	195
XIV.5 Tablas de la evaluación económica	199

Siglas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AN	Afectación neurológica
AUC	Área bajo la curva
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CC. AA.	Comunidades autónomas
CMV	Citomegalovirus
CMVc	Citomegalovirus congénito
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
dBHL	Decibelios
DBS	<i>Dried blood spots</i> , por sus siglas en inglés, puntos de sangre secos
DOR	<i>Diagnostic Odds Ratio</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
GPC	Guías de práctica clínica
HNS	Hipoacusia neurosensorial
Hz	Hercios
IC	Intervalo de confianza
MA	Metanálisis
NECA	Ensayos no aleatorizados
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , por sus siglas en inglés, reacción en cadena de la polimerasa.
PCRq	<i>Quantitative polymerase-chain reaction</i> , por sus siglas en inglés PCR cuantitativa o en tiempo real
RCUI	Ratio de coste-utilidad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RN	Recién nacido
RS	Revisión sistemática
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
UK NSC	<i>United Kingdom National Screening Committee</i> , por sus siglas en inglés, Comité Nacional de Cribado del Reino Unido.
UNHS	<i>Universal newborn hearing screening</i> , por sus siglas en inglés, cribado sistemático de hipoacusia

I. Resumen

Introducción:

El citomegalovirus (CMV) es la principal causa de infección congénita en todo el mundo y afecta entre el 0,2 % y el 2,4 % de los recién nacidos (RN). La incidencia de la infección por CMV congénita (CMVc) al nacer varía de un país a otro, ya que se correlaciona con la seroprevalencia materna. En España, donde la seroprevalencia materna es del 57 %, la prevalencia de CMVc es del 0,47 % (equivalente a 5 casos por cada 1.000 RN). En RN, la infección por CMVc puede tener consecuencias graves, llegando a causar la muerte o discapacidades permanentes. La tasa de mortalidad de los RN con CMVc oscila entre el 4 y el 8 % durante el primer año de vida, aunque puede aumentar hasta el 30 % en bebés prematuros o inmunodeprimidos. Las manifestaciones clínicas debidas a la infección por CMVc son variables e inespecíficas y solamente alrededor del 10 % de los RN infectados con CMVc presenta síntomas al nacer. A lo largo de la evolución natural de la enfermedad, se estima que entre el 17 % y el 19 % de todos los RN con CMVc experimentarán secuelas a largo plazo. Estas secuelas son más frecuentes en RN con CMVc sintomático que en RN asintomáticos. La hipoacusia neurosensorial (HNS) es la secuela más común, seguida de discapacidades del desarrollo, coriorretinitis, parálisis cerebral y problemas dentales. La pérdida auditiva de aparición tardía, progresiva y fluctuante, bien sea unilateral o bilateral, es común en la infección por CMVc. El diagnóstico en laboratorio de la infección por CMVc se logra mediante cultivo viral del CMV, mediante la detección del ADN viral por PCR (*Polymerase Chain Reaction*, por sus siglas en inglés) o mediante otras técnicas de detección molecular. Para poder diagnosticar una infección por CMVc las muestras deben recolectarse antes de las primeras tres semanas de vida. Pasado este tiempo no es posible diferenciar si la infección es congénita o posnatal. La prevención primaria del CMVc implica promoción de la salud, educación y modificación de comportamientos para disminuir la exposición al CMV durante el embarazo. La prevención secundaria del CMVc se centra en la detección temprana y el diagnóstico de la infección por CMV en la madre que permita administrar un tratamiento que ayude a prevenir la transmisión vertical al feto. La prevención y el cuidado terciarios del CMVc se centran en el manejo de la enfermedad para ralentizar o detener su progresión, lo que puede implicar la administración de medicación antiviral al RN. Actualmente, se dispone de 2 fármacos para el tratamiento del CMVc: ganciclovir por vía intravenosa y su profármaco valganciclovir por vía

oral. Con el objetivo de mejorar los resultados auditivos y el desarrollo neurológico, las guías y consensos internacionales recomiendan iniciar el tratamiento antiviral (ganciclovir o valganciclovir) lo antes posible y antes de las primeras 4 semanas de vida en los RN con CMVc sintomático moderado-grave, tengan o no tengan afectación del sistema nervioso central. El cribado dirigido de CMVc implica realizar una prueba diagnóstica de CMVc en los RN solo después de no pasar el cribado neonatal de hipoacusia (UNHS, por sus siglas en inglés, *universal newborn hearing screening*) realizadas mediante respuesta auditiva del tronco cerebral automatizada o emisiones otoacústicas, pruebas que se realizan de forma única o combinada en el cribado sistemático neonatal de la hipoacusia en el SNS español. Esta estrategia de cribado permite la identificación de casos de HNS relacionados con el CMVc. En contraposición al cribado dirigido, el cribado neonatal sistemático o poblacional de CMVc consiste en llevar a cabo pruebas a todos los RN. Tiene como objetivo prevenir la discapacidad a largo plazo a través de la detección y el tratamiento tempranos de la infección por CMVc. La PCR realizada con muestra de orina es el gold estándar para la detección de CMV debido a su validez diagnóstica (sensibilidad: 100 % y especificidad: 99 %). Sin embargo, se han descrito dificultades en la implementación del muestreo de orina como estrategia de cribado sistemático de CMVc en los RN, por lo que se han propuesto alternativas para realizar esta PCR en muestras de saliva o gotas de sangre seca obtenidas por punción del talón mediante una lanceta (*DBS, Dried blood spots*, por sus siglas en inglés). El objetivo de este informe fue determinar la seguridad, la eficacia, la efectividad y el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático de CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva; así como los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración para su implementación. También se evaluó el rendimiento de la PCR en muestras de saliva y DBS para la detección de CMVc como prueba de cribado sistemático en todos los RN y la seguridad, eficacia y efectividad de los tratamientos antivirales en los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación diagnóstica de CMVc.

Material y métodos:

Para dar respuesta a los objetivos de este informe, se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones panorámicas y estudios primarios en función del tipo de pregunta de investigación planteada. Se diseñaron 4 estrategias de búsqueda independientes para responder a las preguntas incluidas en este informe. En todos los casos, se diseñó la estrategia en Medline (OVID) utilizando los términos MeSH y el lenguaje natural. Esta estrategia fue adaptada a las demás bases de datos teniendo en cuenta sus propias características, adaptando el lenguaje controlado y su sintaxis.

Las búsquedas definitivas se realizaron en: Medline (OVID), Embase, *Cochrane Library*, Scopus, *Web of Science*, Epistemonikos y *HTA Database*. Se aplicaron criterios de selección específicos para cada pregunta de investigación planteada. El proceso de selección fue realizado mediante la plataforma Covidence por un único autor después de haber obtenido un grado de acuerdo ≥ 90 % con un segundo autor en una prueba piloto del 20 % de los artículos identificados a título y resumen en el proceso de selección a título y resumen. La selección a texto completo se realizó por un único autor y un segundo autor del informe realizó una revisión. La extracción de datos se realizó mediante la aplicación disponible en la plataforma de *Fichas de Lectura Crítica 3.0* (FLC). Cuando la pregunta de investigación fue contestada mediante RS, la evaluación de la calidad o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó mediante QUADAS-2, RoB 2, ROBINS I y las FLC según el diseño del estudio por un autor y revisada por un segundo autor. En las RS ejecutadas, se llevó a cabo un análisis descriptivo con síntesis narrativa de las características de los estudios, de los métodos utilizados y de sus resultados. La información se sintetizó para cada desenlace de interés analizado según la pregunta de investigación a responder en formato tabulado. No fue posible combinar los resultados mediante técnicas de metanálisis estandarizadas debido a la falta de estudios que permitieran agregar resultados. Para la identificación de los estudios en curso, se ejecutaron tres búsquedas independientes según las preguntas incluidas en este informe en las páginas de registros de ensayos clínicos: Clinicaltrials.gov; ICTRP database (*International Clinical Trials Registry Platform*) y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) con los filtros para CT.gov e ICTRP. Para determinar la eficiencia de un programa de cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc mediante PCR en saliva en comparación con el cribado neonatal dirigido de CMVc después de no superar el cribado de UNHS y con la detección de CMVc por signos y síntomas clínicos, se llevó a cabo un análisis de coste-utilidad mediante un árbol de decisión y un modelo de Markov. Se calculó la ratio de coste-utilidad incremental (RCUI) a partir de los costes y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) para las tres estrategias. Se analizó también el impacto presupuestario de la implementación del cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc en el SNS español.

Resultados:

Rendimiento de la PCR cualitativa (PCRq) en muestras de saliva o DBS como prueba inicial de cribado:

Tras la RS realizada, solamente se encontró un estudio (**Dollard et al. 2021** (1)) sobre el rendimiento de la PCRq, en muestras de DBS en comparación con la PCRq en saliva para su uso como prueba de cribado sistemático en RN. Este estudio contesta de forma parcial a la pregunta de investigación, puesto que el estándar de referencia fue la PCRq y solo se recogieron pruebas confirmatorias de CMVc en orina de los bebés que tenían un resultado de detección de CMVc positivo en saliva o en DBS. La sensibilidad de la PCRq en saliva (92,9 %) fue superior a la sensibilidad de la PCRq en DBS (73,2 % - 76,8 %). La especificidad de ambas pruebas fue similar (99,9 % para saliva y 100 % para DBS). El estudio presenta riesgo de sesgo alto debido a la interpretación del estándar de referencia conociendo los resultados de la prueba índice, a que las muestras (saliva, DBS y orina) se recolectaron en diferentes momentos y a que no todos los individuos se sometieron a la misma prueba de referencia.

Tratamiento antiviral en asintomáticos y paucisintomáticos:

La RS realizada halló un estudio: **Lackner et al. 2009** (2). Respecto a la eficacia del ganciclovir, las diferencias observadas en la incidencia de HNS a los 7,1 años entre los niños tratados (0 %) y los no tratados (11,1 %) no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,18$). Todos los niños del estudio mantuvieron parámetros normales de habla y desarrollo durante el seguimiento (riesgo de sesgo poco claro) (2). En cuanto a la seguridad, en el estudio de **Lackner et al. 2009** (2) se produjo una neutropenia moderada en dos de los 12 (16,6 %) niños tratados con ganciclovir (riesgo de sesgo poco claro). Un estudio de fase II de valganciclovir oral en bebés con infección por CMVc asintomáticos (NCT03301415) se finalizó prematuramente por problemas de seguridad.

Programa de cribado neonatal sistemático de CMVc:

Seguridad, eficacia / efectividad:

La RS no localizó ningún estudio sobre la seguridad, la eficacia y la efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc mediante la realización de PCRq en

muestras de sangre de talón o saliva en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español y que incluye: 1) no realizar ningún cribado, es decir detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad y 2) realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de HNS realizado con pruebas auditivas.

Coste-efectividad:

El cribado sistemático detecta la mayor cantidad de casos al nacer (1.547), comparado con el cribado dirigido (112) y la detección por signos y síntomas clínicos (49). A los 18 años, las tres estrategias tienen un número similar de individuos sanos (entre 327.249 y 327.242). En cuanto al tratamiento antiviral administrado durante el primer año, el cribado sistemático y el dirigido muestran cifras mayores (231 y 103, respectivamente) en comparación con la detección por signos y síntomas clínicos (49). Asimismo, el cribado sistemático sigue a 1.542 casos en la aparición temprana de HNS, mientras que el dirigido sigue a 111 y la detección por signos y síntomas clínicos solo a 49. El cribado dirigido, en comparación con la detección por signos y síntomas clínicos, presenta un coste incremental de 210.862,49 € y una ganancia de 30,50 AVAC. La RCUI se sitúa en 6.912,46 €/AVAC, lo cual está por debajo del umbral de coste-efectividad comúnmente utilizado en España, que es de 25.000 €/AVAC (3). Por lo tanto, el cribado dirigido se considera una alternativa coste-efectiva respecto a la detección por signos y síntomas clínicos. En contraste, el cribado sistemático implica un coste adicional de 7.634.241,10 € respecto a la detección por signos y síntomas clínicos, aunque genera 229,77 AVAC adicionales. Sin embargo, la RCUI en esta comparación asciende a 33.225,67 €/AVAC, superando así el umbral de coste-efectividad utilizado en España, lo que pone en duda su eficiencia económica. Asimismo, al comparar el cribado sistemático con el cribado dirigido, el primero implica un coste adicional de 7.423.378,61 € y genera 199,26 AVAC más. Esto sitúa la RCUI en 37.253,87 €/AVAC, nuevamente por encima del umbral de coste-efectividad, lo que sugiere que, aunque el cribado sistemático ofrece mayores beneficios en términos de AVAC, lo hace a un coste que puede no ser justificable desde un punto de vista económico. El principal parámetro que afecta al resultado de la RCUI es el coste de la PCR en saliva. Así, con el valor del límite inferior del intervalo de confianza del precio de la PCR en saliva, la RCUI se situaría por debajo del umbral de coste-efectividad en España para el cribado sistemático, tanto en comparación con el cribado dirigido como con la detección por signos y síntomas clínicos. El análisis de sensibilidad probabilístico refuerza los resultados del coste-utilidad, pues el cribado sistemático en comparación con el dirigido solo muestra un 14,6 % de resultados de las simulaciones de Montecarlo por debajo del umbral de 25.000 €/AVAC. El cribado

sistemático en comparación con la detección por signos y síntomas clínicos es coste-efectivo en un 66,1 % de las simulaciones. El cribado sistemático es la alternativa más costosa, con un impacto presupuestario de 6.451.808,06 € y 7.123.134,11 € en el primer y el segundo año, respectivamente.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales:

La revisión panorámica realizada para este informe localizó 8 estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales a tener en consideración para la posible implementación de un programa de cribado neonatal sistemático de infección por CMVc mediante la realización de PCRq en muestras de sangre de talón o saliva: **Cannon et al. 2021** (4), **Letamendia-Richard et al. 2021** (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7), **Dinn et al. 2011** (8), **Diener et al. 2019** (9), **Tastad et al. 2019** (10), **Yassine et al. 2022** (11). Con respecto a los elementos organizativos, el cribado neonatal sistemático de CMVc es factible y bien aceptado por los profesionales sanitarios, utilizando PCRq en muestras de saliva y confirmación en muestras de orina. La recolección de muestras de saliva se realiza antes de la primera alimentación o en los primeros días de vida, en cuyo caso debe realizarse al menos treinta minutos después de la alimentación, con un hisopo en la mejilla interna y procesamiento en laboratorio dentro de las 24 horas. Los casos positivos se confirman con PCRq en orina y se evalúan con exámenes completos, incluyendo análisis de sangre, ecografía craneal y evaluación auditiva. El tratamiento antiviral se administra según protocolo y condiciones de uso de cada centro y el seguimiento incluye evaluaciones auditivas cada 3 meses y seguimiento neurológico a los 6, 12 y 24 meses (5-7). Con relación a los aspectos éticos, los estudios destacaron elementos sobre la aceptabilidad por parte de la población diana y las consecuencias del posible sobrediagnóstico y sobretratamiento. Siempre que se ofrezca educación, apoyo y seguimiento adecuados, el apoyo a los programas de cribado de CMVc es elevado entre la familia, con independencia de la sintomatología o del desarrollo o no de secuelas tardías en sus hijos/as. La aceptabilidad de la familia a participar en un programa de cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc es muy alta (99 %). La familia de los/las niños/as que dieron positivo en el cribado vieron un beneficio neto en el cribado a pesar de las posibles consecuencias psicosociales negativas del mismo (4-7). Con respecto a los aspectos sociales del programa de cribado encontramos elementos relacionados con la perspectiva del paciente, aspectos de comunicación y de grupos sociales. Las mujeres muestran apoyo e interés en el cribado de CMVc una vez informadas sobre él. Sin embargo, existe un bajo conocimiento sobre la transmisión y síntomas del CMVc, y se subestima su prevalencia y gravedad entre los cuidadores. Un mayor conocimiento sobre CMVc está asociado con un mayor apoyo al cribado, y las mujeres con embarazos previos pueden tener comportamientos de

mayor riesgo de transmisión (8-10). El estudio de **Yassine et al. 2022** (11) realizado en los EE. UU. abordó los conflictos legales en torno al CMVc, destacando la autonomía del paciente y la igualdad en la atención sanitaria. Los autores concluyeron que la legislación podría incluir leyes para aumentar la concienciación y educación sobre el CMVc, así como requerir pruebas y reportes de CMVc en RN. Estas medidas podrían impactar en los resultados de salud asociados a la identificación de la infección por CMVc. Además, sugieren que la legislación podría garantizar la igualdad de acceso al cribado de CMVc, abordando aspectos relacionados con la provisión de servicios.

Conclusiones:

LA PCRq realizada con muestras de saliva podría ser una prueba simple, segura, precisa y validada para ser utilizada como prueba inicial de cribado de la infección por CMVc. La PCRq realizada en muestras de DBS, a pesar de su alta especificidad, no tiene suficiente sensibilidad para ser considerada una prueba de cribado. La estrategia de detección actual del CMVc requiere de la realización de la PCRq en saliva y de la confirmación de los positivos mediante PCRq en orina. La evidencia actual sobre la eficacia, efectividad y seguridad de los tratamientos antivirales en los pacientes asintomáticos con infección por CMVc para prevenir el deterioro de la audición en la primera infancia es muy limitada y actualmente no se favorece el balance beneficio-riesgo de tratar a estos pacientes en la fase presintomática. Se desconoce el efecto de los tratamientos antivirales en los pacientes paucisintomáticos. Actualmente, no hay evidencia sobre los beneficios y riesgos del cribado neonatal sistemático para el CMVc en comparación con no realizar cribado o con el cribado dirigido de CMVc después de que el cribado UNHS haya resultado alterado. Sobre aspectos éticos, la evidencia describe que, aunque el cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc puede causar estrés y ansiedad inicialmente a las familias, tienden a disminuir con el tiempo, especialmente cuando se proporciona información médica adecuada. Sobre aspectos organizativos, se considera que el cribado neonatal sistemático de la infección por CMVc realizado con PCRq en saliva es factible y bien aceptado por los profesionales sanitarios. La recogida de hisopos orales en RN requeriría un cambio de práctica si se agregara como prueba de cribado para todos los nacimientos. Sobre la aceptabilidad, se ha descrito un fuerte apoyo entre las familias hacia el cribado neonatal sistemático de CMVc. Los progenitores valoran el cribado de CMVc por su capacidad para proporcionar conocimiento, vigilancia y apoyo, y consideran que ofrece un beneficio neto a pesar de la angustia inicial. Es necesario aumentar la concienciación y la educación sobre la infección por CMV, y garantizar la igualdad de acceso al cribado. El cribado neonatal sistemático de CMVc en comparación con el cribado dirigido de CMVc

realizado después de un resultado alterado en las pruebas de UNHS y con la detección de CMVc por signos y síntomas clínicos, está por encima del umbral de coste-efectivo establecido para el SNS español (RCUI = 25.000 €/AVAC) y supondría un coste adicional para el SNS español de 6.451.808,06 € y 7.123.134,11 € en el primer y el segundo año, respectivamente. Sin embargo, el cribado dirigido de CMVc realizado después de no superar el UNHS es una elección coste-efectiva respecto a la detección de CMVc por signos y síntomas clínicos. El cribado neonatal sistemático de CMVc, en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español, solamente cumple con diez de los dieciocho criterios que le son aplicables, exigidos por el *Documento marco sobre cribado poblacional* (12) desarrollado por el Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública.

II. English abstract

Introduction:

Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of congenital infection worldwide, affecting between 0.2 % and 2.4 % of newborns (NBs). The incidence of congenital CMV infection (cCMV) at birth varies from country to country, as it correlates with maternal seroprevalence. In Spain, where the maternal seroprevalence is 57 %, the prevalence of cCMV is 0.47 % (equivalent to 5 cases per 1,000 NBs). In NBs, cCMV infection can have serious consequences, including death or permanent disability. The mortality rate in NBs with cCMV is between 4 % and 8 % in the first year of life, although it can rise to 30 % in premature or immunocompromised infants. The clinical manifestations of cCMV infection are variable and non-specific and only about 10 % of cCMV-infected NBs show symptoms at birth. During the natural course of the disease, it is estimated that between 17 % and 19 % of all NBs with cCMV will develop long-term sequelae. These sequelae are more frequent in NBs with symptomatic cCMV than in asymptomatic NBs. Sensorineural hearing loss (SNHL) is the most common sequela, followed by developmental delay, chorioretinitis, cerebral palsy and dental problems. Late onset, progressive and fluctuating hearing loss, whether unilateral or bilateral, is common in cCMV infection. Laboratory diagnosis of cCMV infection is made by viral culture of CMV, detection of viral DNA by PCR (polymerase chain reaction) or other molecular detection techniques. To diagnose a cCMV infection, samples must be taken before the first three weeks of life. After this time, it is not possible to differentiate between congenital and postnatal infection. Primary prevention of cCMV involves health promotion, education and behaviour modification to reduce exposure to CMV during pregnancy. Secondary prevention of cCMV focuses on early detection and diagnosis of CMV infection in the mother so that treatment can be administered to prevent vertical transmission to the fetus. Tertiary prevention and treatment of cCMV focuses on managing the disease to slow or stop its progression, which may involve administering antiviral drugs to the newborn. Two drugs are currently available to treat cCMV: intravenous ganciclovir and its prodrug valganciclovir, which is taken orally. To improve hearing outcomes and neurological development, international guidelines and consensus documents recommend that antiviral treatment (ganciclovir or valganciclovir) be started as soon as possible and before the first 4 weeks of life in NBs with moderate-to-severe symptomatic cCMV, whether or not they have central nervous system involvement. Targeted cCMV screening

involves performing a cCMV diagnostic test in NBs only after they have failed the universal newborn hearing screening (UNHS) using automated brainstem response or otoacoustic emissions, tests that are performed individually or in combination in the systematic newborn hearing screening in the Spanish NHS. This screening strategy allows the identification of cCMV-associated SNHL cases. In contrast to targeted screening, systematic or population neonatal cCMV screening consists of testing all newborns. It aims to prevent long-term disability through early detection and treatment of cCMV infection. PCR performed on a urine sample is the gold standard for the detection of CMV due to its diagnostic validity (sensitivity: 100 % and specificity: 99 %). However, difficulties have been reported with the implementation of urine sampling as a strategy for the systematic screening for cCMV in NBs, and alternatives have been proposed for performing this PCR on saliva samples or dried blood spots (DBS) obtained by lancing the heel. The objective of this report was to determine the safety, efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of a programme of systematic neonatal screening for cCMV by performing PCR on heel blood or saliva samples, as well as the organisational, ethical, social and legal aspects that need to be considered for its implementation. The performance of PCR in saliva and DBS samples for the detection of cCMV as a routine screening test in all NBs was also evaluated, as well as the safety, efficacy and effectiveness of antiviral treatment in asymptomatic and paucisymptomatic children with a confirmed diagnosis of cCMV.

Materials and methods:

To address to the objectives of this report, systematic literature reviews, panoramic reviews and primary studies were conducted according to the type of research question posed. Four independent search strategies were designed to answer the questions included in this report. In all cases, the strategy was designed in Medline (OVID) using MeSH terms and natural language. This strategy was adapted to the other databases taking into account their own characteristics, by adjusting the controlled language and its syntax. The final searches were performed in: Medline (OVID), Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Epistemonikos and HTA Database. Specific selection criteria were applied for each research question. The selection process was performed by a single author using the Covidence platform, after achieving a ≥ 90 % degree of agreement with a second author in a pilot test of 20 % of the articles identified by title and abstract in the title and abstract selection process. A single author performed full-text selection, and a second author of the report performed a review. Data were extracted using the application available on the Critical Reading Sheets 3.0 (CRS) platform. When the research question was answered by

SR, the quality or risk of bias of the included studies was assessed by one author using QUADAS-2, RoB 2, ROBINS I and the CRS according to the study design and reviewed by a second author. A descriptive analysis with a narrative synthesis of the characteristics of the studies, the methods used and their results was carried out in the SRs. The information was synthesised in tabular form for each outcome of interest analysed according to the research question to be answered. It was not possible to combine the results using standardised meta-analysis techniques because of the lack of studies that would allow the results to be aggregated. To identify ongoing studies, three independent searches of the clinical trials registry sites were carried out using the questions included in this report: Clinicaltrials.gov; the ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) database; and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) using the CT.gov and ICTRP filters. To determine the efficiency of a programme of systematic neonatal screening for cCMV infection by saliva PCR compared with targeted neonatal screening for cCMV after UNHS failure and detection of cCMV by signs and symptoms, a cost-utility analysis was performed using a decision tree and a Markov model. The incremental cost-utility ratio (ICUR) was calculated based on the costs and quality-adjusted life years (QALYs) for the three strategies. The budgetary impact of implementing systematic neonatal screening for cCMV infection in the Spanish NHS was also analysed.

Results:

Performance of qualitative PCR (qPCR) in saliva or DBS samples as an initial screening test:

After the SR was conducted, only one study (**Dollard et al. 2021** (1)) was found on the performance of qPCR in DBS samples compared to qPCR in saliva for use as a routine screening test in NBs. This study partially answers the research question because the reference standard was qPCR and only confirmatory evidence of cCMV in urine was collected from infants who had a positive cCMV detection result in saliva or DBS. The sensitivity of qPCR in saliva (92.9 %) was higher than the sensitivity of qPCR in DBS (73.2 %-76.8 %). The specificity of both tests was similar (99.9 % for saliva and 100 for DBS). The study has a high risk of bias due to the interpretation of the reference standard knowing the results of the index test, to the fact that the samples (saliva, DBS and urine) were collected at different times and to the fact that not all individuals underwent the same reference test.

Antiviral treatment in asymptomatic and paucisymptomatic cases:

The SR identified a single study: **Lackner et al. 2009** (2). Regarding the efficacy of ganciclovir, the observed differences in the incidence of HNS at 7.1 years between treated (0 and untreated (11.1 %) children were not statistically significant ($p = 0.18$). All children in the study maintained normal speech and developmental parameters during follow-up (risk of bias unclear) (2). With regard to safety, in the study by **Lackner et al. 2009** (2) reported that moderate neutropenia occurred in two of the 12 (16.6 %) children treated with ganciclovir (risk of bias unclear). A phase II study of oral valganciclovir in infants with asymptomatic cCMV infection (NCT03301415) was terminated prematurely due to safety concerns.

Routine neonatal screening programme for cCMV:

Safety, efficacy / effectiveness:

The SR did not identify any studies on the safety, efficacy and effectiveness of a systematic neonatal screening programme for the detection of cCMV infection by qPCR in heel blood or saliva samples compared with the non-systematic detection of cCMV infection carried out in the usual clinical practice of the Spanish NHS, which includes: 1) no screening, detection of cCMV through signs and symptoms compatible with the disease and 2) targeted screening for cCMV after failure of neonatal hearing screening.

o Cost-effectiveness: Routine screening detects the highest number of cases at birth (1,547), compared with targeted screening (112) and detection by clinical signs and symptoms (49). At 18 years of age, the three strategies have a similar number of healthy individuals (between 327,249 and 327,242). With regard to antiviral treatment during the first year, systematic and targeted screening show higher numbers (231 and 103, respectively) than detection by clinical signs and symptoms (49). Similarly, systematic screening followed up 1,542 cases of early onset HNS, while targeted screening followed up 111 and detection by clinical signs and symptoms only 49. Targeted screening has an incremental cost of 210,862.49 € and a gain of 30.50 QALYs compared with detection by clinical signs and symptoms. The ICUR is 6,912.46 €/QALY, which is below the cost-effectiveness threshold commonly used in Spain, which is 25,000 €/QALY (3). Therefore, targeted screening is considered a cost-effective alternative to detection by clinical signs and symptoms. In contrast, systematic screening is associated with an additional cost of 7,634,241.10 € compared with detection by clinical signs and symptoms, although it generates 229.77 additional QALYs. However, the ICUR in this comparison rises to 33,225.67 €/QALY, exceeding the cost-effectiveness threshold used in Spain, which casts doubt on its cost-effectiveness.

Similarly, when comparing systematic screening with targeted screening, the former implies an additional cost of 7,423,378.61 € and generates 199.26 more QALYs. This places the ICUR at 37,253.87 €/QALY, again above the cost-effectiveness threshold, suggesting that, although systematic screening provides greater benefits in terms of QALYs, it does so at a cost that may not be economically justified. The main parameter influencing the ICUR is the cost of saliva PCR. Therefore, with the value of the lower limit of the confidence interval of the price of saliva PCR, the ICUR would be below the cost-effectiveness threshold for systematic screening in Spain, both compared to targeted screening and to detection by clinical signs and symptoms. Probabilistic sensitivity analysis further validates the cost-utility results, as systematic screening compared to targeted screening only shows 14.6 % of Monte Carlo simulation results below the threshold of 25,000 €/QALY. Systematic screening compared to detection by clinical signs and symptoms is cost-effective in 66.1% of simulations. Systematic screening is the most expensive alternative with a budgetary impact of 6,451,808.06 € in the first year and 7,123,134.11 € in the second year.

Organisational, ethical, social and/or legal aspects:

The panoramic review performed for this report identified 8 studies on organisational, ethical, social and/or legal aspects to be considered for the possible implementation of a programme of systematic neonatal screening for cCMV infection by performing qPCR on heel blood or saliva samples: **Cannon et al. 2021** (4), **Letamendia-Richard et al. 2021** (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7), **Dinn et al. 2011** (8), **Diener et al. 2019** (9), **Tastad et al. 2019** (10), **Yassine et al. 2022** (11). With regard to organisational elements, systematic neonatal screening for cCMV using qPCR in saliva samples and confirmation in urine samples is feasible and well accepted by healthcare providers. Saliva samples are collected before the first feed or in the first days of life, in which case they should be taken at least thirty minutes after feeding, with a swab from the inside of the cheek and laboratory processing within 24 hours. Positive cases are confirmed by qPCR in the urine and evaluated with a complete examination including blood tests, cranial ultrasound and hearing assessment. Antiviral treatment is administered according to each centre's protocol and conditions of use, and follow-up includes hearing assessment every 3 months and neurological follow-up at 6, 12 and 24 months (5-7). With regard to ethical aspects, the studies highlighted elements of acceptability to the target population and the consequences of potential overdiagnosis and overtreatment. Provided that adequate education, support and follow-up are offered, support for cCMV screening programmes is high among families, regardless of the presence or absence of symptoms or late sequelae in their children. Families' acceptance of participating in a systematic neonatal screening programme for cCMV

infection is very high (99 %). Families of children with a positive screening result saw a net benefit from screening despite the possible negative psychosocial consequences (4-7). With regard to the social aspects of the screening programme, we find elements related to the patient's perspective, aspects of communication and social groups. Women show support and interest in cCMV screening once they have been informed about it. However, knowledge of cCMV transmission and symptoms is low, and the prevalence and severity of cCMV is underestimated by caregivers. Greater knowledge of cCMV is associated with greater support for screening, and women with previous pregnancies may engage in behaviours that increase the risk of transmission (8-10). The study by **Yassine et al. 2022** (11) in the USA addressed the legal conflicts surrounding cCMV, emphasising patient autonomy and equity in health care. The authors concluded that legislation could include laws to increase awareness and education about cCMV, as well as to require testing and reporting of cCMV in newborns. These measures could affect the health outcomes associated with the detection of cCMV infection. In addition, they suggest that legislation could ensure equitable access to cCMV screening, and address issues related to the provision of services.

Conclusions:

qPCR performed on saliva samples could be a simple, safe, accurate and validated test to be used as an initial screening test for cCMV infection. qPCR performed on DBS samples, despite its high specificity, does not have sufficient sensitivity to be considered as a screening test. The current strategy for cCMV detection requires qPCR on saliva and confirmation of positive results by qPCR on urine. Current evidence on the efficacy, effectiveness and safety of antiviral treatment in asymptomatic patients with cCMV infection to prevent hearing impairment in early childhood is very limited and the risk-benefit balance of treating these patients in the pre-symptomatic phase is currently not favourable. The effect of antiviral treatment in paucisymptomatic patients is unknown. There is currently no evidence on the benefits and risks of routine neonatal screening for cCMV compared with no screening or to targeted cCMV screening after an abnormal UNHS. On ethical aspects, the evidence describes that, although routine neonatal screening for the detection of cCMV infection may initially cause families stress and anxiety, this tends to decrease over time, especially if appropriate medical information is provided. As for organisational aspects, systematic neonatal screening for cCMV infection using qPCR in saliva is considered feasible and well accepted by healthcare providers. The collection of oral swabs from newborns would require a change in practice if it were to be introduced as a screening test for all births. In terms of acceptability, strong

family support for systematic neonatal cCMV screening was reported. Parents value cCMV screening for its ability to provide knowledge, vigilance and support, and consider it to be of net benefit, despite initial distress. There is a need to increase awareness and education about CMV infection and to ensure equal access to screening. Routine neonatal screening for cCMV compared with targeted cCMV screening performed after an abnormal result in the UNHS tests and with detection of cCMV by clinical signs and symptoms is above the cost-effectiveness threshold established for the Spanish NHS (RCUI = 25,000 €/QALY) and would entail additional costs to the Spanish NHS of 6,451,808.06 € in the first year and 7,123,134.11 € in the second years. However, targeted cCMV screening following a failed UNHS test would be cost-effective compared with cCMV detection by clinical signs and symptoms. Systematic neonatal screening for cCMV compared with the non-systematic detection of cCMV infection carried out in the normal clinical practice of the Spanish NHS, meets only ten of the eighteen applicable criteria required by the Framework Document on population screening (12) developed by the Working Group on Screening Presentation of the Public Health Commission.

III. Resum en català

Introducció:

El citomegalovirus (CMV) és la principal causa d'infecció congènita a tot el món i afecta entre el 0,2 % i el 2,4 % dels nadons (RN, de les sigles en castellà). La incidència de la infecció per CMV congènit (CMVc) en néixer varia d'un país a un altre, ja que es correlaciona amb la seroprevalença materna. A Espanya, on la seroprevalença materna és del 57 %, la prevalença de CMVc és del 0,47 % (equivalent a 5 casos per cada 1.000 RN). A l'RN, la infecció per CMVc pot tenir conseqüències greus, arribant a causar la mort o discapacitats permanents. La taxa de mortalitat dels RN amb CMVc oscil·la entre el 4 i el 8 % durant el primer any de vida, encara que pot augmentar fins al 30 % en nadons prematurs o immunodeprimits. Les manifestacions clíniques degudes a la infecció per CMVc són variables i inespecífiques i només al voltant del 10 % dels RN infectats amb CMVc presenta símptomes en néixer. Al llarg de l'evolució natural de la malaltia, s'estima que entre el 17 i el 19 % de tots els RN amb CMVc experimentaran seqüeles a llarg termini. Aquestes seqüeles són més freqüents en RN amb CMVc simptomàtic que en RN asimptomàtics. La hipoacúsia neurosensorial (HNS) és la seqüela més comuna, seguida de discapacitats del desenvolupament, corioretinitis, paràlisi cerebral i problemes dentals. La pèrdua auditiva d'aparició tardana, progressiva i fluctuant, sigui unilateral o bilateral, és comuna en la infecció per CMVc. El diagnòstic al laboratori de la infecció per CMVc s'aconsegueix mitjançant cultiu viral del CMV, mitjançant la detecció de l'ADN viral per PCR (*Polymerase Chain Reaction*, per les sigles en anglès) o mitjançant altres tècniques de detecció molecular. Per poder diagnosticar una infecció per CMVc les mostres cal recol·lectar-les abans de les primeres tres setmanes de vida. Passat aquest temps no és possible diferenciar si la infecció és congènita o postnatal. La prevenció primària del CMVc implica promoció de la salut, l'educació i la modificació de comportaments per disminuir l'exposició al CMV durant l'embaràs. La prevenció secundària del CMVc se centra en la detecció primerenca i el diagnòstic de la infecció per CMV en la mare que permeti administrar un tractament que ajudi a prevenir la transmissió vertical al fetus. La prevenció i la cura terciàries del CMVc se centren en el maneig de la malaltia per ralentir o aturar-ne la progressió, cosa que pot implicar l'administració de medicació antiviral a l'RN. Actualment, es disposa de 2 fàrmacs per al tractament del CMVc: ganciclovir per via intravenosa i el seu profàrmac valganciclovir per via oral. Amb l'objectiu de millorar els resultats auditius i el desenvolupament neurològic, les guies

i els consensos internacionals recomanen iniciar el tractament antiviral (ganciclovir o valganciclovir) com més aviat millor i abans de les primeres 4 setmanes de vida als RN amb CMVc simptomàtic moderat-greu, tinguin o no tinguin afectació del sistema nerviós central. El cribratge dirigit de CMVc implica dur a terme una prova diagnòstica de CMVc als RN només després de no passar el cribratge neonatal d'hipoacúsia (UNHS, per les sigles en anglès, *universal newborn hearing screening*) realitzades mitjançant resposta auditiva del tronc cerebral automatitzada o emissions otoacústiques, proves que es realitzen de forma única o combinada en el cribratge sistemàtic neonatal de la hipoacúsia a l'SNS espanyol. Aquesta estratègia de cribratge permet la identificació de casos de HNS relacionats amb el CMVc. En contraposició al cribratge dirigit, el cribratge neonatal sistemàtic o poblacional de CMVc consisteix a fer proves a tots els RN. Té com a objectiu prevenir la discapacitat a llarg termini a través de la detecció i el tractament primerencs de la infecció per CMVc. La PCR realitzada amb mostra d'orina és el gold standard per a la detecció de CMV a causa de la seva validesa diagnòstica (sensibilitat: 100 % i especificitat: 99 %). Tot i això, s'han descrit dificultats en la implementació del mostreig d'orina com a estratègia de cribratge sistemàtic de CMVc als RN, per la qual cosa s'han proposat alternatives per realitzar aquesta PCR en mostres de saliva o gotes de sang seca obtingudes per punció del taló mitjançant una llanceta (DBS, *Dried blood spots*, per les sigles en anglès). L'objectiu d'aquest informe va ser determinar la seguretat, eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat d'un programa de cribratge neonatal sistemàtic de CMVc mitjançant la realització de PCR en mostres de sang de taló o saliva; així com els aspectes organitzatius, ètics, socials i legals que cal tenir en consideració per a la seva implementació. També es va avaluar el rendiment de la PCR en mostres de saliva i DBS per a la detecció de CMVc com a prova de cribratge sistemàtic en tots els RN i la seguretat, eficàcia i efectivitat dels tractaments antivirals en els nens asimptomàtics i paucisimptomàtics amb confirmació diagnòstica de CMVc.

Material i mètodes:

Per donar resposta als objectius d'aquest informe es van fer revisions sistemàtiques de la literatura, revisions panoràmiques i estudis primaris en funció del tipus de pregunta de recerca plantejada. Es van dissenyar 4 estratègies de cerca independents per respondre les preguntes incloses en aquest informe. En tots els casos es va dissenyar l'estratègia a Medline (OVID) utilitzant els termes MeSH i el llenguatge natural. Aquesta estratègia va ser adaptada a les altres bases de dades tenint en compte les seves pròpies característiques, adaptant el llenguatge controlat i la seva sintaxi. Les cerques definitives es van fer a: Medline (OVID), Embase, *Cochrane Library*, Scopus, *Web of Science*, Epistemonikos i *HTA Database*.

Es van aplicar criteris de selecció específics per a cada pregunta de recerca plantejada. El procés de selecció va ser realitzat mitjançant la plataforma Covidence per un únic autor, després d'haver obtingut un grau d'acord ≥ 90 % amb un segon autor en una prova pilot del 20 % dels articles identificats a títol i resum en el procés de selecció a títol i resum. La selecció a text complet la va fer un únic autor i un segon autor de l'informe va fer-ne una revisió. L'extracció de dades es va fer mitjançant l'aplicació disponible a la plataforma de Fitxes de Lectura Crítica 3.0 (FLC). Quan la pregunta de recerca va ser contestada mitjançant RS, l'avaluació de la qualitat o el risc de biaix dels estudis inclosos es va realitzar mitjançant QUADAS-2, RoB 2, ROBINS I i les FLC segons el disseny de l'estudi per un autor i revisada per un segon autor. A les RS executades, es va dur a terme una anàlisi descriptiva amb síntesi narrativa de les característiques dels estudis, dels mètodes utilitzats i dels resultats. La informació es va sintetitzar per a cada desenllaç d'interès analitzat segons la pregunta de recerca a respondre en format tabulat. No va ser possible combinar els resultats mitjançant tècniques de metaanàlisi estandarditzades a causa de la manca d'estudis que permetessin afegir resultats. Per a la identificació dels estudis en curs, es van fer tres cerques independents segons les preguntes incloses en aquest informe en les pàgines de registres d'assaigs clínics: Clinicaltrials.gov; ICTRP database (*International Clinical Trials Register Platform*) i *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) amb els filtres per a CT.gov i ICTRP. Per determinar l'eficiència d'un programa de cribratge neonatal sistemàtic per a la infecció per CMVc mitjançant PCR en saliva en comparació al cribratge neonatal dirigit de CMVc després de no superar el cribratge d'UNHS i amb la detecció de CMVc per sinus i símptomes clínics, es va dur a terme una anàlisi de cost-utilitat mitjançant un arbre de decisió i un model de Markov. Es va calcular la ràtio de cost-utilitat incremental (RCUI) a partir dels costos i els anys de vida ajustats per qualitat (AVAC, de les sigles en castellà, *años de vida ajustados por calidad*) per a les tres estratègies. Es va analitzar, també, l'impacte pressupostari de la implementació del cribratge neonatal sistemàtic per a la infecció per CMVc a l'SNS espanyol.

Resultats:

Rendiment de la PCR qualitativa (PCRq) en mostres de saliva o DBS com a prova inicial de cribratge:

Després de l'RS realitzada, només es va trobar un estudi (**Dollard et al. 2021** (1)) sobre el rendiment de la PCRq, en mostres de DBS en comparació a la PCRq en saliva per al seu ús com a prova de cribratge sistemàtic a RN. Aquest estudi contesta parcialment a la pregunta de recerca, ja que l'estàndard de referència va ser la PCRq i només es van recollir proves confirmatòries de

CMVc en orina dels nadons que tenien un resultat de detecció de CMVc positiu en saliva o en DBS. La sensibilitat de la PCRq en saliva 92,9 % va ser superior a la sensibilitat de la PCRq a DBS (73,2 % - 76,8 %). L'especificitat de les dues proves va ser similar (99,9 % per a saliva i 100 % per a DBS). L'estudi presenta risc de biaix alt a causa de la interpretació de l'estàndard de referència coneixent els resultats de la prova índex, del fet que les mostres (saliva, DBS i orina) es van recol·lectar en diferents moments i que no tots els individus es van sotmetre a la mateixa prova de referència.

Tractament antiviral en asimptomàtics i paucisimptomàtics:

L'RS realitzada va trobar un estudi: **Lackner et al. 2009** (2). Quant a l'eficàcia del ganciclovir, les diferències observades en la incidència de HNS als 7,1 anys entre els nens tractats (0 %) i els no tractats (11,1 %) no va resultar estadísticament significativa ($p = 0,18$). Tots els nens de l'estudi van mantenir paràmetres normals de parla i desenvolupament durant el seguiment (risc de biaix poc clar) (2). Pel que fa a la seguretat, a l'estudi de **Lackner et al. 2009** (2) es va produir una neutropènia moderada en dos dels 12 (16,6 %) nens tractats amb ganciclovir (risc de biaix poc clar). Un estudi de fase II de valganciclovir oral en nadons amb infecció per CMVc asimptomàtics (NCT03301415) es va finalitzar prematurament per problemes de seguretat.

Programa de cribratge neonatal sistemàtic de CMVc:

Seguretat, eficàcia / efectivitat:

L'RS no va localitzar cap estudi sobre la seguretat, l'eficàcia i l'efectivitat d'un programa de cribratge neonatal sistemàtic per a la detecció de la infecció per CMVc mitjançant la realització de PCRq en mostres de sang de taló o saliva en comparació amb la detecció no sistemàtica de la infecció per CMVc que es realitza a la pràctica clínica habitual de l'SNS espanyol i que inclou: 1) no realitzar cap cribratge, és a dir detecció de CMVc mitjançant signes i símptomes compatibles amb la malaltia i 2) realitzar cribratge dirigit de CMVc després de no superar el cribratge neonatal de HNS realitzat amb proves auditives.

Cost-efectivitat:

El cribratge sistemàtic detecta la quantitat més gran de casos en néixer (1.547), comparat amb el cribratge dirigit (112) i la detecció per signes i símptomes clínics (49). Als 18 anys, les tres estratègies tenen un nombre semblant d'individus sans (entre 327.249 i 327.242). Pel que fa al tractament antiviral administrat durant el primer any, el cribratge sistemàtic i el dirigit

mostren xifres més grans (231 i 103, respectivament) en comparació amb la detecció per signes i símptomes clínics (49). Així mateix, el cribratge sistemàtic segueix a 1.542 casos en l'aparició primerenca de HNS mentre que el dirigit segueix a 111, i la detecció per signes i símptomes clínics només a 49. El cribratge dirigit, en comparació amb la detecció per signes i símptomes clínics, presenta un cost incremental de 210.862,49 € i un guany de 30,50 AVAC. L'RCUI se situa en 6.912,46 €/AVAC, la qual cosa està per sota del llindar de cost-efectivitat comunament utilitzat a Espanya, que és de 25.000 €/AVAC (3). Per tant, el cribratge dirigit es considera una alternativa cost-efectiva respecte a la detecció per signes i símptomes clínics. En contrast, el cribratge sistemàtic implica un cost addicional de 7.634.241,10 € respecte a la detecció per signes i símptomes clínics, encara que genera 229,77 AVAC addicionals. Tot i això, l'RCUI en aquesta comparació puja a 33.225,67 €/AVAC, superant així el llindar de cost-efectivitat utilitzat a Espanya, la qual cosa posa en dubte la seva eficiència econòmica. Així mateix, en comparar el cribratge sistemàtic amb el cribratge dirigit, el primer implica un cost addicional de 7.423.378,61 € i genera 199,26 AVAC més. Això situa l'RCUI en 37.253,87 €/AVAC, novament per sobre del llindar de cost-efectivitat, cosa que suggereix que, encara que el cribratge sistemàtic ofereix majors beneficis en termes d'AVAC, ho fa a un cost que pot no ser justificable des d'un punt de vista econòmic. El principal paràmetre que afecta el resultat de l'RCUI és el cost de la PCR en saliva. Així, amb el valor del límit inferior de l'interval de confiança del preu de la PCR en saliva, l'RCUI se situaria per sota del llindar de cost-efectivitat a Espanya per al cribratge sistemàtic, tant en comparació del cribratge dirigit com amb la detecció per signes i símptomes clínics. L'anàlisi de sensibilitat probabilística reforça els resultats del cost-utilitat, ja que el cribratge sistemàtic en comparació del dirigit només mostra un 14,6 la R de resultats de les simulacions de Montecarlo per sota del llindar de 25.000 €/AVAC. El cribratge sistemàtic en comparació amb la detecció per signes i símptomes clínics és cost-efectiu en un 66,1 % de les simulacions. El cribratge sistemàtic és l'alternativa més costosa amb un impacte pressupostari de 6.451.808,06 € i 7.123.134,11 € el primer i el segon any, respectivament.

Aspectes organitzatius, ètics, socials i/o legals:

La revisió panoràmica realitzada per a aquest informe va localitzar 8 estudis sobre aspectes organitzatius, ètics, socials i/o legals a tenir en consideració per a la possible implementació d'un programa de cribratge neonatal sistemàtic d'infecció per CMVc mitjançant la realització de PCRq en mostres de sang de taló o saliva: **Cannon et al. 2021** (4), **Letamendia -Richard et al. 2021** (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7), **Dinn et al. 2011** (8), **Diener et al. 2019** (9), **Tastad et al. 2019** (10), **Yassine et al. 2022** (11). Pel que fa als elements organitzatius, el cribratge neonatal sistemàtic

de CMVc és factible i ben acceptat pels professionals sanitaris, utilitzant PCRq en mostres de saliva i confirmació en mostres d'orina. La recollida de mostres de saliva es realitza abans de la primera alimentació o en els primers dies de vida, cas en què s'ha de realitzar almenys trenta minuts després de l'alimentació, amb un hisop a la galta interna i processament al laboratori dins de les 24 hores. Els casos positius es confirmen amb PCRq en orina i s'avaluen amb exàmens complets, incloent-hi anàlisi de sang, ecografia cranial i avaluació auditiva. El tractament antiviral s'administra segons el protocol i les condicions d'ús de cada centre i el seguiment inclou avaluacions auditives cada 3 mesos i seguiment neurològic als 6, 12 i 24 mesos. (5-7). Pel que fa als aspectes ètics, els estudis van destacar elements sobre l'acceptabilitat per part de la població diana i les conseqüències del possible sobrediagnòstic i sobretractament. Sempre que s'ofereixi educació, suport i seguiment adequats, el suport als programes de cribratge de CMVc és elevat entre la família, amb independència de la simptomatologia o del desenvolupament o no de seqüeles tardanes en els seus fills. L'acceptabilitat de la família a participar en un programa de cribratge neonatal sistemàtic per a la infecció per CMVc és molt alta (99 %). La família dels nens que van donar positiu al cribratge van veure un benefici net en el cribratge malgrat les possibles conseqüències psicosocials negatives d'aquest (4-7). Pel que fa als aspectes socials del programa de cribratge trobem elements relacionats amb la perspectiva del pacient, aspectes de comunicació i de grups socials. Les dones mostren suport i interès en el cribratge de CMVc una vegada informades sobre ell. No obstant això, hi ha un baix coneixement sobre la transmissió i símptomes del CMVc, i se subestima la seva prevalença i gravetat entre els cuidadors. Un major coneixement sobre CMVc està associat amb un major suport al cribratge, i les dones amb embarassos previs poden tenir comportaments de més risc de transmissió (8-10). L'estudi de Yassine et al. 2022 (11) realitzat als Estats Units va abordar els conflictes legals al voltant del CMVc, destacant l'autonomia del pacient i la igualtat en l'atenció sanitària. Els autors van concloure que la legislació podria incloure lleis per augmentar la conscienciació i educació sobre el CMVc, així com requerir proves i reports de CMVc a RN. Aquestes mesures podrien impactar en els resultats de salut associats a la identificació de la infecció per CMVc. A més, suggereixen que la legislació podria garantir la igualtat d'accés al cribratge de CMVc, abordant aspectes relacionats amb la provisió de serveis.

Conclusions:

LA PCRq realitzada amb mostres de saliva podria ser una prova simple, segura, precisa i validada per ser utilitzada com a prova inicial de cribratge de la infecció per CMVc. La PCRq realitzada en mostres de DBS, malgrat

la seva alta especificitat, no té prou sensibilitat per ser considerada una prova de cribratge. L'estratègia de detecció actual del CMVc requereix la realització de la PCRq en saliva i la confirmació dels positius mitjançant PCRq en orina. L'evidència actual sobre l'eficàcia, efectivitat i seguretat dels tractaments antivirals en els pacients asimptomàtics amb infecció per CMVc per prevenir el deteriorament de l'audició a la primera infància és molt limitada i actualment no s'afavoreix el balanç benefici-risc de tractar aquests pacients en la fase presimptomàtica. Es desconeix l'efecte dels tractaments antivirals en els pacients paucisimptomàtics. Actualment, no hi ha evidència sobre els beneficis i riscos del cribratge neonatal sistemàtic per al CMVc en comparació a no realitzar cribratge o al cribratge dirigit de CMVc després que el cribratge UNHS hagi resultat alterat. Sobre aspectes ètics, l'evidència descriu que encara que el cribratge neonatal sistemàtic per a la detecció de la infecció per CMVc pot causar estrès i ansietat inicialment a les famílies, tendeixen a disminuir amb el temps, especialment quan es proporciona informació mèdica adequada. Sobre aspectes organitzatius, es considera que el cribratge neonatal sistemàtic de la infecció per CMVc realitzat amb PCRq en saliva és factible i ben acceptat pels professionals sanitaris. La recollida d'hisops orals a RN requeriria un canvi de pràctica si s'afegís com a prova de cribratge per a tots els naixements. Sobre l'acceptabilitat, s'ha descrit un fort suport entre les famílies cap al cribratge neonatal sistemàtic de CMVc. Els progenitors valoren el cribratge de CMVc per la seva capacitat per proporcionar coneixement, vigilància i suport, i consideren que ofereix un benefici net malgrat l'angoixa inicial. Cal augmentar la conscienciació i l'educació sobre la infecció per CMV i garantir la igualtat d'accés al cribratge. El cribratge neonatal sistemàtic de CMVc en comparació amb el cribratge dirigit de CMVc realitzat després d'un resultat alterat a les proves d'UNHS i amb la detecció de CMVc per signes i símptomes clínics, està per sobre del llindar de cost-efectivitat establert per a l'SNS espanyol (RCUI = 25.000 €/AVAC) i suposaria un cost addicional per a l'SNS espanyol de 6.451.808,06 € i 7.123.134,11 € el primer i el segon any, respectivament. Tot i això, el cribratge dirigit de CMVc realitzat després de no superar l'UNHS és una elecció cost-efectiva respecte a la detecció de CMVc per signes i símptomes clínics. El cribratge neonatal sistemàtic de CMVc, en comparació a la detecció no sistemàtica de la infecció per CMVc que es realitza a la pràctica clínica habitual de l'SNS espanyol, només compleix amb deu dels divuit criteris que li són aplicables, exigits pel *Document Marc sobre cribratge poblacional* (12) desenvolupat pel Grup de treball de la Ponència de Cribratge de la Comissió de Salut Pública.

IV. Introducción

IV.1 Descripción del problema de salud

IV.1.1 Problema de salud diana

IV.1.1.1 Virología

El citomegalovirus (CMV), también conocido como herpesvirus humano 5 (HHV-5), es un virus perteneciente a la familia de los herpesvirus junto con el virus de Epstein-Barr (VEB), virus herpes tipo 1 y 2 (VHS 1 y 2), virus de varicela zóster (VVZ) y los virus del herpes humano (HHV) 6, 7 y 8. Estos virus comparten propiedades estructurales, incluido un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) lineal de doble cadena, una cápside viral de simetría icosaédrica y una envoltura viral (13).

Como otros herpesvirus, el CMV tiene propiedades biológicas de latencia y reactivación en reservorios en células mononucleares de la sangre periférica y de la médula ósea. La inmunidad a la infección es incompleta, por lo que es posible que se produzcan reinfecciones con diferentes cepas víricas en el mismo individuo y también la reactivación de la cepa endógena latente. Las infecciones no primarias por CMV pueden deberse a una reactivación de la cepa endógena o a una reinfección con una nueva cepa exógena. La tasa de replicación del CMV es lenta y a menudo tarda hasta 24 horas en producir descendencia en las células infectadas (13).

IV.1.1.2 Carga de la enfermedad

La transmisión vertical intrauterina del CMV es conocida como infección congénita por citomegalovirus (CMVc) (P35.1) y se clasifica por la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a edición* (CIE-10), en el capítulo 16 de ciertas afecciones originadas en el período perinatal (P00-P96), bajo el epígrafe P35 enfermedades virales congénitas (14).

La tasa de transmisión tras una infección materna primaria se ha estimado en un 32 % (15). La tasa de transmisión tras una infección materna no primaria se ha estimado en un 1,4 % (15), aunque es una cifra a tomar con cautela por la dificultad de su diagnóstico. El riesgo de transmisión vertical al feto es mucho mayor en las mujeres primigrávidas más jóvenes y en las primoinfecciones que en las reinfecciones (15). Pero este riesgo es bajo cuando la infección primaria se produce en las 11 semanas previas a la concepción y nulo si se produce antes (16, 17). La primoinfección en el primer trimestre del embarazo se relaciona con mayor daño fetal y con mayor riesgo de secuelas a largo plazo (18).

El CMV es la principal causa de infección congénita en todo el mundo y afecta entre el 0,2 % y el 2,4 % de los recién nacidos (RN) (19). La incidencia de la infección por CMVc al nacer varía de un país a otro, ya que se correlaciona con la seroprevalencia materna. Se estima que la incidencia general es del 0,58 % (intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,41-0,79)(20). En áreas donde la seroprevalencia es alta (80 a 100 %) la tasa de infección es del 1 - 5 %. En cambio, en áreas con una seroprevalencia relativamente baja (40 a 70 %) las tasas de infección CMVc oscilan entre 0,4 y 2 % (15, 21-23).

En España, donde la seroprevalencia es del 57 % (24), la prevalencia de CMVc es del 0,47 % (equivalente a 5 casos por cada 1.000 RN) (7). Esta prevalencia, si la comparamos con otras afecciones, es superior a la tasa de detección anual de todas las enfermedades congénitas que forman parte del *Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas en Prueba de Talón, previamente conocido como Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades endocrino-metabólicas, de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS)* español, que varía entre 1 por cada 1.563 y 1 por cada 83.642 RN (25).

IV.1.1.3 Discapacidad y mortalidad asociada

En adultos con un sistema inmunitario competente, la infección por CMV suele manifestarse con síntomas leves o incluso pasar desapercibida (26-28). No obstante, en RN, la infección por CMVc puede tener consecuencias graves, llegando a causar la muerte o discapacidades permanentes como deterioro cognitivo, parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, y pérdida de audición y visión (29-31).

Además, la infección por CMVc es responsable de aproximadamente el 25 % de los casos de hipoacusia infantil (20) y del 10 % de las sorderas bilaterales (32).

La infección por CMVc es la principal causa no genética de sordera al nacer, estimándose que provoca hasta el 10 % de todas las sorderas congénitas (20, 29).

La tasa de mortalidad de los RN con CMVc oscila entre el 4 y el 8 % durante el primer año de vida. Sin embargo, esta tasa puede aumentar hasta el 30 % en el caso de bebés prematuros o inmunodeprimidos (23, 33).

Las causas de muerte suelen ser el síndrome hemofagocítico asociado al virus o una enfermedad grave que afecta a órganos diana como el hígado, los pulmones, la médula ósea o el sistema nervioso central (23, 34).

IV.1.1.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas debidas a la infección por CMVc son variables e inespecíficas, incluso, algunos RN presentan un examen físico normal, pero tienen anomalías en la evaluación de laboratorio o de neuroimagen (35). Es por este motivo que la infección por CMVc puede quedar sin diagnosticar (36, 37).

Por otro lado, se estima que solo alrededor del 10 % de los RN infectados con CMVc presenta síntomas al nacer (38-40). En un estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid con el objetivo de investigar la prevalencia de la infección por CMVc y las anomalías clínicas asociadas en los RN, solamente el 13,3 % (2 de 15) de los RN infectados por CMVc fueron sintomáticos, aunque el 53 % (8 de 15) presentaba anomalías en la resonancia magnética cerebral. La frecuencia de los síntomas es similar sea cual sea el tipo de infección materna (38, 41) y pueden incluir petequias, ictericia al nacer, hepatoesplenomegalia, bajo peso para la edad gestacional, microcefalia, hipoacusia neurosensorial (HNS), letargo y/o hipotonía, mala succión, coriorretinitis, convulsiones, anemia hemolítica y neumonía (20, 23, 42-46).

Las alteraciones de laboratorio más comunes en RN infectados con CMVc son: elevación de transaminasas hepáticas, trombocitopenia y elevación de bilirrubina sérica directa e indirecta (13, 23, 43-46).

Además, la neuroimagen muestra anomalías en el 70 % de los bebés con infección CMVc sintomática, como calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, vasculopatía lenticuloestriada, quistes germinolíticos, alteraciones de la sustancia blanca, ventriculomegalia y trastornos de migración (47-51).

IV.1.1.5 Definición de la enfermedad debida a la infección por CMVc

El grupo de trabajo internacional sobre CMVc en su documento de consenso del año 2017 sobre prevención, diagnóstico y tratamiento, clasifica a la enfermedad debida a la infección por CMVc en sintomática (de moderada a grave o leve) y asintomática con o sin pérdida auditiva sensorial aislada (52).

- **Sintomática de moderada a grave:** Presenta múltiples manifestaciones atribuibles a la infección por CMVc, como trombocitopenia, petequias, hepatomegalia, esplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino, hepatitis, compromiso del sistema nervioso central (microcefalia, anomalías radiográficas, coriorretinitis o pérdida auditiva sensorineural).
- **Sintomática leve:** Puede presentarse con una o dos manifestaciones aisladas de la infección por CMVc que son leves y transitorias (por ejemplo, hepatomegalia leve o recuento bajo de plaquetas). Aunque estas manifestaciones pueden superponerse con síntomas más graves, la diferencia es que ocurren de forma aislada.
- **Asintomática con pérdida auditiva neurosensorial aislada:** No presenta anomalías evidentes que sugieran enfermedad congénita por CMV, pero tiene pérdida auditiva neurosensorineural (≥ 21 decibelios).

- **Asintomática:** No presenta anomalías evidentes que sugieran enfermedad congénita por CMV y tiene audición normal.

En la revisión realizada por **Cannon et al. 2014** (40) sobre los potenciales beneficios del cribado neonatal sistemático de la infección por CMV, estimaron de una forma conservadora que aproximadamente el 75 % de los RN con infección por CMV y presencia de sintomatología podrían no ser detectados clínicamente. Estos niños con síntomas probablemente inespecíficos se denominan **paucisintomáticos**, y de la misma forma que los niños asintomáticos, no serían detectados sin una prueba de cribado.

IV.1.1.6 Secuelas de la infección por CMV

En términos generales, a lo largo de la evolución natural de la enfermedad, se estima que entre el 17 % y el 19 % de todos los RN infectados con CMV experimentarán secuelas a largo plazo (53). Por lo tanto, la mayoría (aprox. 80 %) de los niños con CMV pueden no tener ninguna complicación. La HNS es la secuela más común, seguida de discapacidades del desarrollo, coriorretinitis, parálisis cerebral y problemas dentales (41, 54). La HNS resulta de la patología del oído interno o del nervio craneal VIII (nervio vestibulococlear) o del daño cerebral. La pérdida auditiva de aparición tardía, progresiva y fluctuante, bien sea unilateral o bilateral, es común en la infección por CMV (20, 55, 56).

Secuelas en RN infectados con CMV sintomáticos

Entre los bebés con CMV sintomático, el 40-58 % desarrollará secuelas a largo plazo (41). La prevalencia de la HNS al nacer en estos RN está entre un 33 y un 70 % (56). Entre el 33 y el 60 % de los RN sintomáticos presentará HNS a lo largo de su infancia (20, 55, 56), en su mayoría (71 %) HNS bilateral y de gravedad entre severa y profunda (76,8 %) (20). Los trastornos vestibulares también son comunes y pueden afectar negativamente al desarrollo postural y motor (57, 58).

Secuelas en RN infectados con CMV asintomáticos

Los RN con CMV asintomáticos presentan secuelas a largo plazo en el 13,5 % de los casos, principalmente niños con HNS (41). Los retrasos neurocognitivos y del lenguaje no están claramente identificados como secuelas en estos niños (59-62).

La prevalencia de HNS en niños con CMV asintomático al nacer está entre el 7 y el 27 % (55). Los RN con CMV asintomáticos, tienen menor probabilidad de tener HNS de inicio tardío que los RN con CMV sintomáticos (9 % vs. 18,1 %). El 14 % de estos neonatos presentará HNS a los cinco años (38); y a partir de esta edad, el riesgo de desarrollar HNS no es estadísticamente diferente en los RN con CMV que en los RN sin

CMVc (38). Solamente el 2 % de los niños/as asintomáticos desarrollarán HNS lo suficientemente grave como para necesitar un implante coclear (38).

IV.1.1.7 Marcadores de las secuelas a largo plazo de la infección por CMVc en RN asintomáticos

Las investigaciones acerca de los biomarcadores basados en hallazgos prenatales y neonatales que permitirían la identificación temprana de las secuelas de la infección por CMVc en los RN asintomáticos no han llegado a conclusiones definitivas. En 2022, el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido (UK NSC, por sus siglas en inglés, *UK National Screening Committee*) concluyó que, debido a la variabilidad sobre los resultados del valor predictivo o la fiabilidad de los biomarcadores hasta ahora estudiados, no es posible determinar con certeza qué RN con infección por CMVc sufrirá secuelas a largo plazo, como la pérdida auditiva o el deterioro neurológico. Esta conclusión se basa en un informe que revisó 14 estudios (1 revisión sistemática (RS) y 13 estudios primarios de diseño observacional) sobre potenciales biomarcadores, como los hallazgos clínicos, la carga viral del CMV al nacer, el número de copias de ADN del CMV, las variantes genéticas, o las anomalías en la imagen craneal fetal y neonatal (63).

IV.1.2 Manejo actual del problema de salud

IV.1.2.1 Enfoque diagnóstico

Según la declaración de consenso del 2017 realizada por la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (64), se debe sospechar de infección por CMVc en:

- RN de madres con infección por CMV conocida o sospechada durante el embarazo.
- RN con signos y síntomas compatibles con infección CMVc, especialmente si no se explican por otras causas.
- RN con neuroimagen anormal compatible con infección por CMVc, si los hallazgos no se explican por otras causas.
- RN con HNS confirmada, tengan o no otros síntomas de infección por CMVc.

El diagnóstico en laboratorio de la infección por CMVc se logra mediante cultivo viral del CMV, mediante la detección del ADN viral por PCR (*Polymerase Chain Reaction*, por sus siglas en inglés) o mediante otras técnicas de detección molecular. La PCR es un método ampliamente

utilizado en biología molecular para hacer copias múltiples de un segmento específico de ADN. En esta técnica se extrae el ADN a partir de una muestra biológica, se amplifica y se detecta mediante sondas específicas marcadas con una molécula fluorescente. La PCR puede ser cualitativa, que simplemente detecta la presencia o ausencia del virus, o cuantitativa (también conocida como PCR en tiempo real, PCRq), que también mide la cantidad de virus presente. En el diagnóstico de la infección por CMVc, la PCRq se ha mostrado más sensible que otras técnicas como el cultivo viral y se considera el método de referencia (52). La muestra utilizada para la extracción del ADN puede ser sangre total, plasma, orina o saliva. El aislamiento del virus en una muestra de orina es el estándar de referencia en la mayoría de los centros (65).

Para poder diagnosticar una infección por CMVc, las muestras deben recolectarse antes de las primeras tres semanas de vida. Pasado este tiempo no es posible diferenciar si la infección es congénita o posnatal. En estos casos, el diagnóstico podría realizarse de manera retrospectiva realizando una PCR en las muestras de sangre seca (DBS, por sus siglas en inglés, *dried blood spots*) en papel de filtro (tarjeta Guthrie) utilizadas para la prueba del talón en los RN.

Es importante destacar que el rendimiento diagnóstico de las pruebas para la detección del CMVc es mayor en presencia de múltiples hallazgos clínicos sugestivos de infección, siendo relativamente bajo en el contexto de un hallazgo clínico aislado (64, 66-68). Por tanto, es conveniente analizar el rendimiento diagnóstico de estas pruebas en los pacientes asintomáticos o paucisintomáticos por el hecho de que serían los pacientes diana en un contexto de cribado.

IV.1.2.2 Evaluación posdiagnóstico

A los lactantes con infección CMVc confirmada virológicamente se les debe hacer una evaluación integral en busca de afectación de órganos. Esta evaluación debería realizarse incluso en bebés que parecen asintomáticos con el objetivo de detectar hallazgos sutiles o subclínicos (64):

- Antropometría (peso, talla y perímetro cefálico), examen físico y neurológico.
- Hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas y estudios de coagulación.
- Pruebas de función hepática y pruebas de función renal.
- Evaluación de la audición.

- Valoración oftalmológica.
- Pruebas de neuroimagen mediante ecografía.

Las derivaciones a médicos especialistas posteriores, como, por ejemplo, otorrinolaringología, patología del habla y el lenguaje, neurología, fisioterapia, etc., estarán guiadas por los hallazgos clínicos.

IV.1.2.3 Opciones terapéuticas

IV.1.2.3.1 Prevención primaria de la infección por CMVc

La prevención primaria del CMVc implica promoción de la salud, educación y modificación de comportamientos para disminuir la exposición al CMV durante el embarazo. Se enfatiza la higiene, como lavarse las manos después de cambiar pañales y evitar compartir utensilios, para reducir la transmisión del CMV. Aunque estas medidas pueden disminuir la tasa de infección (20, 69, 70), también pueden dar una falsa sensación de seguridad (71). Actualmente, no existe ninguna vacuna para prevenir la infección por CMV, pero se están investigando varias opciones (72). En ausencia de una vacuna, se sugieren seguir medidas preventivas de higiene por parte de las madres para evitar la infección por CMV (52).

IV.1.2.3.2 Prevención secundaria de la infección por CMVc

La prevención secundaria del CMVc se centra en la detección temprana y el diagnóstico de la infección por CMV en la madre que permita administrar un tratamiento que ayude a prevenir la transmisión vertical al feto (73). La PCR realizada en muestras de líquido amniótico permite el diagnóstico de la infección por CMV en el feto. En estos casos, se recomienda la evaluación por ecografía fetal y resonancia magnética en el tercer trimestre, ya que puede proporcionar información pronóstica (73).

IV.1.2.3.3 Prevención terciaria de la infección por CMVc

La prevención y el cuidado terciarios del CMVc se centran en el manejo de la enfermedad para ralentizar o detener su progresión, lo que puede implicar la administración de medicación antiviral al RN. Actualmente, se dispone de 2 fármacos para el tratamiento del CMVc: ganciclovir por vía intravenosa y su profármaco valganciclovir por vía oral.

Los informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre el cribado de CMV, elaborados por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido (UK NSC) (63, 74) afirman que el tratamiento con ganciclovir intravenoso iniciado antes del primer mes de vida y administrado durante seis semanas mejora la audición y el desarrollo de los bebés con síntomas neurológicos causados por esta infección. Asimismo, también sugieren que el valganciclovir oral iniciado antes del primer mes de vida y administrado durante seis meses en comparación con seis semanas de tratamiento, no mejora los resultados

auditivos a corto plazo, pero, aunque con evidencia muy limitada, podría tener un beneficio a largo plazo (12-24 meses) (75-77). Estos informes basaron sus conclusiones en los siguientes tres estudios: **Kimberlin et al. 2003** (76), **Kimberlin et al. (2015)** (75) y **Oliver et al. 2009** (77).

El estudio de **Kimberlin 2003** (76) evaluó el efecto de ganciclovir intravenoso administrado antes del primer mes de vida y durante 6 semanas en RN con CMVc sintomático con afectación del sistema nervioso central en comparación con no recibir tratamiento. El criterio de valoración principal fue la mejora en la audiometría de respuesta evocada del tronco del encéfalo a los 6 meses, o, en pacientes con una evaluación inicial normal, la preservación de una audición normal en ambos momentos.. Todos los sujetos del estudio tenían confirmada la presencia de CMVc en una muestra de orina obtenida antes de la inscripción en el estudio y dentro del primer mes de vida, y todos tenían evidencia de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), como microcefalia; calcificaciones intracraneales; líquido cefalorraquídeo anormal para la edad; coriorretinitis y/o déficits auditivos. Los bebés de 1 mes de edad o menos, con una gestación de 32 semanas o más, y que pesaban 1.200 g o más al nacer, eran elegibles para participar en el estudio. Los pacientes no eran elegibles para el estudio si la muerte era inminente, si recibían otros agentes antivirales o inmunoglobulina, tenían creatinina >1,5 mg/dL, estaban infectados con VIH, o tenían hidranencefalia. Entre 1991 y 1999, se inscribieron 100 pacientes. De estos, 42 pacientes fueron evaluables para el objetivo principal (25 RN tratados con ganciclovir y 17 no tratados). El 84 % de los tratados con ganciclovir mejoraron su audición o mantuvieron una audición normal a los 6 meses en comparación con el 59 % del grupo no tratado ($p = 0,06$). Ninguno de los RN tratados con ganciclovir tuvo un empeoramiento en la audición versus 7 (41 %) de los controles ($P < 0,01$). El 21 % de los RN tratados con ganciclovir tuvieron un empeoramiento de la audición a los 12 meses o más versus el 68 % de los RN del grupo control ($P < 0,01$). Además, los tratados tuvieron menos retrasos en el desarrollo: un año después, habían logrado más hitos que los controles ($p=0,02$) (77). El tratamiento presentó problemas de toxicidad, ya que casi dos tercios de los bebés sufrió neutropenia (76) y también hubo muchas pérdidas en el seguimiento, sobre todo de prematuros, lo que podría introducir un sesgo de selección.

En el estudio de **Kimberlin et al. (2015)** (75) se comparó el efecto de valganciclovir oral durante seis semanas vs. seis meses en RN con CMVc sintomático, con o sin afectación del SNC. Todos los participantes del estudio tenían CMVc detectado en muestras de orina o hisopos de garganta mediante cultivo, viral o PCR. La enfermedad sintomática se definió como uno o más de los siguientes síntomas: trombocitopenia, petequias, hepatomegalia, esplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino, hepatitis, o afectación del SNC como microcefalia, calcificaciones intracraneales, índices anormales de líquido cefalorraquídeo, coriorretinitis, pérdida de audición

sensorineural, o la detección de ADN de CMV en líquido cefalorraquídeo. Los participantes elegibles tenían una edad gestacional de 32 semanas o más, tenían 30 días de edad o menos, y pesaban al menos 1.800 g al inicio de la terapia. La medida principal de valoración fue el cambio en la audición en el oído con mejor audición a los 6 meses. También se evaluó el cambio en la audición total a los 6, 12 y 24 meses; el cambio en la audición del mejor oído a los 12 y 24 meses; el deterioro neurológico a los 12 y 24 meses, y los eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente de la terapia. El tratamiento con valganciclovir oral durante seis meses no mejoró la audición a los seis meses ($p=0,41$), pero sí a los doce (73 % vs. 57 %, $p = 0,01$) y a los veinticuatro meses (77 % vs. 64 %, $p = 0,04$), así como el desarrollo neurológico ($p = 0,004$). Es importante resaltar que los autores indicaron que este resultado podría deberse a factores estadísticos, sin dar más detalles. Con respecto a la seguridad, el 19 % de los bebés tuvo neutropenia de grado 3-4, sobre todo en las primeras seis semanas, pero sin diferencias entre los tratamientos de seis semanas o seis meses ($p = 0,64$).

Con respecto a la eficacia del tratamiento antiviral iniciado más tarde del primer mes de vida, la evidencia actualmente disponible no es concluyente. Recientemente, se han publicado dos estudios que evalúan este aspecto. El primero de ellos se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (**Kimberlin et al. 2024**) (78) de brazos paralelos controlado con placebo para evaluar si el tratamiento con valganciclovir iniciado después del primer mes de edad y administrado durante seis semanas, mejora la pérdida auditiva neurosensorial congénita asociada al CMV. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 3 años de edad con pérdida auditiva neurosensorial inicial (edad media en la inclusión $17,8 \pm 15,8$ meses (valganciclovir) frente a $19,5 \pm 13,1$ meses (placebo)). El resultado primario fue el cambio en la audición total entre el inicio y el sexto mes del estudio. Las medidas de resultado secundarias incluyeron el cambio en la mejor audición y la reducción de la carga viral del CMV en sangre, saliva y orina. El estudio concluye que el inicio de la terapia antiviral después del primer mes de edad no mejora los resultados auditivos en niños con pérdida auditiva neurosensorial congénita asociada a CMV. La segunda publicación se trata del estudio CONCERT 2.0, un estudio observacional longitudinal controlado con una cohorte histórica (**Chung et al. 2024**) (79). Este estudio evaluó la eficacia del valganciclovir en bebés de menos de 13 semanas de edad que nacieron a término (≥ 37 semanas) con un peso normal al nacer y que presentaban pérdida auditiva unilateral o bilateral (≥ 21 dB). A estos bebés se les detectó HNS mediante el UHNS, y se les diagnosticó de CMVc sin ninguna otra sospecha clínica previa. Se llevó a cabo un estudio controlado no aleatorio, en el que se comparó un tratamiento de 6 semanas con valganciclovir oral ($n=25$) frente a la ausencia de tratamiento ($n=12$). El tratamiento se inició cuando los bebés tenían una edad mediana de 8 semanas (rango intercuartil 6-10,5). El estudio evaluó el cambio en la audición del mejor oído desde el inicio del tratamiento hasta el

seguimiento a los 18-22 meses de edad y concluyó que los niños tratados con valganciclovir tuvieron menos deterioro auditivo a los 18-22 meses de edad que los sujetos no tratados.

Con el objetivo de mejorar los resultados auditivos y el desarrollo neurológico, las guías y consensos internacionales (52, 64, 80) recomiendan iniciar el tratamiento antiviral (ganciclovir o valganciclovir) lo antes posible y antes de las primeras 4 semanas de vida en los RN con CMVc sintomático moderado-grave, tengan o no tengan afectación del sistema nervioso central. El grupo transdisciplinar de expertos en CMVc (Iniciativa Europea de Citomegalovirus Congénito; ECCI, por sus siglas en inglés) en sus últimas recomendaciones publicadas en el 2024 para el manejo prenatal, neonatal y posnatal del CMVc (73), recomienda, también, el tratamiento a los RN con CMVc y HNS aislada, recomienda valganciclovir como tratamiento de elección y añade que en caso de detección tardía, se podría considerar el inicio del tratamiento con valganciclovir entre el primer mes y los tres meses de vida basándose en los resultados del estudio CONCERT 2.0 (79). En cualquier caso, el tratamiento debe prolongarse un máximo de 6 meses y con monitorización continuada de su toxicidad.

Con respecto a las condiciones de uso, hay que señalar que valganciclovir solo cuenta con autorización en España para los RN para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos para CMV que hayan recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo para CMV. Y ganciclovir para la prevención de la enfermedad por CMV utilizando profilaxis universal en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (81).

Finalmente, cabe destacar que en el caso de los RN con infección por CMVc que reciban tratamiento antiviral se deben monitorizar los signos de toxicidad como la neutropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y complicaciones del catéter intravenoso como una reacción local, infección, úlceras y cicatrización (81). Este seguimiento contempla hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas, pruebas de función hepática y pruebas de función renal realizadas de forma periódica hasta fin de tratamiento (80).

IV.1.2.3.4 Tratamiento y seguimiento de las secuelas debidas a la infección por CMVc

- **Trastornos auditivos:** Los niños/as con infección por CMVc y HNS se benefician de la derivación a programas de intervención temprana y adaptaciones educativas. Es posible que se necesiten audífonos y, si se produce una progresión a una pérdida auditiva profunda, puede estar indicado el implante coclear. Se recomiendan evaluaciones auditivas cada tres a seis meses durante los primeros tres años de vida y, posteriormente, anualmente hasta al menos los

18 años (80, 82). El grupo transdisciplinar de expertos en CMVc, ECCI, en sus últimas recomendaciones publicadas en el 2024 para el manejo prenatal, neonatal y posnatal del CMVc (73), en bebés con audición normal al nacer, con momento desconocido de infección por CMV durante el embarazo o infección conocida en el primer trimestre, recomiendan un seguimiento de la audición hasta al menos los 5 años de edad.

- **Manifestaciones del sistema nervioso central, del comportamiento y del desarrollo:** En niños/as con infección por CMVc y manifestaciones neurológicas se recomienda seguimiento para facilitar el reconocimiento temprano de estos problemas y puesta en marcha de servicios de apoyo como servicios de educación especial, logopedia, terapia ocupacional, fisioterapia, amplificación y rehabilitación según las necesidades específicas de cada paciente (82,83). Algunos niños pueden requerir la participación de consultas de ortopedia y fisioterapia. La consulta neurológica puede estar indicada para el manejo de las convulsiones; no obstante, en raras ocasiones se requieren intervenciones neuroquirúrgicas (82).
- **Enfermedad ocular:** la coriorretinitis, la retinopatía, la atrofia óptica y el estrabismo requieren un tratamiento especializado. Se recomienda repetir las evaluaciones oftalmológicas para RN con CMVc sintomático durante el primer año de vida y luego anualmente. Las terapias especiales para las personas con discapacidad visual o las terapias especializadas para la discapacidad visual cortical también pueden ser necesarias (82).
- **Enfermedad dental:** se sugieren visitas regulares al dentista para la detección de lesiones mecánicas por traumatismos menores y las caries debidas a la hipoplasia e hipocalcificación del esmalte dental por la infección de CMVc (82).

IV.1.3 Población diana

El número de RN susceptibles de someterse a un programa de cribado neonatal sistemático para CMVc serían todos los RN en España. Lo que supone una cifra aproximada de 341.315 RN anuales, teniendo en cuenta que este fue el número de nacimientos que se produjeron en España en el año 2020 (84). Considerando que la tasa de prevalencia del CMVc es del 0,47 % en nuestro país (7) y que aproximadamente el 10 % de los RN infectados con CMVc presentará sintomatología compatible al nacer (85), la población estimada en España sin contar los RN sintomáticos sería de 341.155 RN anuales.

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

IV.2.1 Características de la tecnología

Nombre de la tecnología: Cribado sistemático neonatal de CMVc.

Nombre del comparador: Detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español y que incluye: 1) no realizar ningún cribado, es decir detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad y 2) realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de hipoacusia realizado con pruebas auditivas.

Existen dos estrategias principales de cribado de CMVc en RN: sistemático y dirigido.

El **cribado dirigido de CMVc**. Este enfoque implica realizar una prueba diagnóstica de CMVc en los RN solo después de no superar el cribado neonatal de hipoacusia realizado con pruebas auditivas (UNHS, por sus siglas en inglés, universal newborn hearing screening) realizadas mediante respuesta auditiva del tronco cerebral automatizada o emisiones otoacústicas cuando este se realiza habitualmente. Esta estrategia de cribado permite la identificación de casos de HNS relacionados con el CMVc. Este enfoque presenta un inconveniente, y es que la mayoría de la pérdida auditiva asociada al CMVc no se detecta a través del cribado UNHS. Y esto se debe a que la pérdida auditiva se desarrolla principalmente durante el primer año de vida y puede continuar hasta al menos los 5 años de edad (38). Según el estudio realizado por **Fowler et al. 2017** (39), que examinó a 99.945 RN tanto para la discapacidad auditiva como para la presencia o ausencia de CMVc, el UNHS identificaría solamente el 57 % de los casos que presentan HNS asociada a CMVc al nacer. Además, no detectaría el 43 % de positivos para CMV, donde la HNS se manifestaría entre las 3 y 8 primeras semanas de vida. Y entre aquellos RN con CMVc asintomático, no detectaría el 53 % de positivos para CMV que manifestarían HNS entre las 3 y 8 primeras semanas de vida. Por tanto, el cribado dirigido no logra identificar todos los casos de pérdida de audición y, mucho menos, el resto de discapacidades asociadas al CMVc. Por este motivo, existen otros programas que realizan un **cribado dirigido extendido** en el cual, además de cribar a aquellos RN que no superan las pruebas de audición estándar, también hacen pruebas de cribado a aquellos RN con otros signos o condiciones indicadoras de infección por CMVc como trombocitopenia, ictericia, microcefalia, etc. (86).

El **cribado neonatal sistemático de CMVc**. El cribado sistemático consiste en hacer pruebas a todos los RN. Tiene como objetivo prevenir la discapacidad a largo plazo a través de la detección y el tratamiento tempranos de la infección y sintomatología por CMVc. Las posibles intervenciones

podrían incluir medicamentos antivirales o terapias no farmacológicas, como terapia del habla y del lenguaje, terapia ocupacional, fisioterapia, implantes cocleares y/o servicios de atención temprana. Aunque la terapia antiviral no se recomienda para el CMVc asintomático, el cribado universal del CMVc permitiría el seguimiento de la aparición de manifestaciones, como la pérdida auditiva de aparición tardía, en todos los RN infectados por CMVc con independencia de la presencia o no de sintomatología en el nacimiento. Esto, permitiría aplicar a tiempo medidas de amplificación y rehabilitación auditivas, así como intervenciones lingüísticas y educativas dirigidas a optimizar el desarrollo y el aprendizaje del lenguaje (40). Entre los factores que podrían influir en los resultados se ha descrito que la adaptación temprana de dispositivos auditivos lograría mejores resultados en el habla, el lenguaje y el rendimiento funcional de los niños con pérdida auditiva (83, 87).

IV.2.2 Requerimientos de la técnica – La prueba inicial de cribado

La PCR realizada con **muestra de orina** es el estándar de referencia (*gold standard*) para la detección de CMVc debido a su validez diagnóstica (sensibilidad: 100 % y especificidad: 99 %) (88). Sin embargo, se han descrito dificultades en la implementación del muestreo de orina como estrategia de cribado sistemático en los RN (21). En los RN la recogida de orina se realiza a través de bolsas tipo pañal adheridas a la piel del neonato. Esto generaría dificultades debido a la posibilidad de contaminación por meconio, retraso de la diuresis, fuga de las bolsas recolectoras de orina e irritación de la piel inducida por las bolsas. Por ello, el cribado de RN basado en muestras de orina se plantea como problemático y se han propuesto alternativas a la recolección a través de gotas de sangre seca obtenidas por punción del talón mediante lanceta (DBS) o muestra de saliva.

La PCR realizada a través de **muestras en DBS** de sangre de talón sería la forma más lógica para el cribado de CMVc, puesto que este muestreo es el que se utiliza rutinariamente para el cribado de otras condiciones neonatales. Pero un informe realizado por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en 2017 (74) concluyó con base en una RS + metanálisis (MA) (**Wang et al. 2015**) (89) que la PCR en muestras de DBS en los RN no es lo suficientemente sensible como para ser una prueba de cribado fiable inicial para el CMVc en comparación con la PCR o el cultivo viral de saliva u orina en RN. La RS de **Wang et al. 2015** (89) revisó estudios sobre el rendimiento de la PCR con DBS para determinar si la técnica podría ser utilizada eficazmente en el cribado de CMVc en RN. Incluyeron quince estudios realizados en RN con menos de una semana de edad, pero con características heterogéneas debido a que algunos estudios solamente

incluyeron pacientes sintomáticos o con sospecha previa de CMVc. Los estándares de referencia fueron el cultivo viral o la detección por PCR en orina y/o saliva. Se incluyeron estudios que utilizaron con prueba índice la PCRq o la Nested – PCR. Los autores de la RS concluyeron que en comparación con el cultivo viral o PCR de saliva u orina de RN, la especificidad de la PCR en DBS es muy alta, 0,999 (IC 95 % = 0,998–0,999). Sin embargo, la sensibilidad es baja 0,844 (IC 95 % = 0,812–0,872), especialmente cuando se consideran solamente los resultados agrupados de los siete estudios prospectivos, 0,623 (0,548 – 0,693). De esta RS cabe destacar varias limitaciones en cuanto a la heterogeneidad de los estudios, la calidad y la aplicabilidad de la evidencia que pueden afectar al rendimiento de estos resultados en función de la técnica utilizada y la población que es cribada. De los estudios incluidos en **Wang et al. 2015** (89) hay que destacar el estudio de **Boppana et al. (2010)** (90), que realizaron un cribado sistemático utilizando una PCRq con DBS de alto rendimiento. Incluyeron 20.448 RN y lo compararon con el cultivo rápido de saliva. Concluyeron que la PCRq en DBS no es adecuada para el cribado de CMVc en RN. La sensibilidad obtenida con un cebador fue del: 28,3 % (IC 95%, 17,4 % a 41,4 %). La sensibilidad con dos cebadores fue del 34,4 % (IC 95% IC, 18,6 % a 53,2 %). Los bajos resultados de sensibilidad se atribuyen a que la sangre periférica del talón puede tener niveles indetectables de CMV, a que la viremia podría no haber ocurrido en el momento de la toma de sangre, o a que el tiempo de almacenamiento de la muestra puede afectar a la prueba (20).

La recolección y el análisis del **fluido salival** es una alternativa de muestreo rápida para detectar el ADN de CMVc mediante PCR (21). Esta técnica presenta la ventaja de que la recolección de la saliva mediante hisopos orales frotando el interior de la boca del RN es mucho más práctica que la orina. Una RS + MA reciente realizada por **Zheng et al. 2022** (91) comparó la precisión de la PCR en saliva con otros métodos para el diagnóstico de la infección por CMVc en RN. Incluyeron 9 estudios que utilizaron diferentes estándares de referencia (PCR en orina, cultivo en orina o cultivo en saliva). La prueba índice utilizada en los diferentes estudios fue la PCR nested y la PCRq, aunque algunos estudios no especificaron el tipo de PCR utilizada. Los resultados del MA mostraron que la PCR en saliva tiene una alta sensibilidad (0,91 [IC 95%: 0,70 a 0,98]) y especificidad (1,00 [IC 95%: 1,00 a 1,00]) (I₂ = 95,55 %). El área bajo la curva (AUC) fue del 1,00 [IC 95%: 0,99–1,00]. Además, al comparar con la PCR en orina como estándar de referencia, la sensibilidad fue del 0,87 [IC 95%: 0,79, 0,92], la especificidad fue del 1,00 [IC 95%: 1,00 - 1,00] y el AUC fue del 1,00 [IC 95%: 0,99 - 1,00]. Los autores concluyeron que la PCR en saliva es una herramienta de diagnóstico útil para la infección por CMVc en RN y con una alta capacidad para discriminar entre RN con infección por CMVc y aquellos sin infección por CMVc. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta RS presenta limitaciones, como la heterogeneidad entre los diseños de los estudios

incluidos, la variabilidad en el número y características de los RN, algunos de ellos con sospecha de infección por CMVc, así como la variabilidad en las pruebas índice y de referencia, además de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos. Por otro lado, un informe realizado por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en 2017 concluyó que la PCR de muestras de saliva, especialmente en muestras secas, es una candidata para prueba de cribado de RN, pero su valor como herramienta de cribado tendría que ser evaluado más a fondo en estudios futuros. Sus conclusiones se basan en tres estudios (**Boppana et al. 2011** (92), **Pinninti et al. 2015** (93) y **Waters et al. 2014** (21)), dos de los cuales también fueron incluidos en la RS de **Zheng et al. 2022** (91) con importantes limitaciones. Las conclusiones se deben a la calidad metodológica de los estudios evaluados y a la falta de evidencia sobre cómo se correlacionan los resultados de las pruebas de detección con la probabilidad de aparición de secuelas debidas a la infección por CMVc.

Los resultados descritos sugieren que la PCR realizada con muestras de saliva podría ser la única prueba que cumple con los requisitos de simplicidad, seguridad, precisión y validación para su uso como prueba de cribado. Sin embargo, la evidencia es limitada debido a los sesgos y a la heterogeneidad de los estudios que evalúan su rendimiento como prueba de cribado. El rendimiento de las pruebas varía en función de la población a la que se aplica, del tipo de PCR y del estándar de referencia con el que se compara. Es objeto de este informe tratar de responder al rendimiento de la PCRq en muestras de saliva y DBS para la detección de CMVc como prueba de cribado universal en todos los RN en comparación con la PCRq con muestras de orina que se utiliza como prueba de oro en la práctica clínica habitual.

IV.2.3 Utilización

Actualmente, en el SNS español, los RN no son examinados de forma sistemática para CMVc. Y el cribado dirigido de CMVc no está protocolizado ni se realiza en todas las comunidades autónomas (CC. AA.) ni en todos los centros hospitalarios del SNS. Según las últimas recomendaciones recogidas en el documento *Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del programa de cribado neonatal de hipoacusia en el SNS* elaborado por el Grupo de trabajo de cribado neonatal de hipoacusia de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública en 2023 establece como recomendación, no como requisito, que debería realizarse la detección del CMVc por PCR a todos los RN que no superen el cribado auditivo neonatal bilateral (94). Hay que destacar que en España el cribado auditivo neonatal se realiza mediante respuesta auditiva del tronco cerebral automatizada o emisiones otoacústicas.

En el contexto internacional, el cribado sistemático neonatal de CMVc es una práctica estándar en Ontario (Canadá), en Saskatchewan, y Minnesota (EE. UU.) (95-98). El cribado sistemático de CMVc en RN también ha sido presentado al *Uniform Screening Panel* de los EE. UU. y es objeto de un proyecto de ley federal que está siendo considerado por el congreso (99). Todos los programas de cribado sistemático neonatal de CMVc actualmente en vigor emplean la PCR con muestra DBS de sangre de talón como prueba de cribado. En Europa, no se ha identificado ningún país que realice cribado sistemático neonatal de CMVc.

IV.2.4 Regulación: licencias y autorizaciones

Con respecto a la regulación de la prueba de detección utilizada para el cribado, en España, cuentan con marcado CE y autorización para comercialización de varios kits de PCRqr que permiten determinar la carga viral en muestras de sangre o plasma. Pero no todos ellos cuentan con certificación para muestras de saliva o DBS en RN. A pesar de ello, a menudo se realizan técnicas no comerciales en el laboratorio de microbiología para uso interno del hospital o de investigación, así como el uso de los kits comerciales para otras muestras diferentes a las autorizadas, indicando que esa aplicación queda fuera de las especificaciones del marcado CE para los productos sanitarios de investigación in vitro.

Los kits de PCRqr para la detección del CMV actualmente comercializados y de uso más frecuente en España son:

- Cobas® CMV de Roche para muestras de plasma.
- CMV ELITe MGB Kit de ELITECH para muestras de plasma, de sangre total, de orina, de saliva, de células o de líquido cefalorraquídeo.
- ABBOTT REALTIME CMV DE ABBOT para muestras de plasma o sangre total.
- RealStar® CMV PCR Kits de Altona Diagnostics para muestras de plasma y de sangre total.
- CMV R-gene de BioMérieux para muestras de sangre total, de plasma, de suero, de líquido cefalorraquídeo, de líquido amniótico, de biopsias, de orina y lavado broncoalveolar.
- GeneProof Cytomegalovirus PCR Kit de GeneProof para muestras de plasma, de suero, de orina y de sangre total.
- VIASURE Real Time PCR Detection Kits de CerTest Biotec para muestras de plasma.

IV.2.5 Financiación de la tecnología

Actualmente, el cribado neonatal sistemático para la detección de CMVc no es una prestación pública en el SNS.

V. Justificación

De acuerdo a la Ley 33/2011 general de salud pública, se entiende por “cribado” aquellas actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento temprano, que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica.

El *Documento marco sobre cribado poblacional desarrollado por el Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública* (12) establece los criterios y requisitos clave para la implantación de los programas de cribado en España, con el objetivo de guiar a los sistemas de salud de las CC. AA. para la toma de decisiones estratégicas sobre estos programas:

Relativos al problema de salud

1. Problema importante de salud
2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida
3. Periodo de latencia detectable
4. Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas

Relativos a la prueba inicial de cribado

5. Prueba simple y segura
6. Prueba válida, fiable y eficiente
7. Prueba aceptable
8. Criterios para la selección de mutaciones a incluir

Relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento

9. Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento
10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática
11. Atención sanitaria habitual optimizada

Relativos al programa

12. Evidencia de eficacia
13. Beneficio que supere los potenciales riesgos
14. Población diana bien definida
15. Coste equilibrado

16. Programa completo aceptable
17. Evaluación y calidad
18. Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud

El presente informe surge a petición de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación, que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de 2022 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS. Esta solicitud se realiza bajo la demanda de algunas CC. AA. y asociaciones de pediatría que reclaman la realización de este cribado, puesto que la incidencia de CMVc es mayor que la de algunas enfermedades que se criban en la actualidad. El objetivo de la petición, por parte de la Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud de la Dirección General Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, es obtener información sobre el cribado neonatal sistemático del CMVc mediante determinación en PCR en muestra de sangre o en saliva que sirva de base para la toma de decisiones sobre la posible propuesta de concreción en la cartera común de servicios del SNS. En concreto sobre:

1. Si la prueba de detección de CMVc en muestra de sangre de talón o en muestra de saliva es lo suficientemente válida, fiable y eficiente para ser incluida como prueba de cribado neonatal sistemático.
2. Si los niños/as asintomáticos/as, pero detectados/as como positivos/as para CMVc en la prueba de cribado, podrían beneficiarse de un tratamiento con antivirales como el valganciclovir.
3. Si el programa de cribado neonatal sistemático de CMVc disminuye la mortalidad y las secuelas producidas por la infección de CMVc.
4. La factibilidad de los cambios que se deberían realizar en el programa de cribado neonatal actual para incluir la recogida de una muestra de saliva a todos los RN, teniendo en cuenta que la muestra de sangre de talón ya se recoge en los cribados neonatales actuales de enfermedades metabólicas.

VI. Objetivos y pregunta de investigación

VI.1 Objetivos

VI.1.1 Objetivo general

Determinar la seguridad, la eficacia, la efectividad y el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático de CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva.

VI.1.2 Objetivos específicos

1. Conocer el rendimiento y la eficiencia de la PCRq como prueba para la detección de CMVc en muestra de sangre de talón o en muestra de saliva.
2. Estimar la seguridad, la eficacia y la efectividad de los antivirales para el tratamiento de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación diagnóstica de CMVc.
3. Valorar otros aspectos (organizativos, éticos, sociales y legales) a tener en consideración para la posible implementación de un programa de cribado neonatal sistemático de CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva.
4. Valorar si, de acuerdo con la evidencia disponible, el cribado neonatal sistemático de CMVc cumple los requisitos clave para la implantación del programa de cribado en España recogidos en el *Documento marco sobre cribado poblacional*.

VI.2 Preguntas de investigación

- **Pregunta 1:** ¿Cuál es el rendimiento de la PCRq como prueba de detección de la infección por CMVc en muestra de sangre de talón o en muestra de saliva en comparación con la PCRq realizada con muestras de orina en neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento?
- **Pregunta 2:** ¿Cuál es la eficiencia de la PCRq para la detección de la infección por CMVc en muestra de sangre de talón o en muestra

de saliva en comparación con la PCRq realizada con muestras de orina en neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento?

- **Pregunta 3:** ¿Cuál es la seguridad, la eficacia y la efectividad de los antivirales para el tratamiento de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación de infección CMVc comparado con no aplicar tratamiento antiviral?
- **Pregunta 4:** ¿Cuál es la seguridad, la eficacia y la efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc en neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva en comparación con no realizar ningún cribado o realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de hipoacusia realizado con pruebas auditivas?
- **Pregunta 5:** ¿Cuáles es el coste-efectividad y el impacto presupuestario de un programa de cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español?
- **Pregunta 6:** ¿Cuáles son los aspectos (organizativos, éticos, sociales y legales) a tener en consideración para la posible implementación de un programa de cribado neonatal sistemático de infección por CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva?

VII. Metodología

La realización de este informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model ® (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (100) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones (RedETS) del SNS (101).

Para dar respuesta a los objetivos de este informe se realizaron RS de la literatura, revisiones panorámicas y estudios primarios en función del tipo de pregunta de investigación planteada. Las RS se realizaron de acuerdo con la metodología desarrollada por la Colaboración Cochrane (102) para la conducción de RS y se fundamentaron en la selección de trabajos publicados con mayor nivel de evidencia basándose en su diseño o correcto desarrollo metodológico. Las revisiones panorámicas se basaron en la metodología propuesta por JBI *Manual for Evidence Synthesis* en su capítulo titulado *Chapter 10: Scoping reviews* (103) y la declaración PRISMA-ScR (104).

Para dar contestación a las preguntas 1, 2, 3, 4 de este informe se realizó una RS. Para contestar a la pregunta 6 se realizó una revisión panorámica. Para dar respuesta a la pregunta de investigación 5 se hizo un estudio primario de coste-efectividad y de impacto presupuestario. La revisión narrativa se utilizó para realizar la descripción de la infección por CMVc como problema de salud y de las características técnicas del cribado neonatal sistemático de CMVc mediante PCRq en muestras de sangre de talón o saliva.

Antes de la elaboración de este informe se elaboró un protocolo de trabajo para determinar los objetivos de las revisiones, así como la metodología y procedimientos específicos a realizar (estrategia de búsqueda, bases de datos electrónicas a consultar, criterios de selección de artículos, etc.).

VII.1 Metodología de la revisión sistemática

VII.1.1 Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección de la pregunta 1 fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- *Población:* Neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento.

- *Prueba índice:* PCRq en muestras de sangre de talón o saliva.
- Estándar de referencia: PCRq en orina.
- Medidas de resultados:
 - Validez: sensibilidad y especificidad
 - Seguridad: valores predictivos (positivo y negativo)
 - Rendimiento: *Odds ratio* diagnóstica, Razón de verosimilitud (*Likelihood ratio*)
 - Fiabilidad: el índice de concordancia Kappa se consideró en caso de ausencia o en presencia de resultados limitados sobre el rendimiento de la prueba
- *Diseño:* en el siguiente orden de prioridad, ETS, RS con o sin MA, ECA, ensayos no aleatorizados (NECA), estudios observacionales de pruebas diagnósticas.
- Idioma de la publicación: inglés y español.
- *Fecha de publicación:* 25 años para estudios primarios, 10 años para RS y ETS.

Criterios de exclusión:

- *Población:* Población con algún riesgo de infección por CMVc (madre confirmada o sospecha de infección por CMVc en el RN), RN prematuros, RN ingresados en unidad de cuidados intensivos, adultos y RN de más de 3 semanas.
- *Prueba índice:* Otros tipos de PCR diferentes a la PCRq, como la nested-PCR o la pool PCR.
- *Estándar de referencia:* Cultivo viral en cualquier tipo de muestra.
- *Diseño:* Estudios preclínicos, a propósito de un caso y series de casos.
- *Tipo de publicación:* material promocional, pósteres, comunicaciones en congresos, editoriales y comentarios.

Los criterios de selección de la pregunta 2 fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- *Población:* Neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento.

- *Intervención:* PCRq en muestras de sangre de talón o saliva.
- *Comparador:* PCRq en muestras de orina.
- *Medidas de resultados:* Coste-efectividad y coste-utilidad.
- *Diseño:* en el siguiente orden de prioridad, ETS, RS, estudios y modelos de evaluación económica.
- Idioma de la publicación: inglés y español.
- *Fecha de publicación:* 25 años para estudios primarios, 10 años para RS y ETS.

Criterios de exclusión:

- *Población:* Población con algún riesgo de tener CMV (madre confirmada o sospecha de infección por CMVc en el RN), RN prematuros, RN ingresados en unidad de cuidados intensivos, adultos y RN de más de 3 semanas.
- *Prueba índice:* Otros tipos de PCR diferentes a la PCRq, como la nested-PCR o la pool PCR.
- *Comparador:* Cultivo viral en cualquier tipo de muestras.
- *Diseño:* Estudios preclínicos, a propósito de un caso y series de casos.
- *Tipo de publicación:* material promocional, pósteres, comunicaciones en congresos, editoriales y comentarios.

Los criterios de selección de la pregunta 3 fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- *Población:* Neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento (asintomáticos) o paucisintomáticos.
- *Intervención:* valganciclovir o ganciclovir.
- *Comparador:* no recibir tratamiento antiviral.
- *Medidas de resultados:* Cualquier outcome de eficacia o efectividad a corto, medio o largo plazo.
- *Diseño:* en el siguiente orden de prioridad, ETS, RS con o sin MA, ECA y NECA, estudios observacionales de cohortes con grupo control.

- *Idioma de la publicación:* inglés y español.
- *Fecha de publicación:* 25 años para estudios primarios, 10 años para RS y ETS.

Criterios de exclusión:

- *Población:* RN con infección por CMVc sintomáticos, adultos y RN de más de 3 semanas.
- *Prueba índice:* otros tipos de PCR diferentes PCRq, como son la nested-PCR o la pool PCR.
- *Comparador:* otros antivirales y otros tratamientos diferentes a los antivirales.
- *Diseño:* Estudios preclínicos, a propósito de un caso y series de casos.
- *Tipo de publicación:* material promocional, pósteres, comunicaciones en congresos, editoriales y comentarios.

Los criterios de selección de la pregunta 4 fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- *Población:* Neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento.
- *Intervención:* Programa de cribado neonatal sistemático para la detección de CMVc realizado mediante PCR en muestras de sangre de talón o saliva en entorno hospitalario. (El programa de cribado incluye tanto las actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, como su diagnóstico y a su seguimiento y su tratamiento temprano).
- *Comparador:* detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español y que incluye: 1) no realizar ningún cribado, es decir detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad y 2) realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de HNS realizado con pruebas auditivas.
- Tipos de medidas de resultados:
 - Seguridad:
 - Posibles eventos adversos derivados de la toma de muestra y de la realización de PCR.

- Posibles efectos dañinos derivados de un falso positivo en el cribado (estrés, ansiedad, etc.).
- Posibles efectos dañinos derivados de las pruebas y de los tratamientos no necesarios asociados al resultado falso positivo en el cribado.
- Posibles efectos dañinos debidos al retraso de detección de la enfermedad con motivo de un falso negativo en el cribado (consecuencias médicas, psicológicas, económicas o legales).
- Eficacia y Efectividad:
 - Mortalidad: desde el nacimiento y hasta la edad adulta.
 - Mortalidad global por todas las causas: tasas de mortalidad o supervivencia.
 - Mortalidad específica por enfermedad: tasas de mortalidad por infección CMVc
 - Morbilidad: Frecuencia, gravedad y cambios en la progresión de síntomas, de signos y eventos relacionados con la infección CMVc desde el nacimiento y hasta la edad adulta. Pérdida de audición: frecuencia, grados y progresión (total, parcial, unilateral, bilateral, etc.)
- Variables funcionales: Frecuencia, gravedad y cambios en la progresión de trastornos del comportamiento y del desarrollo debidos a la infección por CMVc: por ejemplo, trastorno del espectro autista, déficit de atención y la hiperactividad, trastorno del desarrollo del lenguaje, discapacidad intelectual.
- Calidad de vida relacionada con la salud del paciente y familiares.
- *Diseño*: en el siguiente orden de prioridad, ETS, RS con o sin MA, ECA y NECA, estudios observacionales de cohortes con grupo control, estudios de cohortes sin grupo control.
- Idioma de la publicación: inglés y español.
- *Fecha de publicación*: 25 años para estudios primarios, 10 años para RS y ETS.

Criterios de exclusión:

- *Diseño*: Estudios preclínicos, a propósito de un caso y series de casos.
- *Comparador*: Cribado de CMV prenatal.

- *Diseño*: Estudios preclínicos, a propósito de un caso y series de casos.
- *Tipo de publicación*: material promocional, pósteres, comunicaciones en congresos, editoriales y comentarios.

El proceso de selección a título y resumen se realizó por un único autor después de haber obtenido un grado de acuerdo ≥ 90 % con un segundo autor en una prueba piloto del 20 % de los artículos identificados a título y resumen. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos autores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. La selección a texto completo se realizó por un único autor y un segundo autor del informe realizó una revisión. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre los autores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. El proceso de selección fue realizado mediante la plataforma Covidence (105), tanto para el cribado por título y resumen, como para la selección a texto completo.

VII.1.2 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó mediante la aplicación disponible en la plataforma de *Fichas de Lectura Crítica 3.0 (FLC) del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, OSTEBA* (106) que contiene varios formularios de extracción en función del diseño del estudio y permite generar automáticamente tablas de evidencia a partir de los datos introducidos. La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por un autor y revisada por un segundo autor. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos autores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor.

VII.1.3 Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó mediante los siguientes instrumentos:

- QUADAS-2 para los estudios sobre pruebas diagnósticas que califica la probabilidad de sesgo de los estudios y su aplicabilidad en alta, baja e incierta (107).
- RoB 2 para evaluar el riesgo de sesgo en los resultados derivados de ECA (108).
- ROBINS I para evaluar el riesgo de sesgo en los resultados derivados de estudios no aleatorizados que comparan los efectos de dos o más intervenciones (109).

- *Fichas de Lectura Crítica 3.0* para los estudios de cohortes sin grupo control (106). Debido a la falta de una plantilla para evaluar la calidad de este tipo de estudios, se utilizó la plantilla destinada a las series de casos.

La valoración de la calidad fue llevada a cabo por un autor y revisada por un segundo autor. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos autores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor.

VII.1.4 Evaluación de la aplicabilidad

La aplicabilidad de los estudios incluidos se valoró contrastándolos con la población, la intervención y el ámbito geográfico y clínico de los objetivos del presente informe. Para analizar la aplicabilidad se utilizaron los criterios de la herramienta QUADAS-2 cuando fue aplicable y se tuvieron en consideración los criterios de la tabla descrita en el EUnetHTA JA2 WP7 *Position paper on how to best formulate research recommendations de 2015* (110), tal como describe la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la RedETS (101). Los resultados del análisis de la aplicabilidad se describieron en el apartado reservado para la discusión de este informe.

VII.1.5 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se diseñaron 4 estrategias de búsqueda independientes para responder a las preguntas incluidas en este informe. Una primera estrategia para hallar publicaciones referidas a programas de cribado neonatal para la infección por CMVc (A), otra estrategia para encontrar estudios sobre rendimiento de la PCRq en el cribado neonatal del CMVc (B), otra para aspectos de eficiencia de la PCRq en el cribado neonatal del CMVc (C) y una última estrategia sobre tratamiento antiviral para la infección por CMVc en RN (D).

En todos los casos, se diseñó la estrategia en Medline (OVID) utilizando los términos MeSH y el lenguaje natural. Esta estrategia fue adaptada a las demás bases de datos teniendo en cuenta sus propias características, adaptando el lenguaje controlado y su sintaxis. Las búsquedas definitivas se realizaron en: Medline (OVID), Embase, *Cochrane Library*, Scopus, *Web of Science*, Epistemonikos y *HTA Database*. En todas las ejecuciones de búsqueda en Embase se excluyeron las notas, cartas, editoriales, preprints y resúmenes de congresos.

A continuación, se describen las características propias de cada búsqueda, así como su fecha de ejecución:

1. Programa de cribado neonatal de la infección por CMVc: La búsqueda se ejecutó el 26 de octubre de 2023 en las bases de datos mencionadas.
2. Rendimiento de la PCRq como prueba de detección del CMVc en neonatos: Se aplicó el filtro para tests diagnósticos, diseñado para Medline (OVID) por la *Health Information Unit* de la Universidad de McMaster; este filtro se adaptó a las otras bases de datos. La búsqueda se ejecutó en todas las bases de datos el 31 de octubre de 2023.
3. Eficiencia de la PCRq en el cribado neonatal del CMVc: Se aplicó el filtro para evaluaciones económicas y modelos de la CADTH (111); este filtro se adaptó a las otras bases de datos. La búsqueda se ejecutó en todas las bases de datos el 31 de octubre de 2023.
4. Tratamiento antiviral para la infección por CMVc en RN: Se introdujeron en la búsqueda los filtros para RS, MA y comparaciones indirectas, ECA y estudios observacionales de la CADTH (112-114), estos filtros se adaptaron a las otras bases de datos. La búsqueda se ejecutó en todas las bases de datos entre el 31 de octubre y el 2 de noviembre de 2023.

Las estrategias de búsqueda completas para cada base de datos se pueden consultar en la sección (14.1) de anexos.

VII.1.6 Síntesis de los datos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo con síntesis narrativa de las características de los estudios, de los métodos utilizados y de sus resultados. La información se sintetizó para cada desenlace de interés analizado según la pregunta de investigación a responder en formato tabulado. En la RS realizada no fue posible combinar los resultados mediante técnicas de metanálisis estandarizadas debido a la falta de estudios que permitieran agregar resultados.

VII.1.7 Estudios en curso

Para la identificación de los estudios en curso, se ejecutaron tres búsquedas independientes según las preguntas incluidas en este informe: programas de cribado neonatal para la infección por CMVc (A), rendimiento de la PCRq en el cribado neonatal del CMVc (B), tratamiento antiviral para la infección por CMVc en RN (C), en las páginas de registros de ensayos clínicos: Clinicaltrials.gov; ICTRP database (*International Clinical Trials Registry Platform*) y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) con los filtros para CT.gov e ICTRP. Cada una de estas búsquedas se adaptó a las características de CT.gov y de ICTRP, en el caso de CENTRAL se utilizó la búsqueda diseñada para recuperar estudios primarios y RS.

Los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron gestionados a través del programa Rayyan (115), donde se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente para cada una de las preguntas de investigación. Los datos se recogieron en una tabla de extracción previamente diseñada y consensuada, y se sintetizaron de forma cualitativa en el informe.

VII.2 Metodología de la revisión de alcance

VII.2.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda llevadas a término fueron las mismas que las descritas en el apartado 7.1.5.

VII.2.2 Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección de la pregunta 6 fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- *Población:* Neonatos de ambos sexos con menos de 3 semanas de edad y sin sospecha de infección por CMVc ni sintomatología clínica compatible al nacimiento.
- *Concepto:* Aspectos organizativos, éticos, legales, sociales, satisfacción y aceptabilidad de los programas de cribado neonatal sistemático para la detección de CMVc realizado mediante PCR en muestras de sangre de talón o saliva en entorno hospitalario.
- *Contexto:* España y ámbitos contexto-culturales similares al español de los continentes europeo, norte americano y australiano.
- *Diseño:* en el siguiente orden de prioridad, ETS, GPC, RS con o sin MA, ECA y NECA, estudios observacionales de cohortes con grupo control, estudios de cohortes sin grupo control y estudios cuantitativos o cualitativos sobre satisfacción y percepción de pacientes y literatura gris publicada por instituciones oficiales.
- Idioma de la publicación: inglés y español.
- *Fecha de publicación:* últimos 25 años para estudios primarios, 5 años para GPC y 10 años para RS y ETS.

Criterios de exclusión:

- *Tipo de publicación:* material promocional, pósteres, comunicaciones en congresos, editoriales y comentarios.
- *Diseño:* Estudios preclínicos.

El proceso de selección a título y resumen se realizó por un único autor después de haber obtenido un grado de acuerdo ≥ 90 % con un segundo autor en una prueba piloto del 20 % de los artículos identificados a título y resumen. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos autores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. La selección a texto completo se realizó por un único autor y se revisó por un segundo autor. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre los autores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor.

El proceso de selección fue realizado mediante la plataforma Covidence (105), tanto para el cribado por título y resumen, como para la selección a texto completo.

VII.2.3 Síntesis de los datos

Un autor llevó a cabo un análisis descriptivo con síntesis narrativa de las características de los estudios, de los métodos utilizados y de sus resultados. La información se sintetizó para cada desenlace de interés analizado según la pregunta de investigación a responder en formato tabulado.

VII.3 Metodología de la evaluación económica

VII.3.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un análisis de coste-utilidad mediante un árbol de decisión y un modelo de Markov para evaluar la eficiencia de tres estrategias de detección del CMVc: 1) un programa de cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc mediante PCR en saliva, 2) un cribado neonatal dirigido de CMVc después de no superar el cribado UNHS y 3) no cribado, es decir, detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad. Los métodos y el reporte de esta evaluación fueron consistentes con la lista de verificación de la propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias de López Bastida (116).

Se calculó la ratio de coste-utilidad incremental (RCUI) a partir de los costes y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) para las tres estrategias. Un árbol de decisión se utilizó para simular las tres estrategias, con el propósito de definir la proporción de neonatos diagnosticados de CMVc en los primeros 21 días tras el nacimiento y la presencia o no de

sintomatología según la estrategia aplicada. Posteriormente, se desarrolló un modelo de Markov que reflejaba la progresión de los estados de salud para la ausencia o presencia de hipoacusia neurosensorial (HNS) y afectación neurológica (AN) durante los primeros 18 años de vida.

Las utilidades se basaron en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que refleja las preferencias y valoraciones individuales sobre su estado de salud. Los parámetros utilizados en los modelos se obtuvieron de las revisiones realizadas en el resto de dominios de este informe ETS y se completó mediante una búsqueda no sistemática de la literatura y con datos de fuentes estadísticas. Además, para aquellos aspectos donde había especial incertidumbre, se realizaron supuestos tras consultar con expertos. Siempre que ha sido posible, se han utilizado fuentes de información españolas o de países de nuestro entorno. Los costes se determinaron a partir de la base de datos e-salud (117).

El análisis de coste-utilidad consistió en calcular la diferencia de costes entre las tres estrategias, así como la diferencia en AVAC. Se obtuvieron las distintas RCUI, resultado de combinar las distintas estrategias, que estiman el coste medio por niño necesario para ganar un AVAC con una estrategia frente a otra. Este análisis se realizó desde la perspectiva del SNS, teniendo en cuenta tanto los costes del cribado o detección como los costes del seguimiento de la enfermedad. El horizonte temporal considerado fueron los primeros 18 años de vida de los neonatos, asumiendo que la enfermedad no progresa más allá de ese período. Se aplicó una tasa de descuento del 3 % para considerar el valor actual tanto de los costes como de los beneficios en salud.

Para evaluar la incertidumbre global que pudiera generar el modelo se llevó a cabo un análisis de sensibilidad. Primero se desarrolló un análisis determinístico univariante para ver el cambio en los resultados del modelo, variando solo un parámetro clave. Concretamente, se analizaron las variables de costes, utilidades, tasa de descuento, efectividad del tratamiento e incidencia de CMVc en España. Para establecer el rango de cada variable se usaron, siempre que fue posible, los intervalos de confianza al 95 % de cada una de las variables. Los resultados fueron reportados en un diagrama de Tornado. A continuación, se modeló un análisis de sensibilidad probabilístico multivariante para evaluar la incertidumbre global del estudio. Dicho análisis se desarrolló mediante una simulación de Montecarlo, basada en simular 1.000 veces el resultado del modelo en función de sus propios parámetros. Así, se determinó el porcentaje de simulaciones que resultaron ser coste-efectivas al variar simultáneamente los valores de las variables del modelo.

Para el análisis se usó una distribución beta para las utilidades, probabilidades de transición e incidencia de la enfermedad y una distribución gamma para los costes. Los valores probabilísticos fueron calculados a partir de los intervalos de confianza al 95 % de cada parámetro. En algunos casos,

cuando se desconocía el intervalo de confianza de los parámetros, se asumió una desviación de +/- 5 % del valor usado para el análisis determinístico. Los resultados fueron plasmados en una curva de aceptabilidad de coste-efectividad y un plano de coste-efectividad.

Para determinar si el cribado sistemático es coste-efectivo, se comparó el resultado de la RCUI con la disponibilidad a pagar para España propuesta por la RedETS, que se establece entre los 22.000 y los 25.000 €/AVAC (3).

Todos los cálculos y análisis se han realizado mediante hojas de cálculo de Microsoft Excel ®.

VII.3.2 Estructura del modelo

VII.3.2.1 Árbol de decisión

Se construyó un árbol de decisión que permitió simular tres estrategias de detección de CMVc y la proporción de neonatos diagnosticados de CMVc durante los primeros 21 días desde su nacimiento (**Figura 1, Figura 2, Figura 3**). Se definió la detección de infección por CMVc en RN como un resultado positivo en la prueba de PCR. Con base en los resultados de la RS realizada en este informe ETS (ver **apartado VIII.1**), donde se sugiere que la PCR en muestras de saliva podría tener mejor rendimiento en el cribado de CMVc que las muestras de DBS, se consideró la PCR en muestras de saliva como la prueba de detección principal. Por ello, en ambas estrategias de cribado (sistemática y dirigida), la determinación de ADN de CMV mediante PCR se llevaría a cabo en el ámbito hospitalario y utilizando muestras de saliva. Además, se realizaría una confirmación diagnóstica posterior mediante PCR en muestras de orina. Se asumió que esta estrategia tiene un rendimiento de detección de la infección por CMVc del 100 % en sensibilidad y especificidad. Los RN con infección de CMVc se clasificaron como sintomáticos si presentaban signos clínicos evidentes de CMVc al momento del nacimiento, y como asintomáticos si no mostraban síntomas ni manifestaciones clínicas detectables al nacer. Las tres estrategias de detección fueron:

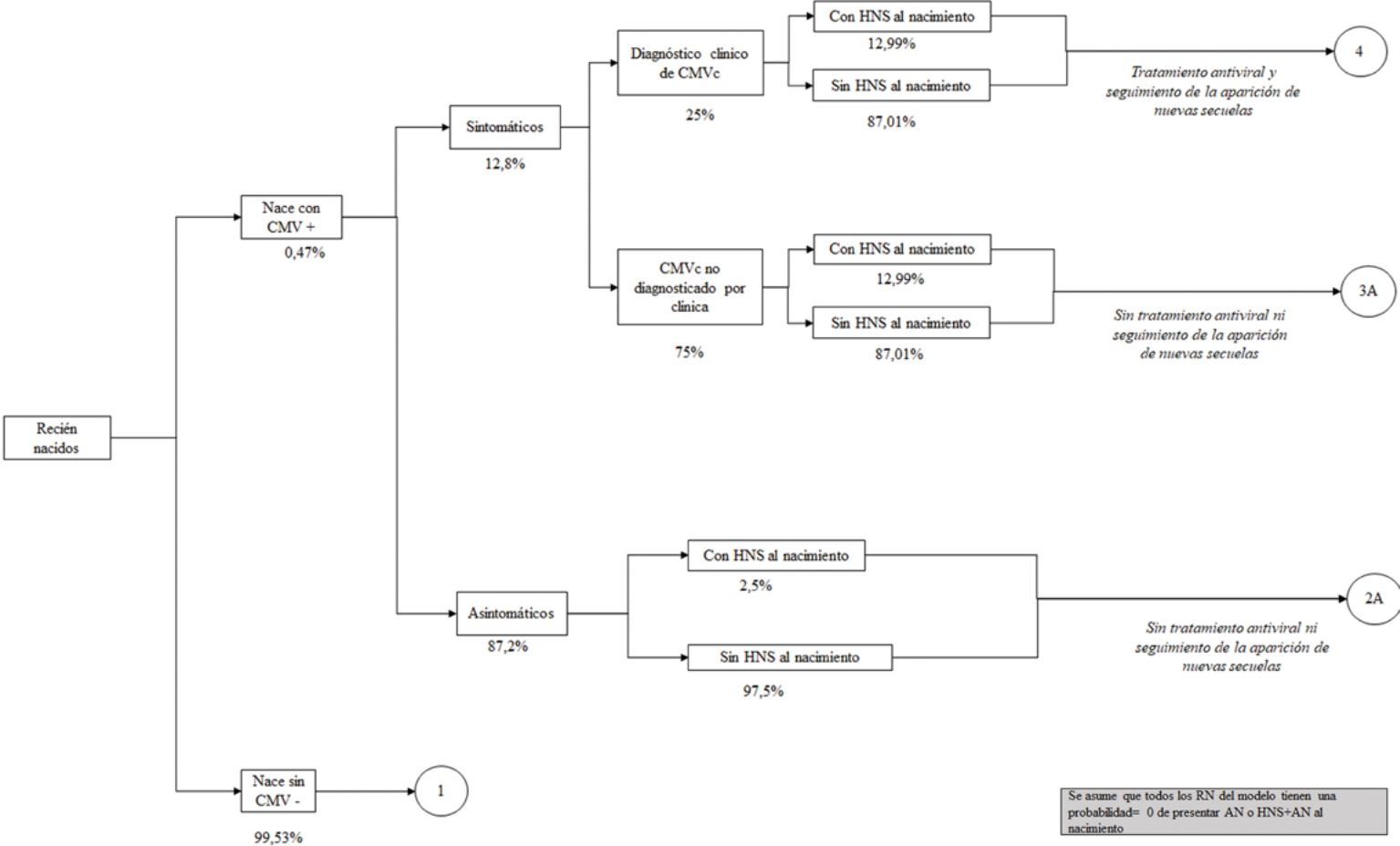
1. **Estrategia basada en la detección clínica del CMVc:** Esta estrategia se fundamenta en la identificación de signos y síntomas compatibles con la infección por CMVc sin la implementación de un cribado universal. De esta forma, únicamente se diagnostican aquellos RN sintomáticos con síntomas aparentes y detectables al nacer. Y estos serían los únicos en recibir tratamiento antiviral con valganciclovir, además del manejo sintomático y el seguimiento para la detección temprana de las secuelas. En esta intervención, algunos RN con CMVc no son detectados a través del diagnóstico clínico rutinario, ya que no presentan síntomas evidentes al nacimiento.

2. **Cribado neonatal sistemático de CMVc:** En esta estrategia, se realiza una prueba de detección de ADN del CMV mediante PCR a todos los RN durante los primeros 21 días de vida. Los resultados de la PCR permiten clasificar a los RN en dos grupos: PCR positivo (indicando infección por CMVc) y PCR negativo (sin infección). En esta estrategia, los RN con resultado positivo serían considerados para tratamiento en función de la presencia de síntomas: los RN sintomáticos recibirían tratamiento con valganciclovir junto con el manejo de los síntomas y el seguimiento en las unidades clínicas establecidas de referencia para la detección temprana de secuelas. Esta misma estrategia se seguiría para los RN asintomáticos con HNS aislada. Sin embargo, a los RN asintomáticos sin HNS aislada, solo se les realizaría seguimiento en las unidades clínicas establecidas para el seguimiento de la detección precoz de secuelas relacionadas con el CMVc.
3. **Cribado neonatal dirigido de CMVc:** Esta estrategia consiste en realizar la prueba de detección de ADN del CMVc mediante PCR a todos los RN que no superaron la prueba del UHNS. En este enfoque, solo se identificaría la infección por CMVc en aquellos RN que tras no superar el UHNS presenten un resultado positivo en la prueba de PCR y aquellos que superen el UHNS, pero presenten manifestaciones clínicas evidentes y sean diagnosticados en consecuencia. Solamente en estos últimos casos, se administraría tratamiento antiviral con valganciclovir, complementado con el seguimiento clínico y tratamiento sintomático correspondiente; a excepción de los RN asintomáticos sin HNS aislada, que solamente recibirían seguimiento en las unidades clínicas establecidas de referencia para el seguimiento de la aparición temprana de sintomatología debida a CMVc.

La población diana de esta evaluación fueron todos los RN vivos en España en el año 2022 (n=329.251)(118). La incidencia de la infección por CMVc en España (0,47 %) se obtuvo del estudio de **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7) donde realizaron un cribado universal prospectivo de CMVc con PCR en saliva y confirmación en orina a todos los RN de la maternidad del Hospital 12 de Octubre durante el periodo comprendido entre febrero del 2017 y febrero del 2018 (7). Del estudio de **Cannon 2014** (40) se obtuvo la probabilidad de ser sintomático o asintomático en RN con infección por CMVc; 12,8 % y 87,2 %, respectivamente. Se asumió que el 25 % de las infecciones sintomáticas por CMVc se diagnostican clínicamente por la presentación de síntomas aparentes (119). Se determinó una prevalencia de HNS al nacimiento entre RN con infección por CMVc del 12,99 % y del 2,5 % para sintomáticos y asintomáticos, respectivamente (119, 120). Los resultados del programa de UHNS en España se tomaron del *Programa galego para a detección da xordeira en período neonatal (PGDXPN)* con resultados de los años 2002-2022 (121), que fueron: un 0,72 % para la

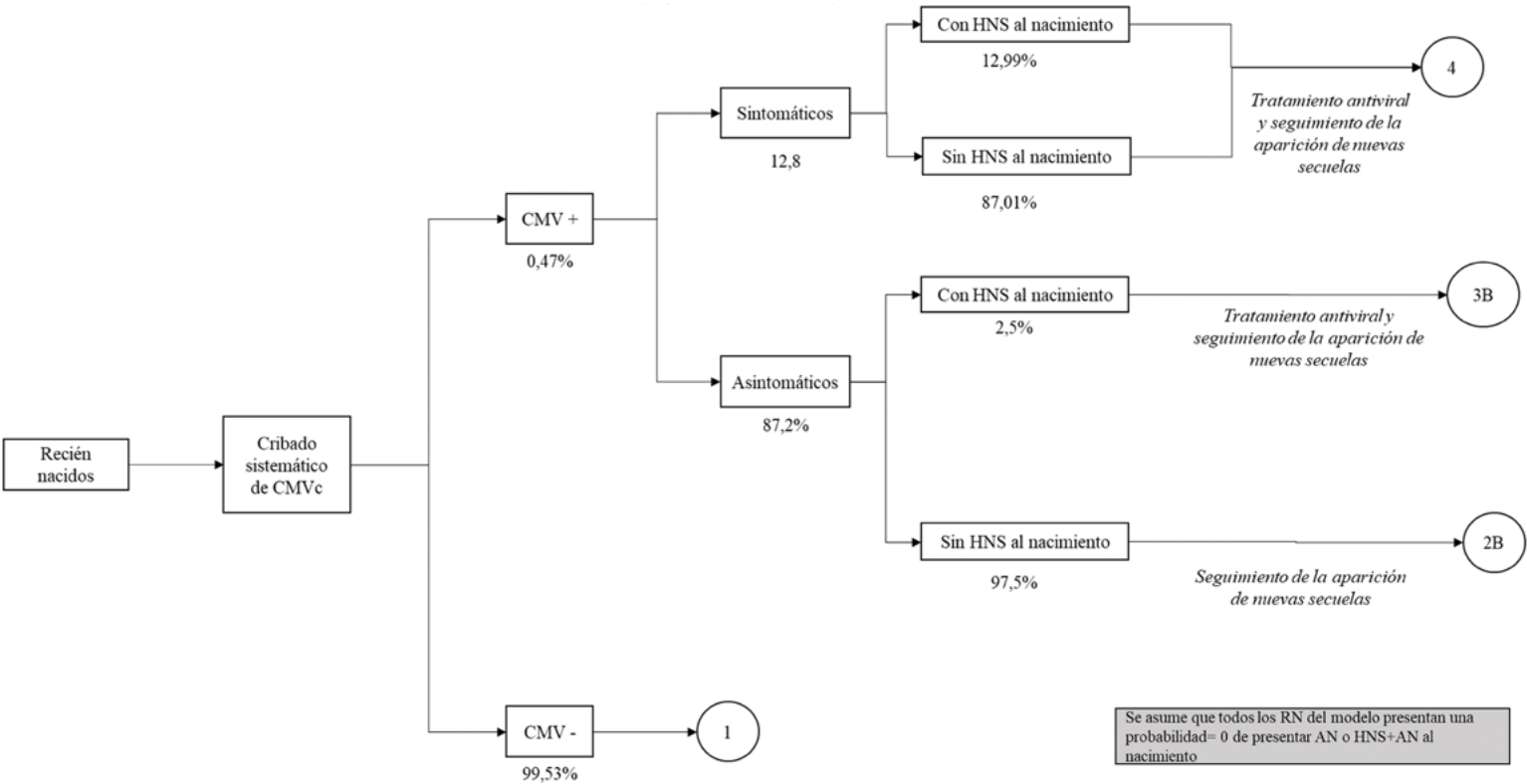
tasa derivación a pruebas diagnósticas del programa y una de detección (verdaderos positivos) de 1,06 casos / 1.000 niños. Se asumió una tasa de participación en el UNHS del 100 % en España. Las probabilidades de presentar infección por CMVc y de ser sintomático en el cribado dirigido se calcularon bajo la asunción de que la probabilidad de estar en cada estado de salud se mantiene independientemente del cribado.

Figura 1. Árbol de decisión de la estrategia basada en la detección clínica del CMVc (no cribado)



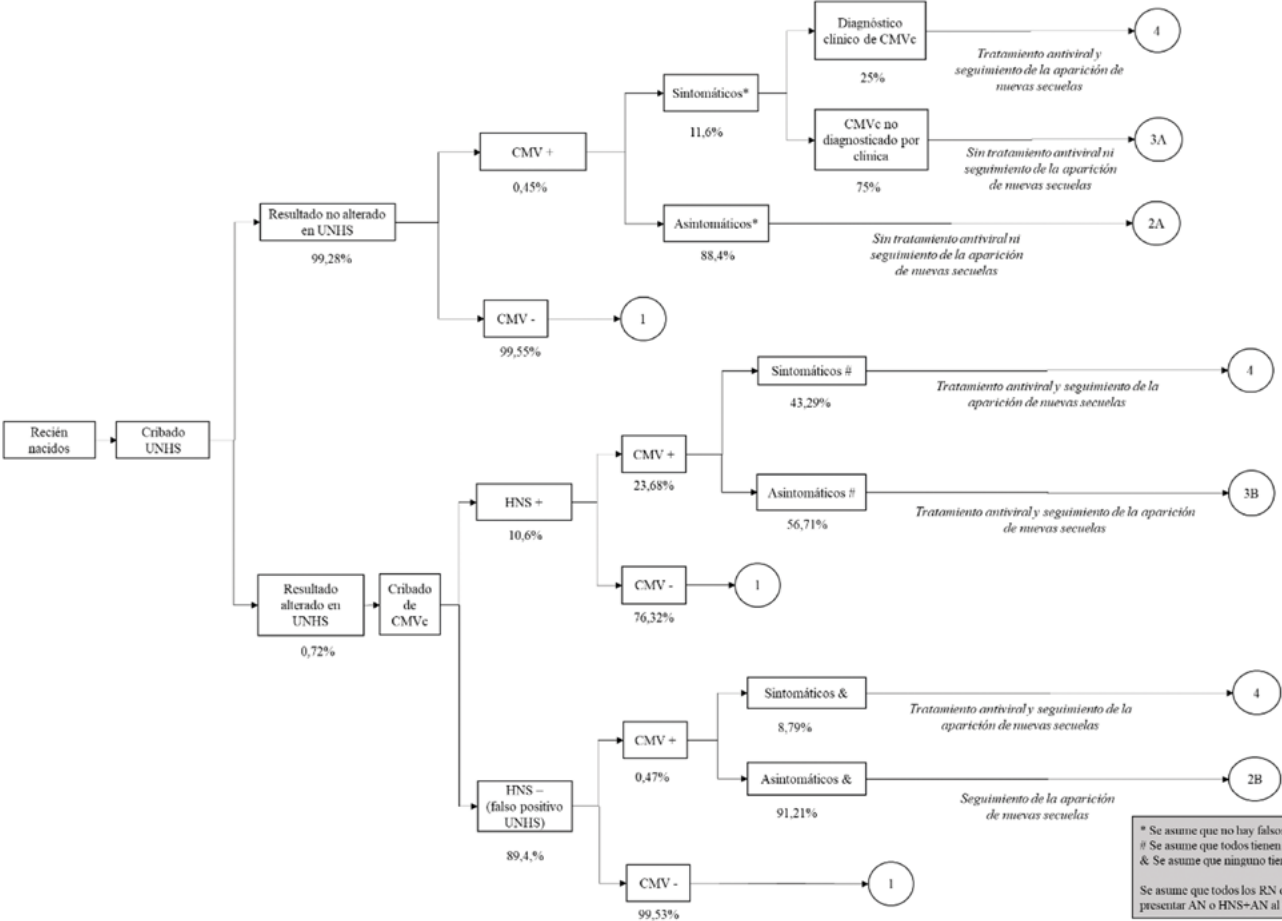
CMVc: Citomegalovirus congénito
HNS: Hipoacusia neurosensorial

Figura 2. Árbol de decisión de la estrategia basada en cribado neonatal sistemático de CMVc



CMVc: Citomegalovirus congénito
HNS: Hipoacusia neurosensorial

Figura 3. Árbol de decisión de la estrategia basada en cribado neonatal dirigido de CMVc



CMVc: Citomegalovirus congénito
HNS: Hipoacusia neurosensorial
UNHS: Cribado sistemático de hipoacusia, por sus siglas en inglés, Universal newborn hearing screening
SEGURIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL SISTEMÁTICO PARA LA DETECCIÓN DE CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO

La implementación de una estrategia de cribado neonatal de CMVc —ya sea dirigida, sistemática o basada en la detección clínica durante los primeros 21 días de vida— permite la identificación de seis posibles desenlaces, también denominados ramas: R1, R2A, R2B, R3A, R3B y R4. La clasificación del RN en cada una de estas ramas depende de la detección o no del CMVc, la presencia o ausencia de síntomas, así como de la administración o no de tratamiento antiviral y el seguimiento para la detección temprana de secuelas asociadas a la infección por CMVc (**Tabla 1**). La evolución clínica de cada paciente, y por consiguiente los costes económicos y los beneficios en términos de salud, variarán en función de la rama a la que pertenezcan.

Tabla 1. Posibles salidas del árbol de decisión

Rama	Definición				Abordaje terapéutico	
	CMVc	Clasificación		Detección infección CMVc	Tratamiento antiviral	Seguimiento de la aparición de nuevos síntomas debidos a CMVc
		Presentación	HNS al nacimiento			
R1	-	-	-	-	No	No
R2a	+	asintomáticos	Sí/No	No	No	No
R2b	+	asintomáticos	No	Sí	No	Sí
R3a	+	sintomático*	Sí/No	No	No	No
R3b	+	asintomático*	Sí	Sí	Sí	Sí
R4	+	sintomáticos	Sí/No	Sí	Sí	Sí

CMVc: citomegalovirus congénito

*Conceptualmente, estos serían los pacientes paucisintomáticos: Un RN asintomático que presenta HNS y que es detectado gracias a una estrategia de cribado. Y un RN sintomático con síntomas inespecíficos que no es detectado porque no se ha sometido a una estrategia de cribado.

VII.3.2.2 Modelo de Markov

El modelo de Markov se diseñó para representar los estados de salud, las utilidades y los costes asociados a estos estados hasta los 18 años de edad, dado que a partir de ese momento se considera poco probable la aparición de nuevas secuelas derivadas de la infección por CMVc. Se asumió que los resultados obtenidos a esa edad pueden extrapolarse al resto de la vida del paciente. El estado inicial del modelo de Markov se estructuró mediante el árbol de decisión que clasificó a los neonatos en seis ramas. Los ciclos del modelo fueron anuales, es decir, los cambios entre estados de salud se producían al término de cada 12 meses en el estado anterior. A través de este modelo, se determinó la RCUI de las tres estrategias evaluadas.

VII.3.2.2.1 Estados de salud

Debido a la variabilidad e inespecificidad de las manifestaciones clínicas del CMVc, se optó por simplificar el modelo, considerando que las principales secuelas asociadas a la infección eran la HNS y la AN. Así, los estados de

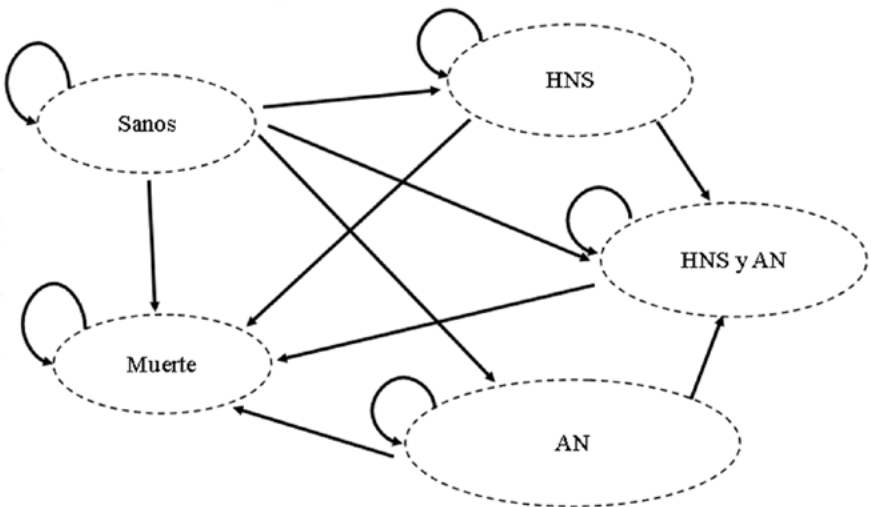
salud definidos en el modelo fueron: sano, HNS, AN, HNS + AN, y muerte (ver **Figura 4**).

La AN quedó definida como un conjunto de disfunciones que impactan el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso, abarcando una amplia gama de problemas motores, déficits cognitivos, trastornos de conducta, autismo y afectaciones emocionales. En cuanto a la HNS se conceptualizó como un estado general, sin considerar que los pacientes pueden experimentar fluctuaciones en la gravedad y la progresión de la secuela a lo largo del tiempo. Esta perspectiva sobre la HNS se utilizó para simplificar la complejidad de la condición, aunque puede no reflejar adecuadamente la variabilidad clínica observada en los pacientes afectados.

En la fase inicial del modelo, los neonatos con infección por CMVc pueden solamente presentar HNS. Tanto la AN como la HNS + AN son condiciones que se detectarían a partir del primer ciclo (primer año) en los pacientes. Todos los escenarios del modelo consideran la probabilidad de que un neonato fallezca antes del primer ciclo por cualquier causa.

A partir del primer ciclo, los pacientes pueden transitar a cualquiera de los estados que representan la historia natural de la enfermedad. El modelo también incluye un estado absorbente: la muerte, del cual no es posible regresar a ningún estado previo. La muerte puede ocurrir desde cualquiera de los otros estados, con o sin la presencia de infección por CMVc.

Figura 4. Transición de los estados de salud



HNS: Hipoacusia neurosensorial
AN: Afectación neurológica
HNS y AN: Hipoacusia neurosensorial y afectación neurológica

VII.3.2.2.2 Efectividad del tratamiento

Tratamiento antiviral

En este modelo, los RN con infección por CMVc detectada y que presentan síntomas reciben tratamiento antiviral. Asumimos que el tratamiento de elección es el valganciclovir oral a una dosis de 16 mg/kg dos veces al día, iniciado antes del primer mes de vida y durante 6 meses (52). Definimos la efectividad del tratamiento en nuestro modelo como la reducción de la probabilidad de aparición de HNS durante los primeros 18 años de vida.

Actualmente, existen dos ECA que evalúan la eficacia del valganciclovir en RN con infección sintomática por CMVc: **Kimberlin et al. 2015** (75) y **Kimberlin et al. 2024** (78). **Kimberlin et al. 2015** (75) compara el efecto de valganciclovir oral en neonatos con afectación del sistema nervioso central debida a CMVc cuando se inicia antes del primer mes de vida y se administra durante seis semanas vs. seis meses. **Kimberlin et al. 2024** (78) compara el efecto de valganciclovir en bebés con afectación del sistema nervioso central cuando se inicia después del primer mes de edad en comparación con placebo. Sin embargo, ninguno de estos estudios proporciona información sobre el efecto del valganciclovir en RN con CMVc cuando el tratamiento se inicia antes del primer mes de edad en comparación con la ausencia de tratamiento.

Por ello, el efecto de valganciclovir lo calculamos de una manera similar a la propuesta por **Gantt et al. 2016** (119). Este efecto se calculó utilizando la eficacia del valganciclovir obtenida en el estudio de **Kimberlin et al. 2015** (75) y reduciéndola basándose en la proporción de pacientes que mejoraron sin tratamiento en el estudio de **Kimberlin 2003** (76). Tal y como ya se explicó en el apartado 4.1.2.3.3, en el estudio de **Kimberlin et al. 2015** (75), el tratamiento con valganciclovir durante 6 meses y administrado en el primer mes de vida mejoró o mantuvo la audición a los 24 meses en el 77 % de los RN. En el estudio de **Kimberlin 2003** (76), observaron que a los doce meses, el 22,2 % de los neonatos no tratados había mejorado o mantenido su audición al año del inicio del tratamiento. Por tanto, dado que aproximadamente el 22 % de los bebés mostraron mejoría sin tratamiento en este ECA, en nuestro modelo, estimamos que el tratamiento con valganciclovir iniciado antes del primer mes de vida y administrado durante 6 meses, podría ofrecer una mejora en aproximadamente un 55 % de los RN ($77\% - 22\% = 55\%$). En nuestro estudio, modelamos esta mejora como una reducción del 55 % en la probabilidad de aparición de HNS después del nacimiento, es decir, una disminución en la probabilidad de transición de sano a HNS. Para simplificar nuestro modelo, no se incluyó el posible efecto de valganciclovir sobre la mejoría, empeoramiento o estabilidad del grado de HNS. El efecto del tratamiento se aplicó de forma anual en cada ciclo del modelo y hasta los 18 años. Los efectos adversos o la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos no se consideraron en el modelo. Y aunque el tratamiento con valganciclovir también podría tener beneficios

en la AN, no los incluimos en nuestro análisis debido a la falta de datos suficientes para estimar los beneficios asociados en comparación con no tratar.

Efectividad del seguimiento para la detección temprana de nuevas secuelas

Se ha descrito que la detección temprana de la HNS permitiría aplicar medidas de amplificación y rehabilitación auditivas a tiempo, así como intervenciones logopédicas y educativas que mejorarían el habla, el lenguaje y el rendimiento funcional de los niños con pérdida auditiva (40, 83, 87). Además, se ha descrito que la detección temprana de HNS mejora la calidad de vida de los pacientes, precisamente debido a la aplicación temprana de terapias dirigidas a optimizar el desarrollo y el lenguaje (122). En nuestro modelo, asumimos que el seguimiento de la aparición de nueva sintomatología y secuelas debidas a la infección por CMVc no tiene ningún efecto en las probabilidades de transición de los diferentes estados de salud, pero sí, en la CVRS. Por ello, se asume que la detección temprana, junto con una intervención precoz, mejora los resultados en casos de cCMV con HNS, incrementando en 0,053 AVAC por año. Esta conclusión se basa en un estudio que evaluó la calidad de vida en niños con pérdida auditiva, destacando la importancia de un programa de detección temprana (122).

VII.3.2.2.3 Probabilidades anuales de transición entre estados de salud

Las probabilidades de transición para reflejar la progresión y remisión entre diferentes estados de salud se estimaron basándose en la literatura. Para estudios en los que se informó incidencia de varios años en lugar de 1 año, se utilizó la fórmula $r = -\ln(1 - p)/t$ para calcular la incidencia de 1 año, donde r representa la incidencia de 1 año y p denota la incidencia acumulada a lo largo del intervalo t (123). Se estimaron probabilidades de transición entre los diferentes estados de salud para cada una de las ramas resultantes del árbol de decisión (**Tabla 2**).

Tabla 2. Probabilidades anuales de transición entre estados de salud hasta los 18 años

Rama	Probabilidades anuales de transición	Cálculo propio	Racional	Valor	Fuente
R1	Esta rama no muestra progresión en los estados de salud debido a la infección por CMVc, ya que incluye a todos los pacientes sin infección por CMVc.				
R2A y R2B	De sano a HNS	$r = -\ln(1 - p)/t$	Prevalencia de la HNS en RN con CMV+ asintomáticos a los 18 años es del 25 %.	1,59 %	Lanzieri et al. 2017 (38)
	De sano a AN		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de sano a AN. (124, 125)	-	-
	De sano a HNS + AN		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de sano a HNS + AN. (124, 125)	-	-
	De sano a muerte		Tasa de mortalidad anual española	<i>de 0,25 % a la edad de 0 a 0,019 % a la edad de 18 años</i>	INE 2022. (126)
	De HNS a HNS + AN		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de HNS a HNS + AN. (124, 125)	-	-
	De HNS a muerte		Tasa de mortalidad anual española	<i>de 0,25 % a la edad de 0 a 0,019 % a la edad de 18 años</i>	INE 2022 (126)
	De AN a HNS + AN		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de AN a HNS+AN. (124, 125)	-	-
	De AN a muerte		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de AN a muerte. (124, 125)	-	-
R3A	De sano a HNS	$r = -\ln(1 - p)/t$	Hasta una edad mediana de 13 años (0 a 27 años) en RN con CMVc sintomático, la aparición de HNS fue del 74 %.	9,84 %	Lanzieri et al. 2017 (127)

Tabla 2. Probabilidades anuales de transición entre estados de salud hasta los 18 años (continuación)

Rama	Probabilidades anuales de transición	Cálculo propio	Racional	Valor	Fuente
R3A	De sano a AN	Sin deterioro neurológico: $1 - 0,192 = 0,8081 - 0,192 = 0,808$ Sin deterioro motor: $1 - 0,192 = 0,8081 - 0,192 = 0,808$ Sin deterioro cognitivo: $1 - 0,154 = 0,8461 - 0,154 = 0,846$ Sin deterioro del lenguaje: $1 - 0,346 = 0,6541 - 0,346 = 0,654$ $P(\text{No secuela}) = 0,808 \times 0,808 \times 0,846 \times 0,654 = 0,359$ $P(\text{Al menos una secuela}) = 1 - 0,359 = 0,641$ $r = -\ln(1 - 0,641)/6 = 0,171$	La prevalencia de secuelas neurológicas o del neurodesarrollo en un RN con infección por CMVc sintomático a los 6 años son las siguientes. Deterioro neurológico (19,2 %), deterioro motor (19,2 %), deterioro cognitivo (15,4 %), trastorno del habla y el lenguaje (34,6 %).	17,1 %	Korndewal et al. 2017 (128)
	De sano a HNS + AN	$r = -\ln(1 - p)/t$	Hasta una edad mediana de 13 años (0 a 27 años) en RN con CMVc sintomático, la aparición de HNS + AN fue del 43 %.	4,24 %	Lanzieri et al. 2017 (127)
	De sano a muerte	$r = -\ln(1 - p)/t$	El 10,52 % de los RN con CMV+ sintomáticos fallecieron en los primeros 20 años de edad.	0,55 %	Lanzieri et al. 2017(127)
	De HNS a HNS + AN		Misma probabilidad que de sano a HNS + AN	4,24 %	
	De HNS a muerte		Misma probabilidad que de sano a muerte	0,55 %	
	De AN a HNS + AN		Misma probabilidad que de sano a HNS + AN	4,24 %	
	De AN a muerte		Misma probabilidad que de sano a muerte	0,55 %	
R3B	De sano a HNS	-	Los RN del modelo R3B presentan HNS al nacimiento	-	-
	De sano a AN	-	La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de sano a AN. (124, 125)	-	-
	De sano a HNS + AN	-	La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de sano a HNS+AN. (124, 125)	-	-
	De sano a muerte	-	Tasa de mortalidad anual española	Varía según año: de 0,25 % en año 0 a 0,019 % en año 18	INE 2022 (126)

Tabla 2. Probabilidades anuales de transición entre estados de salud hasta los 18 años (continuación)

Rama	Probabilidades anuales de transición	Cálculo propio	Racional	Valor	Fuente
R3B	De HNS a HNS + AN	-	La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de HNS a HNS+AN. (124, 125)	-	-
	De HNS a muerte		Misma probabilidad que de sano a muerte	<i>Varía según año: de 0,25 % en año 0 a 0,019 % en año 18</i>	INE 2022 (126)
	De AN a HNS + AN		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de AN a HNS+AN(124, 125)	-	-
	De AN a muerte		La AN no es una secuela tardía común en asintomáticos, por tanto, no se configuraron transiciones específicas para transitar de AN a muerte. (124, 125)	-	-
R4	De sano a HNS	$(100 - 55 \%) \times 9,84 \% = 4,43$	Misma probabilidad que en la rama R3A, pero teniendo en cuenta la efectividad del tratamiento antiviral (55 %).	4,43 %	
	De sano a AN		Misma probabilidad que la de la rama R3A.	17,1 %	
	De sano a HNS + AN	$(100 - 55 \%) \times 4,24 \% = 1,91 \%$	Misma probabilidad que la de la rama R3A, pero teniendo en cuenta la efectividad del tratamiento antiviral (55 %).	1,91 %	
	De sano a muerte		Misma probabilidad que la de la rama R3A.	0,55 %	
	De HNS a HNS + AN		Misma probabilidad que de sano a HNS + AN	1,91 %	
	De HNS a muerte		Misma probabilidad que de sano a muerte	0,55 %	
	De AN a HNS + AN		Misma probabilidad que de sano a HNS + AN	1,91 %	
	De AN a muerte		Misma probabilidad que la de la rama R3A.	0,55 %	

VII.3.2.2.4 Utilidades

Los AVAC de cada uno de los estados de salud fueron calculados mediante utilidades procedentes de la literatura sobre la CVRS de los pacientes (129, 130). Las estimaciones generales de las utilidades calculadas para los diferentes estados de salud se encuentran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Utilidades generales para cada estado de salud

Estado de salud	Cálculo propio	Racional	Utilidad (IC 95%)	Referencia
HNS	(0,91 + 0,81) / 2 = 0,86	Leve / moderada (L/M). Asumimos que la sordera y pérdida auditiva debidas a meningitis bacteriana (Oostenbrink et al. 2002 (129)) presentan una CVRS similar a la HNS debida a CMVc. Las utilidades obtenidas por Oostenbrink et al. 2002 (129) a través del cuestionario EQ-5D fueron de 0,91 para pérdida auditiva leve.	0,91(0,90 a 0,92)	Oostenbrink et al. 2002 (129)
		Severa / profunda (S/P). Las utilidades obtenidas por Oostenbrink et al. 2002 (129) a través del cuestionario EQ-5D fueron de 0,81 para sordera.	0,81 (0,807 a 0,813)	Oostenbrink et al. 2002 (129)
AN	<p>Primero calculamos el peso de cada complicación en el total de RN sintomáticos:</p> <p>1) Parálisis cerebral: 0,058/0,231=25 %</p> <p>2) Autismo: 0,068/0,231=29 %</p> <p>3) Epilepsia: 0,105/0,231=45 %</p> <p>Calculamos el peso de cada complicación en asintomáticos:</p> <p>1) Parálisis cerebral: 0,009/0,028=32 %</p> <p>2) Autismo: 0,019/0,028=68 %</p> <p>3) Epilepsia: 0/0,028=0 %</p> <p>Calculamos el peso total de cada complicación vinculada a la AN aplicando los porcentajes de sintomáticos y asintomáticos usados en el modelo</p> <p>1) Parálisis cerebral: (0,25*0,128)+(0,32*0,872)=3 %</p> <p>2) Autismo: (0,04*0,128)+(0,59*0,872)=63%</p> <p>3) Epilepsia: (0,06*0,128)+(0*0,872)=6 %</p> <p>Con esta información obtenemos el porcentaje de RN con AN que tienen autismo, epilepsia y parálisis cerebral. Aplicamos las desutilidades vinculadas a cada afectación ponderadas con los porcentajes calculados anteriormente.</p> <p>1) Parálisis cerebral: 0,53*0,31=0,165585</p> <p>2) Autismo: 0,197*0,63=0,123991</p> <p>3) Epilepsia: 0,071*0,06=0,004131</p> <p>Sumamos todas las desutilidades para obtener la desutilidad global de la AN: 0,165585+0,123991+0,004131=0,29</p> <p>Calculamos la utilidad de la AN: 1-0,29=0,71</p>	<p>Aoaki et al. 2022 (130) llevaron a cabo un estudio de coste-efectividad sobre cribado prenatal y neonatal de la infección por CMVc en Japón. Los autores determinaron las desutilidades para las tres principales AN relacionadas con la infección por CMVc: parálisis cerebral (desutilidad: 0,53) (131), autismo (desutilidad: 0,197) (132) y epilepsia (desutilidad: 0,071) (133).</p> <p>También determinaron la probabilidad de padecer cada una de las tres AN en función de si el RN con CMVc era sintomático o asintomático: parálisis cerebral (5,8 % en sintomáticos (134-137) y 0,9 % en asintomáticos (128)), autismo (6,8 % en sintomáticos (138, 139) y 1,9 % en asintomáticos (128, 139)) y epilepsia (10,5 % en sintomáticos (128, 134) y 2,8 % en asintomáticos (128, 139)).</p> <p>Para nuestra evaluación, asignamos pesos a cada AN respecto a la suma de la probabilidad total de desarrollar algún tipo de AN (23,1 % para sintomáticos y 2,8 % para asintomáticos) y lo corregimos por la probabilidad en nuestro estudio de que el RN con CMVc fuera sintomático o asintomático. El sumatorio de las desutilidades ponderadas en sintomáticos y asintomáticos para cada AN nos proporcionó la desutilidad total de la AN (0,29), lo que se corresponde a una utilidad de 0,71.</p>	0,71 (0,70 a 0,72)	Aoaki et al. 2022 (130)

Tabla 3. Utilidades generales para cada estado de salud (continuación)

Estado de salud	Cálculo propio	Racional	Utilidad (IC 95%)	Referencia
HNS + AN	Desutilidad de HNS: 1- (0,86)=0,14 Sumamos la desutilidad de la HNS y la AN: 0,14+0,29=0,43 Calculamos la utilidad de la HNS y AN: 1-0,43=0,57	Asumimos que la utilidad de los niños que padecen tanto HNS + AN se obtiene del sumatorio de las desutilidades de HNS + AN por separado.	0,57(0,55 a 0,59)	Oostenbrink et al. 2002 (129) Aoaki et al. 2022 (130)

A partir de las utilidades generales para cada estado de salud se calcularon utilidades específicas para cada una de las ramas del árbol de decisión. Se consideró que los RN asintomáticos tienden a presentar HNS más leves (140) y que aquellos RN con infección por CMVc detectada, tendrán mejores utilidades a lo largo de los ciclos debido al efecto del seguimiento que reciben para la detección temprana de las secuelas debidas a CMVc. (**Tabla 4**) Para ello, estimamos que un 68 % de los neonatos asintomáticos y un 74 % de los sintomáticos presentan HNS severa a lo largo de la vida (140). Asumimos que el resto presenta HNS leve / moderada. Consideramos que el 44,4 % de los casos asintomáticos y el 51,1 % de los casos sintomáticos tienen una pérdida auditiva superior a 90 dB (hipoacusia severa) (120), que estos pacientes serían candidatos idóneos para la implantación coclear, y que pese a la variabilidad individual que debe ser considerada en cada caso, una vez realizado el implante coclear, alcanzarían un nivel de funcionalidad comparable al de una hipoacusia leve/ moderada.

Tabla 4. Utilidades específicas de los estados de salud para cada rama del árbol de decisión

Rama	Estado de salud	Cálculo propio	Racional	Utilidades (IC 95 %)	Referencia
R2A	HNS	Total HNS severa: 0,68-0,441=23,9 %. Total HNS leve: 1-0,239=76,1 % Total utilidad: (0,761*0,91)+(0,239*0,81)=0,89	Calculamos las utilidades asumiendo un 68 % de hipoacusias severas en asintomáticos. De estas HNS severas, a un 44,1 % se les realiza implante coclear, de modo que su utilidad pasa a ser la propia de la HNS leve. Así, obtenemos un total de un 23,9 % HNS severas y un 76,1 % de leves. Multiplicamos los dos porcentajes por las utilidades correspondientes (leve: 0,91, severa: 0,81).	0,89 (0,877 a 0,895)	Oostenbrink et al. 2002 (129)
	AN	-	Utilidad general para la AN	0,71 (0,699 a 0,721)	Aoaki et al. 2022 (130)

Tabla 4. Utilidades específicas de los estados de salud para cada rama del árbol de decisión (continuación)

Rama	Estado de salud	Cálculo propio	Racional	Utilidades (IC 95 %)	Referencia
R2A	HNS y AN	-	Utilidad general para la HNS y AN	0,57 (0,558 a 0,582)	Oostenbrink et al. 2002 (129) Aoaki et al. 2022 (130)
R2B y R3B	HNS	Mejora de la utilidad del 5,3 % respecto R2A: $0,89 \times 1,053 = 0,93$	Utilizamos la misma utilidad que en R2A (0,89), pero asumimos un 5,3 % de mejora de la utilidad descrita por Korver et al. 2010 (122), ya que en el este grupo, a diferencia del anterior, la infección por CMV es detectada y, por tanto, se realiza un seguimiento para la detección temprana de la aparición de HNS tardía debida al CMV que impacta en el estado de salud de estos pacientes.	0,93 (0,928 a 0,946)	Oostenbrink et al. 2002 (129)
	AN	-	Utilidad general para la AN	0,71 (0,699 a 0,721)	Aoaki et al. 2022 (130)
	HNS y AN	Mejora de la utilidad del 5,3 % respecto a la utilidad general para HNS y AN: $0,57 \times 1,053 = 0,60$	Asumimos una mejora de la utilidad del 5,3 % (Korver et al. 2010 (122)), respecto a la utilidad general de HNS y AN	0,60 (0,589 a 0,612)	Oostenbrink et al. 2002 (129) Aoaki et al. 2022 (130)
R3A	HNS	Total HNS severa: $0,74 - 0,511 = 22,9$ %. Total HNS leve: $1 - 0,229 = 77,1$ % Total utilidad: $(0,771 \times 0,91) + (0,229 \times 0,81) = 0,89$	Calculamos las utilidades asumiendo un 74 % de hipoacusias severas. De estas HNS severas a un 51,1 % se les realiza implante coclear, de modo que su utilidad pasa a ser la propia de la HNS leve. Así, obtenemos un total de 22,9 % HNS severas y 77,1 % de leves. Multiplicamos los dos porcentajes por las utilidades correspondientes (leve: 0,91, severa: 0,81).	0,89 (0,878 a 0,896)	Oostenbrink et al. 2002 (129)
	AN	-	Utilidad general para la AN	0,71 (0,699 a 0,721)	Aoaki et al. 2022 (130)
	HNS y AN	-	Utilidad general para la HNS y AN	0,57 (0,558 a 0,582)	Oostenbrink et al. 2002 (129) Aoaki et al. 2022 (130)
R4	HSN	Mejora de la utilidad del 5,3 % respecto R3A: $0,89 \times 1,053 = 0,93$	Utilizamos el mismo dato que en el R3A (0,89), pero asumimos un 5,3 % de mejora de la utilidad descrita por Korver et al. 2010 (122), ya que en este grupo, a diferencia del anterior, se realiza un seguimiento para la detección temprana de la aparición de HNS tardía debida al CMV.	0,93 (0,927 a 0,947)	Oostenbrink et al. 2002 (129)
	AN	-	Utilidad general para la AN	0,71 (0,699 a 0,721)	Aoaki et al. 2022 (130)
	HNS y AN	-	Asumimos una mejora de la utilidad del 5,3 % (Korver et al. 2010 (122)), respecto a la utilidad general de HNS y AN	0,60 (0,589 a 0,612)	Oostenbrink et al. 2002 (129) Aoaki et al. 2022 (130)

VII.3.2.2.5 Costes

Para estimar el uso de recursos y los costes sanitarios directos relacionados con la detección y con la asistencia sanitaria a niños con CMVc durante sus primeros 18 años de vida, se realizó una búsqueda de información y se consultó a expertos. Se tuvieron en cuenta los costes del cribado, de la detección de la infección de CMVc y del manejo de la enfermedad. Todos los costes se actualizaron a marzo de 2024 utilizando la información de la base de datos de e-salud (117). (Tabla 5)

Tabla 5. Costes de las estrategias para la detección de CMVc

Tipología	Variable	Coste actualizado (€) (IC 95 %)	Racional	Fuente
Costes del cribado	PCR en saliva	16,67 (8,59 a 24,75)	No se han considerado los costes de recursos humanos ni infraestructura necesarios de realizar el cribado, asumiendo que la prueba de detección se realizaría, a la vez, por las mismas personas y espacio que las pruebas rutinarias que se realizan para el cribado neonatal de enfermedades metabólicas. Por tanto, solamente se tuvo en cuenta el coste de la prueba de detección, es decir, el coste de la PCR en muestras de saliva, incluyendo el material necesario.	eSalud
Costes de la detección de la infección de CMVc	Evaluación posdiagnóstico	224 (222,66 a 225,34)	Todos los neonatos que dan positivo en la prueba de PCR en saliva o son detectados sintomatológicamente incurrir en costes para confirmar la infección por CMVc y para evaluar una posible afectación de órganos. Tras el resultado positivo en una PCR en saliva, se consideró que se realiza una PCR con muestra de orina, un análisis de hemograma y función hepática, una ecografía cerebral y una consulta con el servicio de oftalmología (52, 64).	eSalud
	Seguimiento de pacientes para la detección temprana de nuevas secuelas de CMVc	303 (297,94 a 308,06)	Se consideró que a aquellos pacientes que dan positivo en la PCR, se les realiza un seguimiento para detectar la aparición de sintomatología debida al CMVc (52). Este seguimiento se basaría en consultas periódicas con los servicios de infectología y otorrinolaringología. Estas últimas solo aplican a aquellos pacientes que no tienen HNS, pues en caso de padecerlo ya tendrán seguimiento con otorrinolaringología. Dichos seguimientos se llevarían a cabo hasta los cinco años de edad.	eSalud

Tabla 5. Costes de las estrategias para la detección de CMVc (continuación)

Tipología	Variable	Coste actualizado (€) (IC 95 %)	Racional	Fuente
Costes de la detección de la infección de CMVc	Tratamiento antiviral	76 (47,99 a 104,01)	En este modelo, los RN con CMV+ sintomático reciben tratamiento antiviral. Se asumió que el tratamiento de elección es el valganciclovir oral a dosis de 16 mg/kg dos veces al día durante 6 meses (52). Se asumió también que el peso medio a los 6 primeros meses de vida es de 5,5 kg. No se tuvieron en cuenta los costes de la monitorización de los efectos adversos debidos al tratamiento.	eSalud
Costes del manejo de la enfermedad	Coste de la HNS	596 (513,61 a 678,39)	Se consideró que a los pacientes con HNS se les llevan a cabo diversas pruebas, como resonancias magnéticas cerebrales y pruebas de audición, así como visitas periódicas al servicio de otorrinolaringología. También se consideraron los costes asociados a los implantes cocleares (unilaterales y bilaterales) que algunos pacientes recibirían. (Ver más detalles en anexo: Tabla A.21)	eSalud
	Coste de la AN	2.267 (2.190,1 a 2.343,9)	Estos costes incluyen resonancias magnéticas cerebrales, consultas con neuropediatría y sesiones de rehabilitación. Se calculan costes generales y los costes asociados a tres de las principales afectaciones vinculadas al CMVc: parálisis cerebral, epilepsia y autismo. Los costes de estas tres afectaciones actúan como <i>proxies</i> para el cálculo de los costes asociados a afectaciones por AN. (Ver más detalles en anexo: Tabla A.21 y Tabla A.22)	eSalud
	Tratamiento antiviral	76 (47,99 a 104,01)	En este modelo, los RN con CMV+ sintomático reciben tratamiento antiviral. Se asumió que el tratamiento de elección es el valganciclovir oral a dosis de 16 mg/kg dos veces al día durante 6 meses (52). Se asumió también que el peso medio a los 6 primeros meses de vida es de 5,5 kg. No se tuvieron en cuenta los costes de la monitorización de los efectos adversos debidos al tratamiento.	eSalud

Tabla 5. Costes de las estrategias para la detección de CMVc (continuación)

Tipología	Variable	Coste actualizado (€) (IC 95 %)	Racional	Fuente
Costes del manejo de la enfermedad	Coste de la HNS	596 (513,61 a 678,39)	Se consideró que a los pacientes con HNS se les llevan a cabo diversas pruebas, como resonancias magnéticas cerebrales y pruebas de audición, así como visitas periódicas al servicio de otorrinolaringología. También se consideraron los costes asociados a los implantes cocleares (unilaterales y bilaterales) que algunos pacientes recibirían. (Ver más detalles en anexo: Tabla A.21)	eSalud
	Coste de la AN	2.267 (2.190,1 a 2.343,9)	Estos costes incluyen resonancias magnéticas cerebrales, consultas con neuropediatría y sesiones de rehabilitación. Se calculan costes generales y los costes asociados a tres de las principales afectaciones vinculadas al CMVc: parálisis cerebral, epilepsia y autismo. Los costes de estas tres afectaciones actúan como proxies para el cálculo de los costes asociados a afectaciones por AN. (Ver más detalles en anexo: Tabla A.21 y Tabla A.22)	eSalud
	Coste de la HNS y la AN	2.863 (2.800,7 a 2.925,3)	Para los pacientes con HNS + AN se sumaron las cantidades monetarias establecidas para cada una por separado.	eSalud

VII.3.3 Análisis del impacto presupuestario

A partir de los datos recabados en el estudio de coste-efectividad se hizo un análisis de impacto presupuestario para evaluar la variación en costes de las tres estrategias de detección de CMVc: 1) detección clínica, 2) cribado neonatal sistemático, 3) el cribado neonatal dirigido. De este modo, se contemplan los tres escenarios explicados, se contabilizan sus costes y se reporta la diferencia presupuestaria que uno supone respecto al otro. Este análisis se llevó a cabo para un horizonte temporal de dos años, sin descontar costes y desde la perspectiva del SNS.

Se evaluaron los costes vinculados al propio cribado, los costes de la detección de la infección por CMV y los costes del manejo de la enfermedad. El primer grupo incluye los costes de la ejecución de la PCR en muestras de saliva. También se calculan los costes de la detección de CMVc, que incluyen la evaluación posdetección de CMVc, el tratamiento con antivirales y el seguimiento de la aparición de nuevas secuelas debidas a CMVc.

Finalmente, se contabilizan los costes de pacientes que desarrollan HNS, los que desarrollan AN y los que padecen tanto AN como HNS. Los costes aplicados a cada uno de los casos anteriores quedan recogidos en la **Tabla 5**.

Para hacer el estudio partimos de la cifra de 329.251 neonatos vivos publicada por el INE en el año 2023 (con datos de 2022). Los neonatos son divididos según presencia o no de CMVc (separando, también, por sintomático y asintomático) y por detección de este. Se puede consultar la división en la **Figura 1**, **Figura 2** y **Figura 3**. La **Tabla 1** detalla los recursos necesarios para grupo de neonatos, definiendo la tipología de costes que incurre cada uno de ellos.

Asumimos que para el segundo año el número de neonatos es el mismo que en el primero (329.251), de modo que también el número de positivos (sintomáticos y asintomáticos) y negativos en CMVc recogidos en la **Tabla 1**.

También contabilizamos las posibles secuelas causadas por el CMVc: HNS, AN y HNS + AN, asumiendo que tras el primer año serán detectadas en las tres intervenciones. Las probabilidades de transición entre estados de salud, en función del estado de salud basal, están recogidas en la **Tabla 2**. En el segundo año, tendremos en cuenta los recursos usados por los individuos que ya se contabilizaron el año anterior, así como los que se incorporan. Así, sumaremos el número de individuos que participaron en el análisis en el primer año y en el segundo siguen incurriendo costes porque padecen alguna secuela por CMVc, así como aquellos que participan en el potencial cribado en el segundo año.

VII.4 Participación de grupos de interés

VII.4.1 Participación de los pacientes

La participación de los pacientes o sus representantes tuvo lugar en la revisión externa. Se invitó a la Confederación Española de Familias de Personas Sordas (FIAPAS) para identificar un/a paciente experto/a o a un/a representante de la organización de pacientes en la revisión externa del informe. Finalmente, el informe contó con la participación de un representante de FIAPAS como representante de las familias de personas sordas.

VII.4.2 Participación de los profesionales sanitarios

Los responsables de la elaboración de este informe realizaron una revisión de publicaciones científicas indexadas y GPC relacionadas con el cribado de CMVc o con el cribado de HNS, para identificar a expertos y expertas en el problema de salud o tecnología a evaluar en nuestro país e invitarles a participar en la elaboración del informe como asesores clínicos. Estos profesionales han participado en la revisión del protocolo del informe, en la revisión de los estudios incluidos y excluidos, en la validación del modelo económico, en la revisión interna del informe antes de su publicación y en

aportar información adicional siempre que fuera necesaria, por lo que estos dos especialistas fueron considerados también autores del informe.

VII.4.3 Participación de la industria

Dada la naturaleza de la tecnología principal de este informe (cribado neonatal de CMVc) no se ha contado con la participación de la industria.

VII.4.4 Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión externa por parte de reconocidos expertos en el tema. Para seleccionar a los revisores externos, se revisaron publicaciones científicas indexadas y GPC relacionadas con el cribado de CMVc y con el cribado de HNS, para identificar a expertos y expertas en el problema de salud o tecnología a evaluar en nuestro país e invitarles a participar en la revisión externa. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos mediante un formulario específicamente diseñado fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.

VIII. Resultados

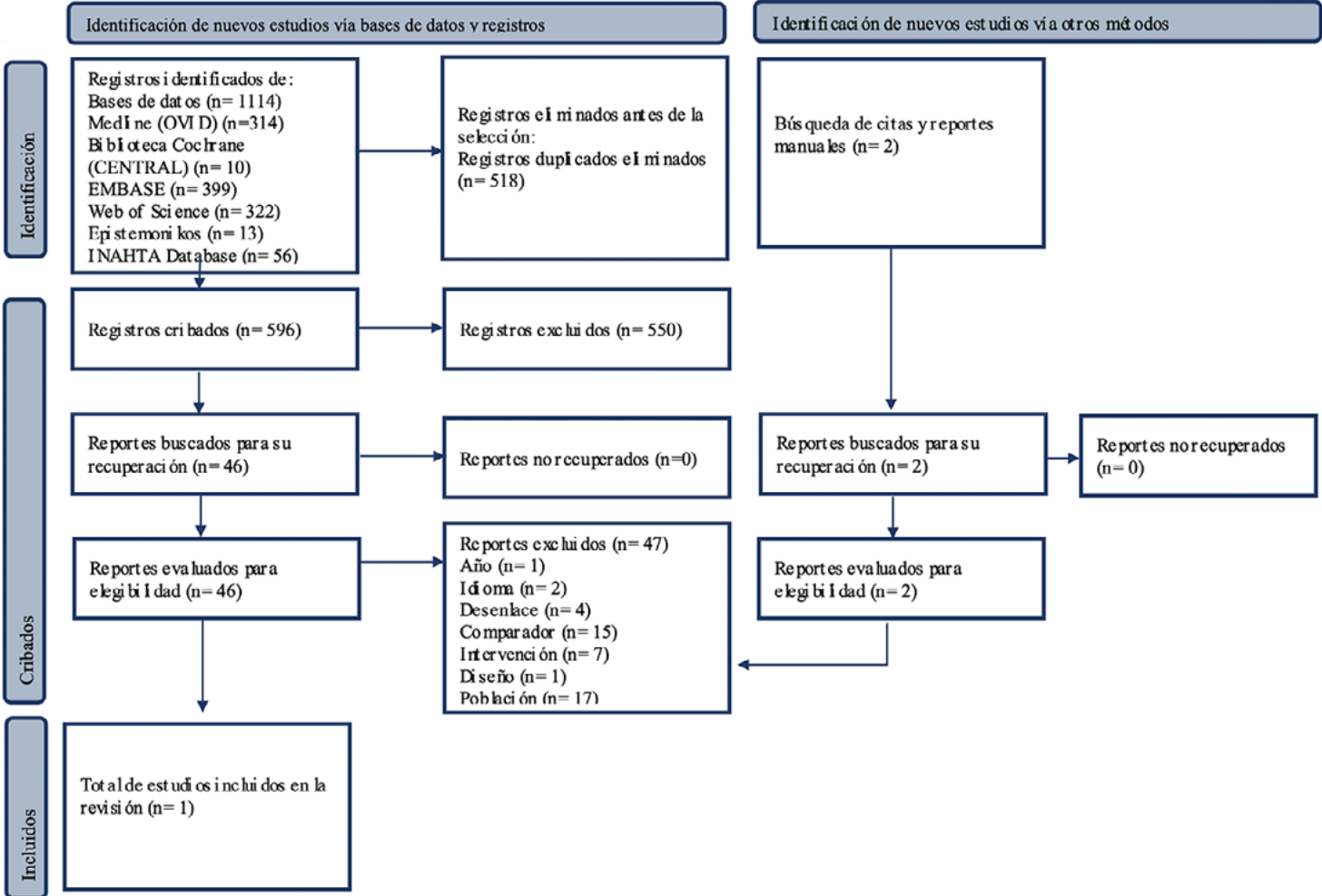
VIII.1 La prueba de cribado: PCR en tiempo real (PCRq) en muestra de sangre de talón o saliva.

VIII.1.1 Rendimiento de la prueba de cribado

VIII.1.1.1 Selección de estudios

La búsqueda en las bases de datos obtuvo un total de 1.114 registros, después de la eliminación de duplicados se identificaron un total de 596 referencias únicas. Tras el proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron 46 referencias para la recuperación del texto completo. Ninguna de ellas cumplió con los criterios de selección de la pregunta de investigación. No obstante, se incluyó 1 estudio en el informe que, por su planteamiento, permite dar respuesta a la pregunta a través de evidencia indirecta: **Dollard et al. 2021** (1).

Figura 5. Diagrama de flujo (PRISMA 2020) de la RS sobre rendimiento de la PCRq en saliva o DBS en el cribado de CMVc



VIII.1.1.2 Descripción de los estudios

Dollard et al. 2021 (1) describieron los resultados preliminares de un estudio realizado para analizar la sensibilidad de la PCRq en muestras de DBS para la detección de infección por CMVc basada en una cohorte no seleccionada de 12.554 RN inscritos en un estudio multicéntrico. Utilizaron la PCRq en saliva como estándar de referencia para el cribado y la PCRq en una muestra de orina para la confirmación de la infección por CMVc. Los pacientes pertenecían a 5 unidades de neonatología y 3 unidades de cuidados intensivos neonatales de la zona de Minneapolis/Saint Paul en Minnesota, y fueron incluidos desde abril de 2016 hasta junio de 2019.

Debido a que la PCRq en saliva se consideró el estándar de referencia para la detección de CMVc, solo se recogieron pruebas confirmatorias de CMVc en orina de los bebés que tenían un resultado de detección de CMVc positivo en saliva o en DBS. Se consideró presencia de infección por CMVc un resultado positivo en la PCRq realizada en la orina de RN con un resultado positivo en la PCRq de saliva o en la DBS en al menos 1 laboratorio. Se consideró ausencia de infección por CMVc un resultado negativo de la PCRq en orina de RNq con un resultado positivo en la PCRq en saliva o en la PCRq en DBS, o en RN con resultados negativos en la PCRq en saliva y DBS de los dos laboratorios.

Las muestras de saliva se recolectaron antes del alta o dentro de las 2 semanas posteriores al nacimiento y el laboratorio analizó los hisopos de saliva dentro de la semana posterior a su recolección. Las DBS utilizadas en este estudio se recolectaron entre las 24 y 48 horas de edad como parte de la rutina de cribados metabólicos de los RN. La prueba de orina se realizó dentro de las 3 semanas posteriores al nacimiento, una vez la PCRq en DBS o en saliva fueron positivas. Los DBS se analizaron por PCRq de ADN de CMV tanto en la Universidad de Minnesota (UMN) como en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Las muestras de saliva se analizaron por PCRq de ADN de CMV solo en el laboratorio de la UMN. Se recogieron muestras de saliva de los RN utilizando aplicadores de poliéster. Los hisopos se colocaron en la boca de los RN y se rotaron durante 5 segundos en cada lado. Luego, se secaron al aire durante 1 hora. También se obtuvieron muestras de sangre seca como parte del cribado neonatal de rutina. Se perforaron tres trozos de 3 mm de cada tarjeta de sangre seca para su análisis en los laboratorios de la UMN y el CDC. Las características de este estudio se encuentran en las tablas de extracción del **anexo 14.3**.

VIII.1.1.3 Resultados

En el estudio realizado por **Dollard et al. 2021** (1) entre los 12.554 RN examinados, 65 (0,52 %) dieron positivo para CMV en saliva, DBS o ambos. Cuando se informaron los resultados positivos de la prueba de CMV al profesional de atención primaria, 64 de 65 familias (98 %) aceptaron hacer

pruebas de orina de seguimiento. Cincuenta y seis RN dieron positivo para CMV en orina. De 56 RN con CMVc confirmado, 44 (78,6 %) dieron positivo tanto en saliva como en DBS, 8 (14,3 %) dieron positivo solo en saliva, y 4 (7,1 %) dieron positivo solo en DBS. Los resultados sobre el rendimiento de las pruebas de PCRq en muestras de saliva y orina para el cribado neonatal de CMVc se describen en la **Tabla 6** y la **Tabla 7**.

Tabla 6. Rendimiento de la PCRq en muestra de DBS en el cribado neonatal de CMVc

	Laboratorio UMN	Laboratorio CDC
Sensibilidad	73,2 % (IC del 95 %: 60,4-83,0)	76,8 % (IC del 95 %: 64,2-85,9)
Especificidad	100,0 % (IC del 95 %: 100-100)	100,0 % (IC del 95 %: 100-100)
Valor predictivo negativo	99,9 % (IC del 95 %: 99,8-99,9)	99,9 % (IC del 95 %: 99,8-99,9)
Valor predictivo positivo	100,0 % (IC del 95 %: 91,4-100)	97,7 % (IC del 95 %: 88,2-99,6)

UMN: Universidad de Minnesota
 CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
 Criterios: Infección por CMVc: si + en PCRq en orina de RN con un + en PCRq de saliva o DBS en al menos 1 laboratorio. Ausencia de infección por CMVc: - en PCRq en orina de RN q con resultado + en PCRq en saliva o DBS, o en RN - en PCRq en saliva y DBS de los dos laboratorios.

Tabla 7. Rendimiento PCR en muestra de saliva en el cribado neonatal de CMVc

Sensibilidad	92,9 % (IC del 95 %: 83,0 % a 97,2 %)
Especificidad	99,9 % (IC del 95 %: 99,9 % a 100,0 %)
Valor predictivo negativo	100,0 % (IC del 95 %: 99,9 % a 100,0 %)
Valor predictivo positivo	86,7 % (IC del 95 %: 75,8 % a 93,1 %)

Criterios: Infección por CMVc: si + en PCRq en orina de RN con un + en PCRq de saliva o DBS en al menos 1 laboratorio. Ausencia de infección por CMVc: - en PCRq en orina de RN q con resultado + en PCRq en saliva o DBS, o en RN - en PCRq en saliva y DBS de los dos laboratorios.

VIII.1.1.4 Calidad de los estudios

La calidad metodológica y la evaluación de la aplicabilidad de los estudios incluidos se realizó de acuerdo con el instrumento QUADAS- 2. Los resultados de dicha valoración se encuentran en el **anexo 14.4 (Tabla A. 18)**.

De acuerdo a la herramienta QUADAS- 2, el mayor riesgo de sesgo del único estudio incluido (**Dollard et al. 2021** (1)) se obtuvo en los dominios “prueba de referencia” y “flujo y tiempos”. Las preocupaciones referidas a estos dominios fueron, por un lado, que cuando la muestra de orina fue el estándar de referencia, la interpretación de la prueba se realizó conociendo los resultados de la prueba índice (muestra de saliva o DBS); por otro lado, se detectaron posibles sesgos derivados de que las diferentes muestras (saliva, DBS y orina) se recolectaron en diferentes momentos, lo que podría haber afectado a la viremia de los RN y, por último, que por el diseño del estudio, no todos los individuos se sometieron a la misma prueba de referencia. Con respecto al grado de aplicabilidad, las principales preocupaciones se

encontraron en los dominios de población y prueba de referencia. Por un lado, los autores del estudio incluido (**Dollard et al. 2021 (1)**) proporcionan escasa información sobre las características iniciales de los RN incluidos y, por otro lado, únicamente utilizó la orina como prueba de referencia cuando los pacientes dieron positivo en cualquiera de las dos pruebas índice estudiadas (saliva y DBS). (Ver **Tabla 8**).

Tabla 8. Calidad de los estudios sobre rendimiento de la PCRq con muestras de sangre y DBS para el cribado neonatal de CMVc

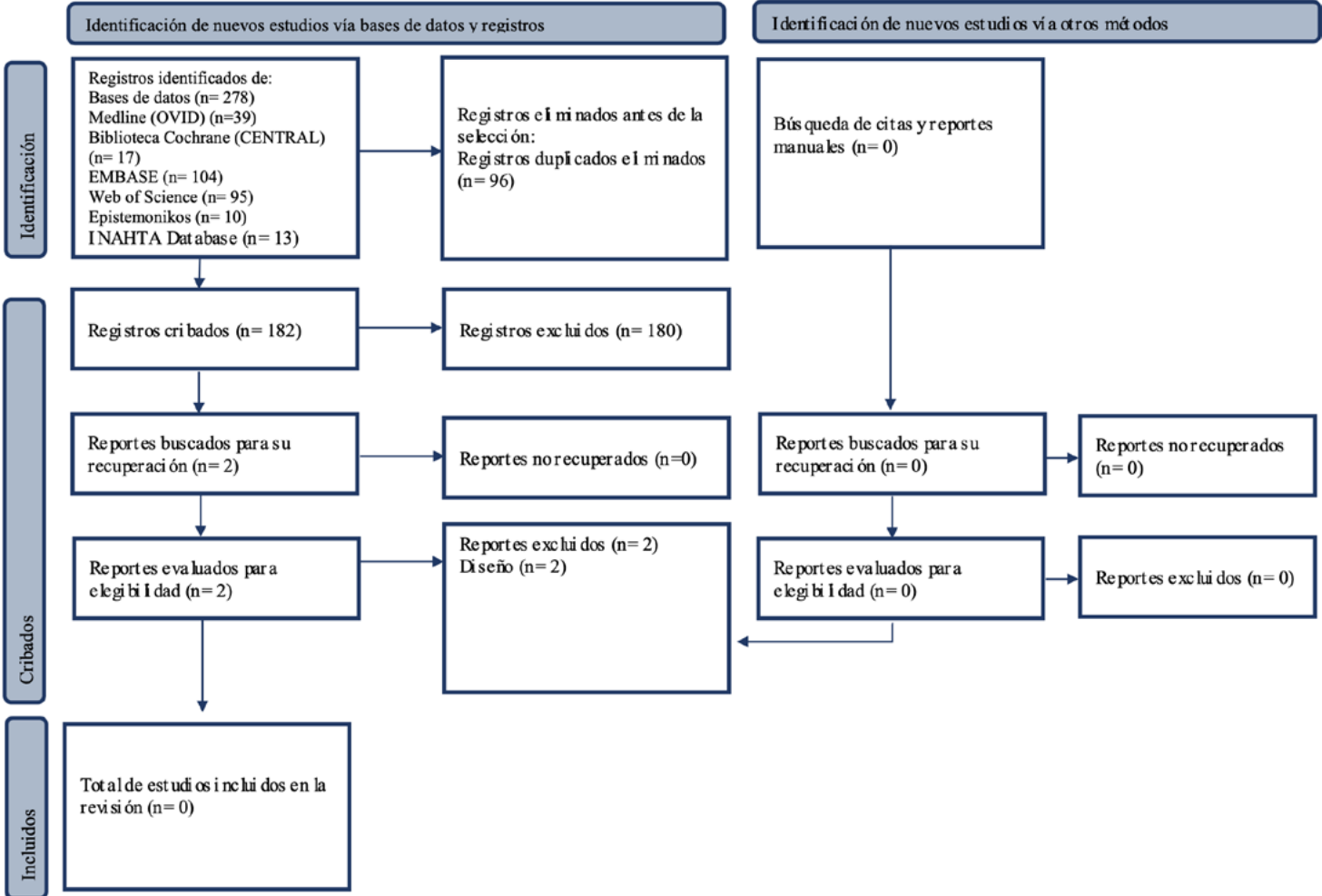
	Riesgo de sesgo				Preocupación sobre aplicabilidad		
	Selección de muestras	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Selección de muestras	Prueba índice	Prueba de referencia
Dollard 2021	BAJO	BAJO	ALTO	ALTO	ALTO	BAJO	ALTO

VIII.1.2 Eficiencia

VIII.1.2.1 Selección de estudios

La búsqueda en las bases de datos obtuvo un total 278 registros, después de la eliminación de duplicados se identificaron un total de 182 referencias únicas. Tras el proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron 2 referencias para la recuperación del texto completo. Finalmente, ningún estudio cumplió con los criterios de selección para ser incorporado en el informe.

Figura 6. Diagrama de flujo (PRISMA 2020) de la RS sobre eficiencia de la PCRq en saliva o sangre de talón

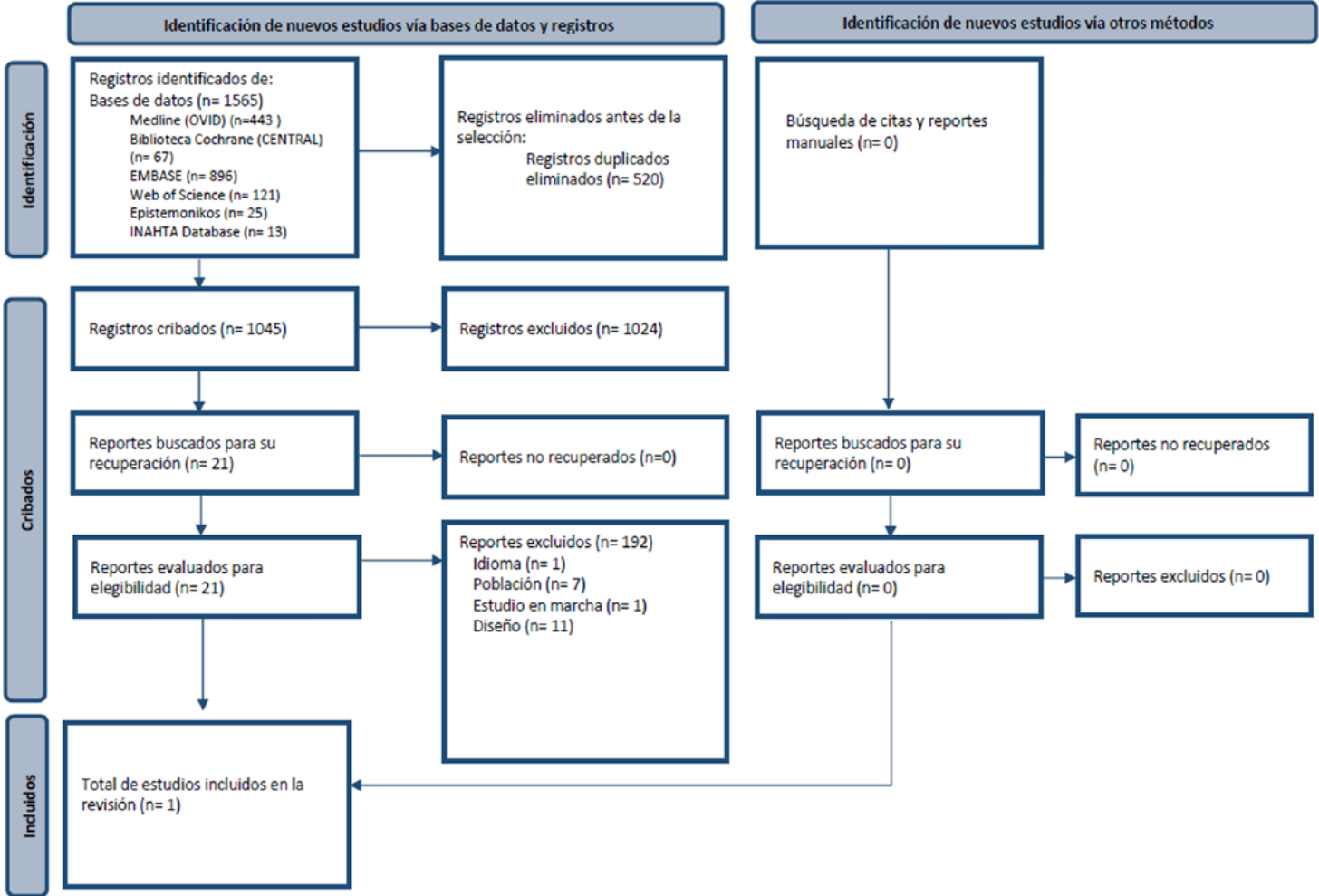


VIII.2 El tratamiento antiviral de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación diagnóstica de CMVc

VIII.2.1 Selección de estudios

La búsqueda en las bases de datos obtuvo un total de 1.565 registros, después de la eliminación de duplicados se identificaron un total de 1.045 referencias únicas. Tras el proceso de cribado por título y resumen se seleccionaron 21 referencias para la recuperación del texto completo. Finalmente, se incluyó 1 estudio en el informe: **Lackner et al. 2009** (2).

Figura 7. Diagrama de flujo (PRISMA 2020) de la RS sobre tratamiento antiviral en RN asintomáticos o paucisintomáticos con infección por CMVc



VIII.2.2 Descripción de los estudios

Lackner et al. 2009 (2). Realizaron un ECA con grupos paralelos para evaluar el efecto de la terapia con ganciclovir en la HNS causada por la infección por CMVc en niños asintomáticos durante un periodo de 4 a 10 años. El estudio examinó a 23 niños con infección por CMVc asintomática, nacidos entre 1993 y 2000 en el hospital Graz Medical University de Austria. Los 23 niños presentaban audición normal documentada antes del año de edad y fueron asignados al azar para recibir terapia con ganciclovir (grupo intervención) o ninguna terapia (grupo control). Doce de los niños fueron tratados con ganciclovir intravenoso en los primeros 10 días de vida y durante 21 días, y los otros 11 fueron observados sin tratamiento. La dosis fue de 10 mg por cada kilo de peso durante los primeros 21 días. Si se detectó algún signo de toxicidad (como leucopenia o diarrea), la dosis se redujo a 5 mg por cada kilo de peso. La terapia se suspendió si los efectos secundarios no desaparecieron. La infección por CMVc se detectó mediante la presencia de IgM anti-CMV en el suero materno o en la sangre del cordón umbilical del RN, y la identificación del virus en la orina durante la primera semana posnatal. Los niños fueron seguidos durante una media de 7,1 años (desviación estándar (DE) 2,2; rango 3,2-10,3). La evaluación del umbral auditivo de cada niño se realizó mediante microscopía de oído, pruebas de impedancia del oído medio y audiometría de observación del comportamiento hasta la edad de cuatro años. La audiometría de tonos puros se utilizó para niños mayores. La pérdida auditiva neurosensorial se definió como la disminución de la audición neurosensorial en menos 10 decibelios (dBHL) en frecuencias bajas, es decir, entre 125 a 1.000 hercios (Hz), medias (1.000 a 4.000 Hz), o altas (4.000 a 16.000 Hz). Se calificó como leve (25 a 40 dBHL), moderada (41 a 65 dBHL), grave (66 a 96 dBHL) o profunda (mayor de 96 dBHL). Se evaluó también el habla y el desarrollo general de los niños.

VIII.2.3 Resultados

Eficacia

Lackner et al. 2009 (2). El grupo tratado con ganciclovir estaba compuesto por 12 niños, mientras que el grupo control (sin tratamiento) estaba conformado por 11 niños. Durante el período de seguimiento de 4 a 10 años, cinco de los 23 niños (21,7 %) se perdieron en el seguimiento debido a cambios en el domicilio. De estos 18 niños, diez (55,5 %) recibieron terapia intravenosa con ganciclovir dentro de los primeros 10 días de vida. Los otros ocho niños no recibieron ningún tipo de tratamiento médico. La duración media del seguimiento fue de 7,1 años (con una desviación estándar de 2,2 y un rango de 3,2 a 10,3 años). Aunque hubo una diferencia en el tiempo medio de seguimiento entre el grupo de intervención y el grupo de control, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se observó hipoacusia

neurosensorial en dos de los 18 niños (11,1 %), ninguno de los cuales había sido tratado con ganciclovir. Uno de los niños, de ocho años, presentó una hipoacusia bilateral leve de alta frecuencia, con un máximo de 30 dBHL a 8.000 Hz. Una niña de 10 años mostró hipoacusia neurosensorial unilateral, moderada a profunda. Ambos niños fueron seguidos durante más de cinco años. La diferencia en la incidencia de hipoacusia neurosensorial entre los grupos tratados y no tratados no alcanzó significación estadística ($p = 0,18$, prueba exacta de Fisher). Ninguno de los 10 niños del grupo de tratamiento con ganciclovir mostró signos de hipoacusia neurosensorial. En cuanto al habla y al desarrollo general, todos los niños del estudio se mantuvieron dentro de los parámetros normales durante el seguimiento.

Efectividad

En la revisión de la literatura realizada, no se localizó ningún estudio que cumpliera con los criterios de selección para ser incorporado en el informe con respecto a la efectividad del tratamiento antiviral en RN asintomáticos o paucisintomáticos con infección por CMVc.

Seguridad

Lackner et al. 2009 (2) Durante la terapia con ganciclovir, se produjo una neutropenia moderada (es decir, recuento de células neutrófilas $1,0-1,5 \times 10^9 /l$; rango normal $1,5-10,0 \times 10^9 /l$) en dos de los 12 (16,6 %) niños tratados. Al reducir la dosis a 5 mg de ganciclovir por kg de peso corporal, la tasa de leucocitos se normalizó en unos días.

VIII.2.4 Riesgo de sesgo

La valoración global de riesgo de sesgo para todos los desenlaces del estudio **Lackner et al. 2009** (2) fue de «Riesgo poco claro», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2. Para la medición “pérdida auditiva neurosensorial” cuatro dominios fueron evaluados con riesgo de sesgo poco claro. Las principales preocupaciones fueron la ausencia de información sobre el proceso de aleatorización, el análisis de los resultados según protocolo, y la elevada pérdida de seguimiento de los pacientes aleatorizados a lo largo de 18 años (20 %). Para el desenlace seguridad, dos dominios fueron evaluados como riesgo poco claro debido a la ausencia de información sobre el proceso de aleatorización y a la ausencia de información sobre la existencia de un plan de análisis previo.

La valoración detallada de este estudio según la herramienta RoB se encuentra en el **anexo 14.4 (Tabla A. 19)**

Figura 8. Riesgo de sesgo de Lackner 2009 según herramienta Rob2

Estudio	Experimental	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
Lackner 2009	Ganciclovir	No tratamiento	Pérdida auditiva neurosensorial	!	!	!	+	!	!
Lackner 2009	Ganciclovir	No tratamiento	Seguridad	!	+	+	+	!	!

+

Bajo riesgo

!

Riesgo poco claro

-

Alto riesgo

D1 Proceso de aleatorización

D2 Desviaciones de las intervenciones previstas

D3 Datos de resultados faltantes

D4 Medición del resultado

D5 Selección del resultado informado

G General

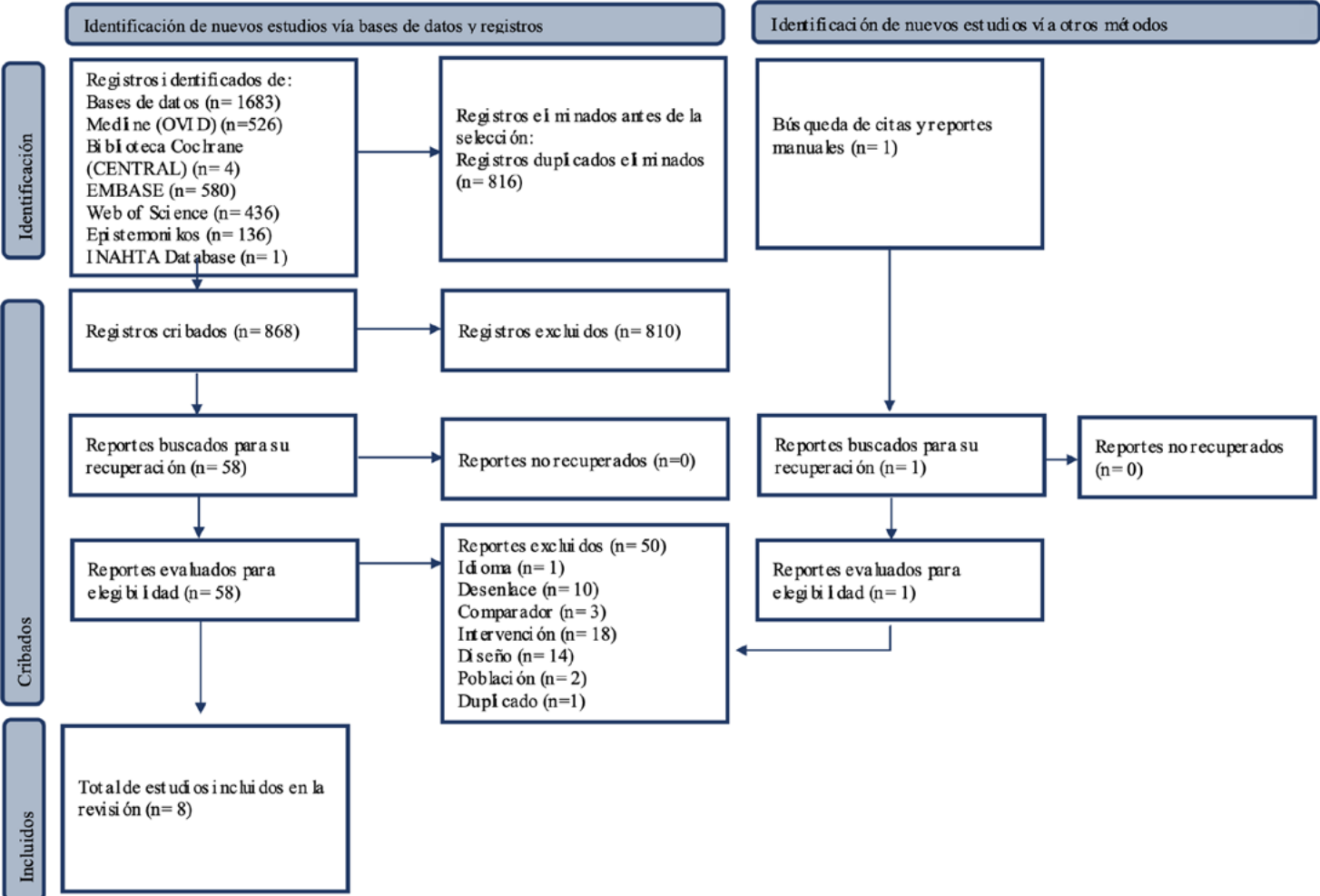
VIII.3 El programa de cribado: cribado neonatal sistemático de CMVc con PCR en muestras de sangre de talón o saliva.

VIII.3.1 Seguridad, eficacia y efectividad, aspectos organizativos, éticos, sociales y legales

VIII.3.1.1 Selección de estudios

La búsqueda en las bases de datos obtuvo un total de 1.683 registros. Después de la eliminación de duplicados, se identificaron un total de 867 referencias únicas. Después del proceso de cribado por título y resumen, se seleccionaron 57 referencias para la recuperación del texto completo, de las cuales finalmente se incluyeron 8 estudios en el informe: **Cannon et al. 2021** (4), **Letamendia-Richard et al. 2021** (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7), **Dinn et al. 2011** (8), **Diener et al. 2019** (9), **Tastad et al. 2019** (10), **Yassine et al. 2022** (11).

Figura 9. Diagrama de flujo (PRISMA 2020) de la RS sobre cribado neonatal sistemático de CMVc



VIII.3.1.2 Resultados

VIII.3.1.2.1 Seguridad

La búsqueda en las bases de datos no localizó ningún estudio que cumpliera con los criterios de selección para ser incorporado en el informe con respecto a la seguridad del cribado neonatal sistemático de CMVc en comparación con no realizar cribado o con el cribado dirigido después del UNHS que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español.

VIII.3.1.2.2 Eficacia y efectividad

La búsqueda en las bases de datos no localizó ningún estudio que cumpliera con los criterios de selección para ser incorporado en el informe con respecto a la eficacia o efectividad del cribado neonatal sistemático de CMVc en comparación con no realizar cribado o con el cribado dirigido después del UNHS que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español.

VIII.3.1.2.3 Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales

Factibilidad, Satisfacción y Aceptabilidad de los progenitores de RN que participaron en un cribado neonatal de CMVc

Cannon et al. 2021 (4) hicieron un estudio sobre las percepciones en cuanto a la utilidad y a la aceptabilidad del cribado neonatal del CMVc entre los progenitores de niños que dieron positivo para CMVc y fueron seguidos durante la adolescencia. Los autores realizaron grupos focales y entrevistas a progenitores (N = 41) de niños con CMVc que habían participado en un estudio de seguimiento a largo plazo (media de 22 años tras el diagnóstico). Los progenitores se dividieron en tres grupos según los resultados de salud de sus hijos: sintomáticos al nacer, asintomáticos con secuelas tardías y asintomáticos permanentes. A los niños del grupo sintomático se les detectó CMVc después de ser derivados debido a su sintomatología y por lo general, presentaban pérdida auditiva o discapacidad intelectual. Los asintomáticos con secuelas tardías y asintomáticos permanentes fueron detectados mediante cribado neonatal, y en los primeros el síntoma más frecuente fue la HNS. En este estudio se exploraron las experiencias y emociones de las familias cuyos hijos se sometieron a un cribado de CMVc y fueron diagnosticados de CMVc:

- **Valoración del cribado neonatal de CMVc y del seguimiento posterior:** Los progenitores de niños que fueron diagnosticados con CMVc y que fueron seguidos hasta la adolescencia valoraban el cribado neonatal del CMVc y el seguimiento posterior, aunque las razones variaban según los grupos y los resultados de salud de sus hijos. El cribado les proporcionó conocimiento, vigilancia y apoyo. Las familias valoraron el seguimiento del desarrollo y las intervenciones tempranas y apoyaron el cribado sistemático del CMVc para todos los RN, siempre que se ofreciera educación,

apoyo y seguimiento adecuados. A pesar de la angustia inicial, las familias de los niños con CMVc positivo consideraron que el cribado neonatal fue un beneficio neto. Como era de esperar, este apoyo fue fuerte entre las familias cuyos hijos tenían síntomas al nacer o que se desarrollaron secuelas tardías. Aunque los progenitores de niños que siempre permanecieron asintomáticos también expresaron un fuerte apoyo a la detección de CMVc de RN. Por su parte, las familias de hijos asintomáticos y con síntomas tardíos manifestaron orgullo en los éxitos de los niños con CMVc, que les transmitía tranquilidad conocer el diagnóstico por el desarrollo posterior de los hijos, que se sentían tranquilos por los riesgos que suponían y recibir buenos consejos médicos en cuanto a los tratamientos. El grupo de familias de hijos con síntomas tardíos, sintió que estar bien informado del diagnóstico de su hijo le calmó y le provocó poco miedo por el futuro de su hijo. También manifestaron preocupación por la aceptación de su hijo con familiares, aunque un grupo dijo que esto no le importaba. Un grupo de progenitores manifestó que no le preocupaba o le preocupaba poco la carga económica de la enfermedad y su tratamiento. Solo el grupo de sintomáticos manifestó no identificar impactos positivos importantes, aunque sí manifestó miedo por el futuro de su hijo. En general, la mayoría de los padres valoró positivamente la detección temprana a pesar del impacto negativo de visitas médicas recurrentes.

- **Impacto en las familias de recibir los resultados de la prueba de cribado:** encontraron que los resultados positivos del cribado causaron estrés y ansiedad, a veces en niveles altos, especialmente durante la primera notificación. La notificación generó reacciones emocionales negativas, ya que los progenitores se sintieron infelices, deprimidos, asustados y culpables al recibir los resultados de la prueba de CMVc. Este estrés y esta ansiedad disminuyeron con el tiempo. Por otro lado, la notificación de un resultado positivo también causó problemas de adaptación al diagnóstico, puesto que a muchas familias les costó aceptar que su bebé tenía CMVc y que podía desarrollar problemas de salud graves. Cuando no hubo información médica suficiente, las familias tuvieron muchas dudas sobre el CMVc y se frustraron cuando los médicos no les dieron respuestas claras. Las familias se calmaron con un asesoramiento y una atención de seguimiento de calidad.
- **Con respecto al impacto en las familias de saber que su hijo tenía CMVc:** Las familias valoraron la información del cribado de CMVc y su acceso a evaluaciones de seguimiento. Algunos se sintieron

agradecidos por el diagnóstico temprano y se preocuparon por otras familias que podrían no saber sobre el CMVc. Los progenitores reconocieron que el conocimiento del CMVc les permitió observar y comprender mejor a sus hijos, aunque también les causó preocupación e incertidumbre por su futuro. Algunos padres del Grupo Sintomático estaban constantemente en alerta, observando a sus hijos en busca de signos de problemas de salud. La incertidumbre y el miedo eran más fuertes cuando los niños eran bebés. Las familias valoraron la información y el apoyo que recibieron a través del cribado de CMVc, que les ayudó a abogar por sus hijos y a afrontar las dificultades. Aunque la ansiedad persistía, en general, los progenitores se sintieron mejor preparados para enfrentar las complejidades del CMVc gracias a su participación en el estudio.

Letamendia-Richard et al. 2021 (5) hicieron una evaluación de la relevancia y la factibilidad del cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc mediante PCRq en saliva. Los autores llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en una unidad de maternidad de nivel III en Francia, incluyendo a todos los RN vivos entre el 2016 y el 2020 (n=15.341). Para todos los RN recolectaron muestras de saliva antes de la primera alimentación o al menos antes del tercer día de vida utilizando un hisopo en la mejilla. Si la PCRq para CMV fue positiva en la muestra de saliva al nacer, se recolectó una muestra de orina en los primeros 14 días de vida para confirmar o descartar la infección congénita por CMV. Para realizarla, se pidió a los progenitores que volvieran al hospital. Los neonatos con confirmación de CMVc fueron seguidos según protocolo interno: se les realizó un examen clínico neonatal completo con examen de fondo de ojo, respuesta auditiva del tronco cerebral, análisis de bilirrubina en suero, transaminasas, hemograma completo y ecografía cerebral. Se consideró que el RN era sintomático si se presentaban uno o más de los siguientes signos y se excluían otras causas: trombocitopenia persistente, petequias, hepatomegalia, transaminasas o bilirrubina elevadas, esplenomegalia, peso al nacer por debajo del percentil 5, afectación neurológica, calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, quistes periventriculares, coriorretinitis y pérdida auditiva neurosensorial. Para bebés con enfermedad grave de CMVc, se ofreció valganciclovir tan pronto como fuera posible, antes del primer mes de edad. El seguimiento para todos los bebés, independientemente de las manifestaciones clínicas, incluyó evaluación clínica y pruebas auditivas seriadas hasta los 6 años de edad. Evaluaron la aceptabilidad del cribado entre el personal sanitario mediante una encuesta realizada en el 2020 y la de las familias a través de la proporción de rechazo a participar en el cribado. Los autores encontraron que la aceptabilidad de los progenitores al cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc en saliva fue total, ya que ninguna familia rechazó

la evaluación (N=15.341 RN vivos entre el 2016 y el 2020). Por otro lado, más del 90 % de los 72 miembros del personal encuestados informaron que el cribado era fácil y rápido. La mayoría de los trabajadores de la salud (92,7 %) encontraron la prueba de saliva fácil o muy fácil de realizar y 91,4 % informaron que el tiempo dedicado a la recolección de muestras fue aceptable o muy aceptable. El tiempo dedicado a obtener el consentimiento fue aceptable para el 78,6 % de los encuestados, y el 95,6 % dijo que el cribado tuvo un impacto nulo o muy pequeño en la relación madre-hijo.

Demortier et al. 2021 (6) es un estudio prospectivo sobre la infección por CMVc en dos departamentos franceses situados en el océano Índico. Los objetivos del estudio fueron evaluar la incidencia de la infección por CMVc en estas regiones, y evaluar el interés y la factibilidad/aceptabilidad de un cribado sistemático de CMVc al nacer. Se implementó un cribado neonatal sistemático de CMVc en Mayotte durante 7 meses en 2019 y en la isla de La Reunión durante un mes en 2020. Se recogieron muestras de saliva en los primeros tres días de vida y se analizaron mediante PCRq para detectar el ADN de CMV antes de siete días. Si la PCRq fue positiva en la muestra de saliva, se recolectó una muestra de orina antes de dos semanas para confirmar o descartar la infección por CMVc mediante PCRq. Evaluaron la aceptabilidad y la factibilidad del cribado entre el personal sanitario mediante una encuesta. Evaluaron la aceptabilidad de los progenitores a través de la proporción de rechazo a participar en el cribado de CMVc. El cribado fue aceptado por el 99,3 % de las familias; de los 1.042 cribados ofrecidos, solamente siete progenitores se negaron (0,7 %). Aunque solo 9 trabajadores sanitarios respondieron formalmente a la encuesta sobre aceptabilidad del cribado, la mayoría de los profesionales sanitarios implicados creían que el cribado era relevante y factible. Consideraron que el tiempo dedicado a la recogida de muestras y su impacto en la relación madre-hijo eran aceptables. La principal dificultad de la que se informó fue el tiempo necesario para obtener el consentimiento de las familias.

Blázquez-Gamero et al. 2020 (7) llevaron a cabo un estudio para investigar la prevalencia de CMVc y las anomalías clínicas asociadas en los RN de la maternidad del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Realizaron un cribado sistemático prospectivo de CMVc a todos los RN nacidos durante febrero del 2017 y febrero del 2018 y analizaron su viabilidad y aceptabilidad. Recogieron una muestra de saliva de los neonatos dentro de las primeras 72 horas de vida mediante un hisopo realizado por una enfermera capacitada. Para ello, colocaron el hisopo en la superficie interna de la mejilla del bebé durante 30 segundos. Luego, el hisopo se transfirió a un tubo estéril con medio de transporte viral. Los tubos de muestra oral se agitaban y los hisopos se retiraban al llegar al laboratorio de virología, donde fueron procesadas dentro de las primeras 24 horas después de la recolección. Si el virus era detectable en la saliva mediante la PCRq, se obtenía una segunda muestra de saliva y una muestra de orina durante la primera semana de

vida para realizar una PCRq. La orina se recogía utilizando bolsas de orina estériles, después de limpiar cuidadosamente el área perineal. La saliva se recolectaba al menos 30 minutos después de la alimentación con leche materna. La infección congénita por CMV se confirmaba si la carga viral en la orina era detectable. Se registró la edad gestacional, el sexo, el peso al nacer y la circunferencia cefálica al nacer en todos los RN participantes. En los niños con infección por CMVc, se llevó a cabo una evaluación completa que incluyó un examen físico realizado por un especialista experimentado en enfermedades infecciosas pediátricas o un neonatólogo, un análisis de sangre con recuento de células sanguíneas, enzimas hepáticas, bilirrubina y carga viral de CMV en sangre, examen de fondo de ojo, ecografía craneal y resonancia magnética craneal sin sedación. Además, se hizo una evaluación auditiva antes del alta de la sala de maternidad. Los niños fueron derivados al Departamento de Otorrinolaringología para una evaluación auditiva completa, que incluyó otomicroscopia y potenciales evocados auditivos de estado estable. Se ofreció tratamiento antiviral a los niños con anomalías del sistema nervioso central en ecografía y/o resonancia magnética y a una niña con coriorretinitis. El valganciclovir oral fue el fármaco de elección en todos los casos, excepto en 1 caso con síndrome similar a sepsis y anomalías en ecografía y resonancia magnética, donde se administró ganciclovir intravenoso durante 5 días y luego se cambió a valganciclovir oral. El seguimiento incluyó evaluación auditiva repetida cada 3 meses y seguimiento neurológico a los 6, 12 y 24 meses de edad. Además, se estudió el estado serológico gestacional de las madres de los RN infectados con CMVc en muestras de suero almacenadas. Estudiaron también la aceptabilidad de la prueba de cribado de CMVc entre las familias de los RN a través del rechazo a participar en la misma y hallaron que solamente los progenitores de 36 niños (36/3226; 1 % IC 95 %: 0,7 %–1,4 %) rechazaron la invitación de participar en el cribado de CMVc mediante PCR en saliva.

Actitudes y percepción de la población hacia el cribado neonatal de CMVc

Dinn et al. 2011 (8) llevaron a cabo un estudio para explorar las actitudes de las familias hacia el cribado neonatal de la infección congénita por CMVc. Para ello, analizaron las respuestas de 3.922 participantes a cinco afirmaciones sobre el CMVc y su cribado neonatal en la encuesta HealthStyles de 2009, una encuesta nacional realizada por correo. A través de un análisis de conglomerados de dos pasos, identificaron grupos de progenitores en función de su actitud hacia el cribado. Describieron que la mayoría de las familias (85 %) desearían someter a su RN a una prueba de detección del CMVc, incluso si el cribado no es una práctica rutinaria (84 %), tuviera un coste de 20 dólares (87 %), o existiera una baja probabilidad de que el niño desarrolle problemas relacionados con el CMV (84 %). Sin embargo, al 47 % de los progenitores les preocupaba que la prueba de CMVc generara visitas y gastos médicos innecesarios, y el 32 % opinaba que las consecuencias

de la infección por CMVc son demasiado raras como para preocuparse. Las familias se dividieron en tres grupos según su grado de apoyo al cribado del CMVc: fuertemente a favor (31 %), moderadamente a favor (49 %) y débilmente opuestos (20 %). Aquellos progenitores que estaban fuertemente a favor eran más propensos a ser mujeres, afroamericanos, tener ingresos más bajos o seguro público, y mantener actitudes positivas hacia los proveedores de atención médica. Por otro lado, las familias que estaban débilmente opuestas expresaban preocupación por las visitas y gastos médicos innecesarios, o por la rareza de los problemas relacionados con el CMV. En conclusión, para la mayoría de las familias, los costos, las preocupaciones y la ansiedad asociados con la detección del CMVc en RN serían aceptables, y solo una minoría de los padres se opondría débilmente a esta detección.

Diener et al. 2019 (9) llevaron a cabo un estudio transversal para evaluar las percepciones y actitudes de los cuidadores hacia la infección por CMVc y su cribado en Utah. Encuestaron a 365 cuidadores que acudían a una clínica de otorrinolaringología con sus hijos, indagando sobre su conocimiento y perspectiva del CMVc y su cribado. Para analizar las respuestas, se emplearon estadísticas descriptivas y análisis de clústeres. Los resultados revelaron que la mayoría de los cuidadores desconocía cómo se transmitía el CMVc, cuáles eran sus síntomas y la importancia del cribado en los bebés. También se descubrió que muchos cuidadores no sabían que en Utah es obligatorio por ley realizar el cribado del CMVc si un bebé es derivado después del cribado auditivo neonatal. A pesar de esto, el 72 % de los cuidadores expresó su deseo de saber si su hijo tenía CMVc, incluso si no presentaba síntomas, y el 69 % estaba dispuesto a pagar 20 dólares por el cribado del CMVc. Además, el 50 % de las familias indicó que optaría por el cribado de su RN incluso si no se realizara de forma rutinaria. En cuanto a las preocupaciones, solo el 14 % temía que el cribado del CMVc pudiera llevar a visitas y gastos sanitarios innecesarios. El 21 % expresó preocupación por no entender las explicaciones médicas sobre el CMVc, y solo el 17 % consideró que no le sería útil saber si su hijo estaba infectado por CMVc. Un pequeño porcentaje de progenitores (8 %) estaba preocupado por el estigma asociado al diagnóstico de CMVc en comparación con los problemas de salud asociados con el CMVc. El análisis por clústeres mostró que los cuidadores de los niños que habían sido cribados eran significativamente más propensos a estar muy a favor del cribado del CMVc que los que no. Los cuidadores del clúster altamente conocedor eran más propensos a estar muy a favor del cribado del CMVc. El conocimiento de CMVc estaba relacionado con diversas características sociodemográficas. Los cuidadores de niños de minorías étnicas, los que tenían menos educación y los que estaban cubiertos por Medicaid eran más propensos a estar en el grupo desconocedor de CMVc. Las conclusiones del estudio indicaron que los cuidadores a menudo desconocen el CMVc y sus implicaciones. Sin embargo, las actitudes hacia

el cribado del CMVc generalmente eran positivas, especialmente entre las familias más informadas.

Tastad et al. 2019 (10). El documento trata sobre la conciencia del CMVc y la aceptación del cribado materno y neonatal entre las mujeres en edad reproductiva. Los autores realizaron una encuesta a 726 mujeres en la Feria Estatal de Minnesota en 2017, comparando las que habían estado embarazadas recientemente con las que no. Solo el 20 % de las participantes habían oído hablar del CMVc, y la mayoría desconocía que fuera la causa más común de defectos congénitos (86,9 %) y que la pérdida auditiva fuera el problema más frecuente asociado al CMVc (85,1 %). Tras recibir información básica sobre el CMVc, casi todas las participantes mostraron apoyo a la realización de pruebas de detección tanto prenatal (96,4 %) como neonatal (96,2 %), y más de tres cuartas partes indicaron que elegirían hacerse la prueba si estuvieran embarazadas o tuvieran un bebé en el futuro. Las participantes (especialmente las que habían estado embarazadas recientemente) reportaron realizar con frecuencia actividades que podrían aumentar el riesgo de transmisión del CMV, como compartir comida, vasos o utensilios con sus hijos. Las mujeres que habían estado embarazadas recientemente tenían más probabilidades de haber oído hablar de algunas enfermedades y condiciones que las que nunca habían estado embarazadas. Después de ajustar por factores como la edad, la educación y el trabajo en el sector sanitario, no hubo diferencias significativas en el conocimiento del CMVc entre los dos grupos. Las mujeres que nunca habían estado embarazadas mostraron una mayor preferencia por el cribado neonatal del CMV que las que habían estado embarazadas recientemente, tanto en términos de ofrecerlo como de elegirlo para sus futuros bebés. Las mujeres que tenían hijos informaron de una mayor frecuencia de comportamientos que podrían aumentar el riesgo de transmisión del CMV, como besar a sus hijos en los labios o compartir comida, vasos o utensilios con ellos. Las mujeres sin hijos esperaban realizar estos comportamientos con menos frecuencia si tuvieran un hijo. En resumen, el estudio encontró que la conciencia de CMVc es baja entre las mujeres en edad reproductiva, independientemente de su historia de embarazo. Las mujeres mostraron interés en la detección prenatal y neonatal de CMV después de aprender sobre los riesgos de CMVc. El estudio identificó lagunas importantes en el conocimiento sobre CMVc entre las mujeres que podrían beneficiarse de la educación y la reducción del riesgo de exposición al CMV.

Aspectos legales del cribado neonatal de CMVc

Yassine et al. 2022 (11) hicieron un estudio mediante mapeo legal sobre las leyes relacionadas con el CMV en los EE. UU. Recopilaron estatutos y regulaciones vigentes hasta el 6 de febrero de 2020 de la base de datos jurídica WestlawNext. Se crearon categorías de leyes relacionadas con el CMV y se desarrollaron 23 preguntas de codificación para identificar

variaciones en las leyes. Dos investigadores codificaron las leyes de forma independiente y cualquier divergencia se resolvió mediante un tercer investigador. Se identificaron 108 leyes, de las cuales 99 eran relevantes y provenían de 35 jurisdicciones. Encontraron que la legislación se centraba en tres principales pilares: (1) concienciación y educación sobre el CMV, (2) pruebas y notificación, y (3) provisión de servicios y concluyeron que las leyes estatales se habían promulgado para aumentar la conciencia sobre el CMV y efectuar pruebas en bebés con mayor riesgo de infección.

- Con relación a la concienciación y educación sobre el CMV encontraron que algunas leyes promovían la concienciación sobre el CMV, como la designación de un mes de concienciación y la provisión de materiales educativos a grupos clave sobre los riesgos de infección por CMV, incluyendo a futuros progenitores y empleados de guarderías.
- Con relación a las pruebas y reportes, diversos estados exigían pruebas de CMV si los RN no superaban las pruebas de audición neonatal, con diferentes marcos temporales para la realización de las pruebas. También existían requerimientos de notificación de casos de CMV a las agencias de salud pública estatales y pruebas de CMV para donaciones de órganos, tejidos, sangre, esperma y leche materna en ciertos estados.
- Con relación a la provisión de servicios, se encontró que las leyes estatales abordaban la provisión de servicios para pacientes con CMV, incluyendo la referencia a médicos por parte de las comadronas y la inclusión de la infección por CMV en programas de ayuda social y cobertura de seguros estatales.

En resumen, las iniciativas legales para mejorar la comprensión pública del CMV y reducir los riesgos asociados reflejaban una variedad de aproximaciones legales para abordar la infección por CMV y podrían influir en la concienciación pública y los resultados de salud asociados a la identificación de la infección por CMVc (**Tabla 9**).

Tabla 9. Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración en la introducción de un cribado neonatal sistemático de CMVc

Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración en la introducción de un cribado neonatal sistemático de CMVc	
Aspectos organizativos	
Estructura del sistema de salud y procesos asistenciales	<p>Cambios relevantes en la organización y prestación de servicios para un cribado neonatal sistemático de CMVc mediante PCRq con muestras de saliva.</p> <ul style="list-style-type: none">• Recogida de muestras de saliva: antes de la primera alimentación o al menos antes del tercer día de vida, en cuyo caso debe recogerse al menos 30 minutos después de la alimentación con leche materna. La recogida se realiza mediante hisopo en la superficie interna de la mejilla realizado por personal de enfermería.• Procesamiento de la muestra y extracción de ADN: hisopo transferido a tubo estéril con medio de transporte viral y procesado mediante PCRq en laboratorio de virología dentro de las primeras 24 horas después de la recolección.• Confirmación de casos positivos: PCRq en muestra de orina durante la primera semana de vida. La orina se recoge utilizando bolsas de orina estériles, después de limpiar cuidadosamente el área perineal.• Evaluación de RN con infección por CMVc confirmada:<ul style="list-style-type: none">• Examen físico realizado por un especialista experimentado en enfermedades infecciosas pediátricas o un neonatólogo, un análisis de sangre, examen de fondo de ojo, ecografía craneal y resonancia magnética craneal.• Derivación a otorrinolaringología para una evaluación auditiva completa con otomicroscopia y potenciales evocados auditivos de estado estable.• Tratamiento antiviral: valganciclovir oral o ganciclovir intravenoso según protocolo de cada centro y condiciones de uso.• Seguimiento de los pacientes: evaluación auditiva repetida cada 3 meses y seguimiento neurológico a los 6, 12 y 24 meses de edad. <p>Ref. Blázquez-Gamero et al. 2020 (7), Letamendia-Richard et al. 2021 (5)</p>
Factibilidad de la implementación	<ul style="list-style-type: none">• El cribado neonatal sistemático de CMVc realizado mediante PCRq con muestras de saliva y confirmación diagnóstica con PCRq en muestras de orina es factible. <p>Ref. Letamendia-Richard et al. 2021 (5). Blázquez-Gamero et al. 2020. (7), Demortier et al. 2021 (6)</p>
Aceptabilidad de los profesionales sanitarios	<ul style="list-style-type: none">• La gran mayoría de los profesionales de la salud que han participado en un programa de cribado neonatal de CMVc realizado con PCRq mediante muestras de saliva lo consideran relevante y factible. Encuentran la prueba de saliva fácil o muy fácil de realizar y consideran que el tiempo dedicado a la recolección de muestras es aceptable o muy aceptable. Asimismo, el tiempo dedicado a obtener el consentimiento es aceptable y consideran que el cribado tiene un impacto nulo o muy pequeño en la relación madre-hijo. <p>Ref. Demortier et al. 2021 (6). Letamendia-Richard et al. 2021 (5)</p>

Tabla 9. Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración en la introducción de un cribado neonatal sistemático de CMVc (continuación)

Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración en la introducción de un cribado neonatal sistemático de CMVc	
Aspectos éticos	
Aceptabilidad por parte de la población diana	<ul style="list-style-type: none">Las familias de los niños que resultaron positivos en un cribado neonatal de CMVc consideran que el cribado proporciona conocimiento, vigilancia y apoyo. Las familias valoran el seguimiento del desarrollo y las intervenciones tempranas y apoyaron el cribado sistemático del CMVc para todos los RN, siempre que se ofrezca educación, apoyo y seguimiento adecuados. A pesar de la angustia inicial, las familias de los niños con CMVc positivo consideran que el cribado neonatal proporciona un beneficio neto. Cannon et al. 2021 (4)El cribado neonatal de CMVc podría causar consecuencias psicosociales negativas asociadas a los resultados positivos de esta prueba de detección. Cannon et al. 2021 (4)El apoyo a los programas de cribado es fuerte entre todas las familias de niños que resultaron positivos en un cribado neonatal de CMVc con independencia de que sus hijos tuvieran síntomas al nacer, desarrollaran secuelas tardías o fueran asintomáticos. Cannon et al. 2021 (4)La aceptabilidad de las familias a las cuales se les ofreció la posibilidad de participar en un programa de cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc utilizando como prueba de detección la PCR en saliva es muy elevada (99 %). Letamendia-Richard et al. 2021 (5), Demortier et al. 2021 (6), Blázquez-Gamero et al. 2020 (7).
Aspectos sociales	
Perspectiva del paciente	<ul style="list-style-type: none">En general, las familias tienen actitudes positivas hacia el cribado neonatal de CMVc y solo una minoría de las familias se muestran débilmente opuestas al cribado neonatal de CMVc. Dinn et al. 2011 (8), Diener et al. 2019 (9)Una vez que las mujeres se informan sobre el CMVc, apoyan y muestran interés en participar en programas de cribado. Tastad et al. 2019 (10)
Aspectos de comunicación	<ul style="list-style-type: none">En general, los cuidadores tienen un bajo conocimiento y conciencia de la transmisión, los síntomas y el cribado del CMVc. Diener et al. 2019 (9)En general, se subestima la prevalencia y la gravedad de CMVc en comparación con otras causas de complicaciones del embarazo y síndromes congénitos. Tastad et al. 2019 (10).Las mujeres (especialmente las que han completado un embarazo) participan frecuentemente en comportamientos comunes que podrían aumentar el riesgo de transmisión de CMV, como compartir alimentos, vasos o utensilios. Tastad et al. 2019 (10).
Aspectos de grupos sociales	<ul style="list-style-type: none">Un mayor conocimiento del CMVc se asocia con un mayor apoyo al cribado del CMVc. Diener et al. 2019 (9)Los cuidadores de niños de minorías étnicas, con menos educación y cubiertos por seguro de salud público, tienen menos conocimiento del CMVc. Diener et al. 2019 (9)Los progenitores que están fuertemente a favor del cribado neonatal de CMVc son más propensos a ser mujeres, a tener unos ingresos más bajos o seguro público, y a tener actitudes positivas hacia los proveedores de atención médica. Dinn et al. 2011 (8)Las pocas familias que se muestran débilmente opuestas al cribado de CMVc expresaban preocupación por las visitas y gastos médicos innecesarios o por la rareza de los problemas relacionados con el CMVc. Dinn et al. 2011 (8)Los cuidadores cuyos hijos se han sometido al cribado del CMVc son más propensos a estar a favor del cribado que los cuidadores de hijos que no han sido cribados. Diener et al. 2019 (9)La concienciación de la infección por CMVc entre las mujeres en edad reproductiva es baja, independientemente de si ha estado o no previamente embarazada. Tastad et al. 2019 (10).

Tabla 9. Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración en la introducción de un cribado neonatal sistemático de CMVc (continuación)

Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales a tener en consideración en la introducción de un cribado neonatal sistemático de CMVc	
Aspectos legales	
Autonomía del paciente	<ul style="list-style-type: none">La legislación para abordar la infección por CMVc, puede incluir leyes para aumentar la concienciación y educación, así como para requerir pruebas y reportes de CMVc en RN que podrían impactar en los resultados en salud asociados a la identificación de la infección por CMVc. Yassine et al. 2022 (11)
Igualdad en la atención sanitaria	<ul style="list-style-type: none">La legislación para abordar la infección por CMVc puede abordar aspectos relacionados con la provisión de servicios, por lo que es necesario garantizar la igualdad de acceso al cribado de CMVc. Yassine et al. 2022 (11)

VIII.3.2 Evaluación económica

VIII.3.2.1 Análisis coste-efectividad

VIII.3.2.1.1 Resultados

El modelo permite comparar los costes y los AVAC de las tres alternativas estudiadas, el cribado sistemático, el cribado dirigido y la detección por sintomatología en ausencia de cribado. Además, también admite la visualización de otros resultados en salud, como el número de pacientes sanos, muertos y otras secuelas presentes en el modelo.

El cribado sistemático es la estrategia que detecta la mayor cantidad de casos de CMVc al nacer (1.547) en comparación con el cribado dirigido (112) y la detección por sintomatología (49). Además, el cribado sistemático realiza un número significativamente mayor de pruebas PCR en saliva durante el primer año (329.251) frente a las 2.371 pruebas del cribado dirigido. En cuanto al tratamiento antiviral administrado durante el primer año, el cribado sistemático y el dirigido muestran cifras mayores de tratamiento (231 y 103, respectivamente) en comparación con la detección por sintomatología (49). Asimismo, en el cribado sistemático se sigue a 1.542 casos para la aparición temprana de HNS, mientras que el dirigido sigue a 111 y la detección por sintomatología solo a 49. (**Tabla 10**).

Las tres estrategias muestran un número similar de individuos que permanecen sanos a los 18 años (entre 327.248 y 327.242). La HNS identificada hasta los 18 años es ligeramente más frecuente en el cribado sistemático (400) y en la detección por sintomatología (398) comparado con el cribado dirigido (393). Por otro lado, las AN se detectan en más casos con el cribado sistemático (86) que con el dirigido (64) y la detección por sintomatología (60). En cuanto a la combinación de HNS y AN, la detección por sintomatología identifica más casos (86), seguido por el cribado dirigido (81) y el cribado sistemático (52). Por último, las tres estrategias presentan cifras prácticamente idénticas en cuanto a fallecimientos hasta los 18 años (alrededor de 1.465). (**Tabla 10**).

La estrategia menos costosa es la detección por sintomatología, mientras que el cribado sistemático es la más cara. El coste total del cribado dirigido es de 6.227.938,47 €, mientras que el del cribado sistemático asciende a 13.651.362,08 € y la detección por sintomatología tiene un coste de 6.017.129,98 €. Referente a la utilidad, el cribado sistemático es la estrategia que supone una mayor utilidad, seguida del cribado dirigido: el cribado dirigido arroja un resultado de 4.840.513,47 AVAC, el cribado sistemático supone 4.840.712,77 AVAC y la detección por sintomatología implica 4.840.483,00 AVAC. (**Tabla 11**)

El cribado dirigido, en comparación con la detección por sintomatología, presenta un coste incremental de 210.862,49 € y una ganancia de 30,50 AVAC. La RCUI se sitúa en 6.912,46 €/AVAC, lo cual está por debajo del umbral de coste-efectividad comúnmente utilizado en España, situado alrededor de 25.000 €/AVAC (3). Por lo tanto, el cribado dirigido se considera una alternativa coste-efectiva respecto a la detección por sintomatología. En contraste, el cribado sistemático implica un coste adicional de 7.634.241,10 € respecto a la detección por sintomatología, aunque genera 229,77 AVAC adicionales. Sin embargo, la RCUI en esta comparación asciende a 33.225,67 €/AVAC, superando así el umbral de coste-efectividad mencionado anteriormente para España, lo que pone en duda su eficiencia económica. Asimismo, al comparar el cribado sistemático con el cribado dirigido, el primero implica un coste adicional de 7.423.378,61 € y genera 199,26 AVAC más. Esto sitúa la RCUI en 37.253,87 €/AVAC, nuevamente por encima del umbral de coste-efectividad comúnmente utilizado en España, lo que sugiere que, aunque el cribado sistemático ofrece mayores beneficios en términos de AVAC, lo hace a un coste que podría no ser eficiente desde un punto de vista económico. (**Tabla 11**)

Adicionalmente, se hizo un análisis de coste-efectividad incremental (RCEI) de las estrategias de cribado neonatal de CMVc expresado en términos de reducción de casos de hipoacusia neurosensorial (HNS) y alteraciones neurológicas (AN), comparando el cribado dirigido y el cribado sistemático frente a la detección por sintomatología, así como el cribado sistemático en comparación con el cribado dirigido.

El cribado sistemático, en comparación con el cribado dirigido, tiene un coste de 343.089,78 € por cada caso de HNS evitado y un coste de 1.137.627,04 € por cada AN evitada. En comparación con la detección por sintomatología, el cribado sistemático tiene un coste de 124.432,44 € por cada HNS evitada y un coste de 1.018.542,44 € por cada AN evitada. El cribado dirigido en comparación con la detección por sintomatología muestra una RCEI más bajo que el cribado sistemático, tanto en la reducción de HNS (21.028,29 €/caso de HNS evitado) como para AN (217.396,93 €/caso de AN evitado). (**Tabla 12**).

Tabla 10. Rendimiento de las estrategias de cribado neonatal para la detección de CMVc

Número de casos	Cribado dirigido	Cribado sistemático	Detección por sintomatología
Identificados con CMVc (al nacer)	112	1.547	49
Cribados con PCR en saliva (primer año)	2.371	329.251	0
Reciben tratamiento antiviral (primer año)	103	231	49
Se les realiza seguimiento de la aparición temprana de HNS (primer año)	111	1.542	49
Sanos a los 18 años	327.248	327.248	327.242
Con HNS identificada a los 18 años (causada por CMVc)	393	400	398
Con AN identificada a los 18 años	64	86	60
Con HNS+AN identificada a los 18 años	81	52	86
Fallecidos hasta los 18 años (por todas las causas)	1.465	1.465	1.465

Tabla 11. Coste-utilidad de las tres estrategias de cribado neonatal de CMVc aplicado a 329.251 neonatos

	Cribado dirigido	Cribado sistemático	Detección por sintomatología
Costes (€)	6.227.983,47	13.651.362,08	6.017.129,98
Utilidades (AVAC)	4.840.513,50	4.840.712,77	4.840.483,00
	Coste incremental (€)	Utilidad incremental (AVAC)	RCUI (€/AVAC)
Comparador: detección por sintomatología			
Cribado dirigido	210.862,49	30,50	6.912,46
Cribado sistemático	7.634.241,10	229,77	33.225,67
Comparador: cribado dirigido			
Cribado sistemático	7.423.378,61	199,26	37.253,87

Tabla 12. Coste-efectividad de las tres estrategias de cribado neonatal de CMVc expresada en casos de HNS y AN

	Diferencia global en costes	Diferencia en resultados	RCEI*
Comparador: detección por sintomatología			
Cribado dirigido			
HNS	210.862,49	10 casos menos	21.028,29 €/caso de HNS evitado
AN	210.862,49	1 caso menos	217.396,93 €/caso de AN evitado

Tabla 12. Coste-efectividad de las tres estrategias de cribado neonatal de CMVc expresada en casos de HNS y AN (continuación)

	Diferencia global en costes	Diferencia en resultados	RCEI*
Cribado sistemático			
HNS	7.634.241,10	61 casos menos	124.432,44 €/caso de HNS evitado
AN	7.634.241,10	7 casos menos	1.018.542,44 €/caso de AN evitado
Comparador: cribado dirigido			
Cribado sistemático			
HNS	7.423.378,61	22 casos menos	343.089,78 €/caso de HNS evitado
AN	7.423.378,61	7 casos menos	1.137.627,04 €/caso de AN evitado

*La diferencia en resultados está redondeada, el cálculo del RCEI está realizado con las cifras reales

VIII.3.2.1.2 Análisis de sensibilidad

VIII.3.2.1.2.1 Análisis de sensibilidad determinístico univariante

En primer lugar, se reportan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariante. Dicho análisis considera el efecto individual de todas las variables de costes, utilidades, tasa de descuento y la efectividad del tratamiento. Para los costes y las utilidades se usó el intervalo de confianza del 95 % como rango inferior y superior. Para la efectividad del tratamiento y la tasa de descuento, al no disponer de datos del intervalo de confianza, se asumió un +/- 20 % del valor del parámetro. Se reportan los resultados de la comparación entre las tres estrategias evaluadas.

La variable que, con diferencia, influye con mayor importancia al resultado es el coste de la PCR en muestras de saliva, pues el RCUI varía desde 23.999,21 €/AVAC hasta 50.508,52 €/AVAC (cribado sistemático en comparación con dirigido), desde 21.647,37 € a 44.803,98 € (cribado sistemático en comparación con detección por sintomatología) o desde 6.284,54 €/AVAC a 7.540,38 €/AVAC (cribado dirigido en comparación con detección por sintomatología). Otras variables que afectan de manera considerable a los resultados de las tres estrategias comparadas es la utilidad de la HNS leve/moderada o la tasa de descuento. (**Tabla 13** y **Figura 10**).

Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariante

Variable	Valor	Límite inferior IC 95 %	Límite superior IC 95 %	RCUI límite inferior	RCUI límite superior
Cribado sistemático en comparación con cribado dirigido					
Coste PCRq saliva	16,67	8,59	24,75	23.999,21	50.508,52
Efectividad del tratamiento	0,55	0,44*	0,66*	37.287,67	37.219,85
Tasa de descuento	0,03	0,02	0,04	35.031,05	39.570,30

Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariante (continuación)

Variable	Valor	Límite inferior IC 95 %	Límite superior IC 95 %	RCUI límite inferior	RCUI límite superior
Coste HNS	596,00	513,61	678,39	37.234,72	37.273,01
Utilidad HNS + AN	0,57	0,55	0,59	36.274,76	38.287,29
Utilidad AN	0,71	0,70	0,72	37.570,56	36.942,46
Utilidad HNS leve/ moderada	0,91	0,90	0,92	33.866,74	41.393,80
Coste de seguimiento	303,00	298,00	308,00	37.089,70	37.418,04
Coste HNS + AN	2.863,00	2.800,70	2.925,30	37.330,19	37.177,54
Coste AN	2.267,00	2.190,10	2.343,90	37.197,37	37.310,36
Utilidad HNS severa/profunda	0,81	0,807	0,813	36.912,75	37.601,34
Coste tratamiento con antivirales	76,00	47,99	104,01	37.235,89	37.271,84
Coste evaluación posdiagnóstico	224,00	222,66	225,34	37.255,67	37.221,34
Cribado sistemático en comparación con detección por sintomatología					
Coste PCRq saliva	16,67	8,59	24,75	21.647,37	44.803,98
Efectividad del tratamiento	0,55	0,44*	0,66*	33.265,97	33.185,47
Tasa de descuento	0,03	0,02	0,04	31.345,76	35.174,65
Coste HNS	596,00	513,61	678,39	33.256,24	33.195,10
Utilidad HNS + AN	0,57	0,56	0,58	32.784,31	33.679,08
Utilidad AN	0,71	0,70	0,72	33.659,94	32.802,47
Utilidad HNS leve/ moderada	0,91	0,90	0,92	29.380,58	38.228,74
Coste de seguimiento	303,00	297,94	308,06	33.075,40	33.375,95
Coste HNS + AN	2.863,00	2.800,70	2.925,30	33.302,15	33.149,20
Coste AN	2.267,00	2.190,10	2.343,90	33.139,20	33.312,15
Utilidad HNS severa/profunda	0,81	0,807	0,813	32.890,71	33.567,52
Coste tratamiento con antivirales	76,00	47,99	104,01	33.203,56	33.247,79
Coste evaluación posdiagnóstico	224,00	222,66	225,34	33.223,45	33.227,43
Cribado dirigido en comparación con detección por sintomatología					
Coste PCRq saliva	16,67	8,59	24,75	6.284,54	7.540,38
Efectividad del tratamiento	0,55	0,44*	0,66*	6.892,76	6.932,57
Tasa de descuento	0,03	0,02	0,04	6.789,14	7.034,09
Coste HNS	596,00	513,61	678,39	7.267,76	6.557,16

Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariante (continuación)

Variable	Valor	Límite inferior IC 95 %	Límite superior IC 95 %	RCUI límite inferior	RCUI límite superior
Utilidad HNS + AN	0,57	0,56	0,58	6.819,51	7.007,98
Utilidad AN	0,71	0,70	0,72	7.216,38	6.633,10
Utilidad HNS leve/ moderada	0,91	0,90	0,92	5.706,22	8.765,39
Coste de seguimiento	303,00	297,94	308,06	6.865,21	6.959,71
Coste HNS + AN	2.863,00	2.800,70	2.925,30	6.989,89	6.835,03
Coste AN	2.267,00	2.190,10	2.343,90	6.630,18	7.194,75
Utilidad HNS severa/profunda	0,81	0,807	0,813	6.801,31	7.027,31
Coste tratamiento con antivirales	76,00	47,99	104,01	6.863,32	6.961,60
Coste evaluación posdiagnóstico	224,00	222,66	225,34	6.902,23	6.912,45

*Valor calculado con un +/- 20 % del valor determinístico

Figura 10. Diagrama de tornado del coste-efectividad

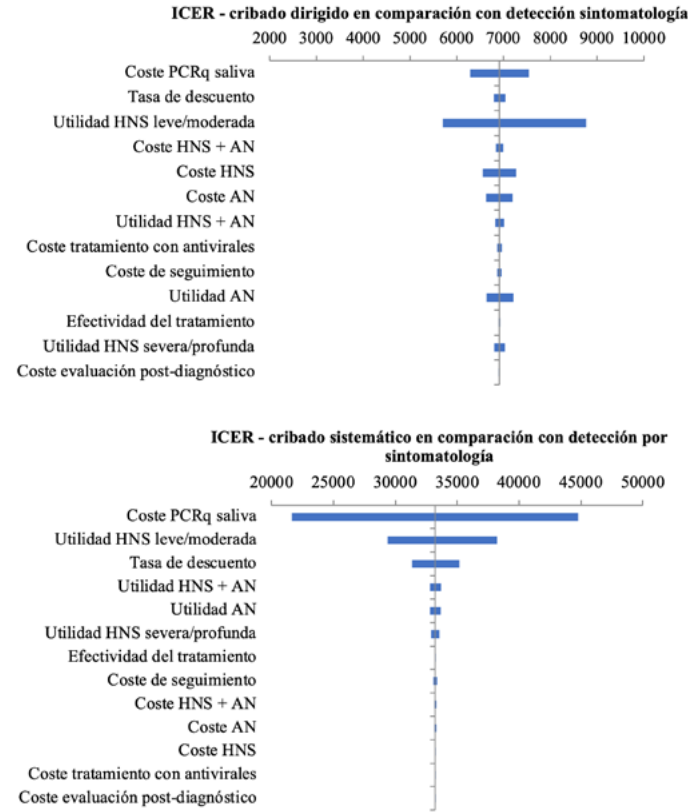
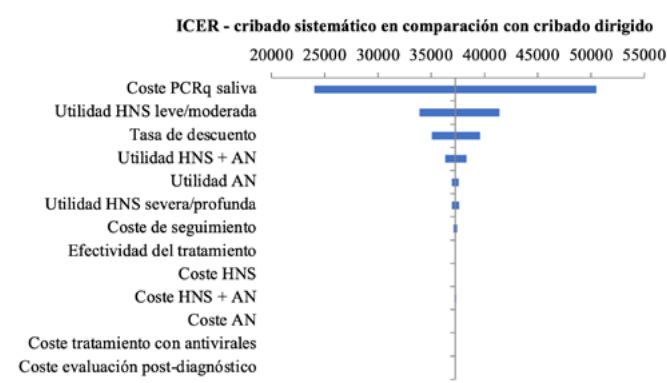


Figura 10. Diagrama de tornado del coste-efectividad (continuación)



Adicionalmente, se efectúa un análisis de sensibilidad determinístico específico para la tasa de descuento. Como detalla el manual de evaluaciones de tecnologías sanitarias del NICE (141), los análisis de coste-efectividad deben representar el valor actual neto de costes y beneficios durante el horizonte temporal del análisis. Como los cribados en neonatos se implementan en la infancia, pero los resultados se observan en el largo plazo, se plantea aplicar tasas de descuento inferiores a los beneficios en salud respecto a los costes. De no hacerlo, se podría estar penalizando a dichos beneficios en salud, experimentados en años posteriores. Para evaluar el efecto que esto podría conllevar, se analiza la RCEI de las distintas alternativas usando una tasa de descuento del 1,5 % para los AVAC y un 3 % para los costes. Los resultados son reportados en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad de la tasa de descuento

Variable	Valor costes	Valor AVAC	RCUI (tasa del 3 % en costes y AVAC 1,5 %)	RCUI (tasa del 3 % en costes y AVAC)
Cribado sistemático en comparación con cribado dirigido				
Tasa de descuento	0,03	0,015	31.707,91	37.253,87
Cribado sistemático en comparación con detección por sintomatología				
Tasa de descuento	0,03	0,015	28.460,54	33.225,67
Cribado dirigido en comparación con detección por sintomatología				
Tasa de descuento	0,03	0,015	6.179,69	6.912,46

Los resultados muestran que en las tres alternativas analizadas desciende la RCUI. Por consiguiente, con un descenso de la tasa de descuento al 1,5 % en los beneficios (manteniendo los costes al 3 %) las tres comparativas resultarían más eficientes. De todas formas, el cribado sistemático continuaría situándose por encima del umbral de 25.000 €/AVAC considerado en España (3), por lo que no se consideraría una estrategia coste-efectiva.

8.3.2.1.2.2 Análisis de sensibilidad probabilístico multivariante

Tambié se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico multivariante con una simulación de Montecarlo, permitiendo evaluar la incertidumbre global del modelo. En el análisis, los costes siguen una distribución gamma y las utilidades una distribución beta, las dos calculadas a partir del intervalo de confianza del 95 % de cada variable. En el caso de las probabilidades de transición, como algunas no presentaban intervalos de confianza en los estudios primarios, se asumió un ± 5 % del valor determinístico como rango de cada variable, así como una distribución beta. Se analiza la comparación entre el cribado sistemático y el dirigido, entre el cribado sistemático y la detección por sintomatología y entre el cribado dirigido y la detección por sintomatología.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico multivariante del cribado sistemático en comparación con el cribado dirigido muestran que, tras realizar 1.000 simulaciones, un 14,1 % de ellas estarían por debajo del umbral de coste-efectividad comúnmente usado en España de 25.000 €/ AVAC. Situando el umbral a los 30.000 €/AVAC, el porcentaje de simulaciones coste-efectivas subiría al 21,1 %. El cribado sistemático, en comparación con la detección por sintomatología, presenta un 14,6 % de simulaciones coste-efectivas (umbral: 25.000 €/AVAC) y un 24,1 % de simulaciones coste-efectivas si el umbral se establece en 30.000 €/ AVAC. Finalmente, la comparación entre cribado dirigido y detección por sintomatología muestra un 66,1 % de simulaciones coste-efectivas con el umbral a 25.000 €/AVAC.

La **Figura 11** muestra la curva de aceptabilidad de coste-utilidad de la comparación entre las tres intervenciones estudiadas. Representa gráficamente la probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva a medida que varía el umbral de coste-utilidad.

Figura 11. Curva de aceptabilidad coste-utilidad

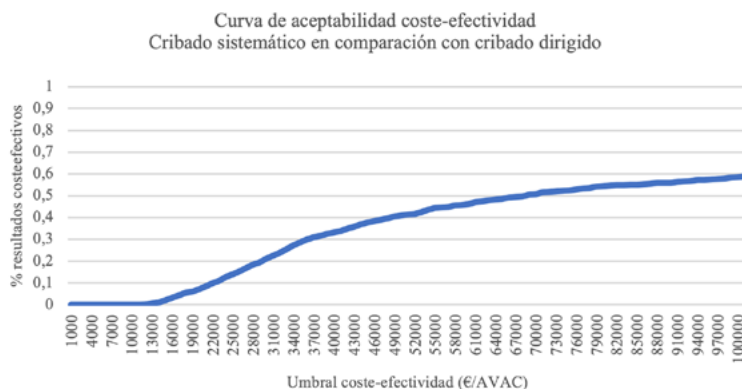
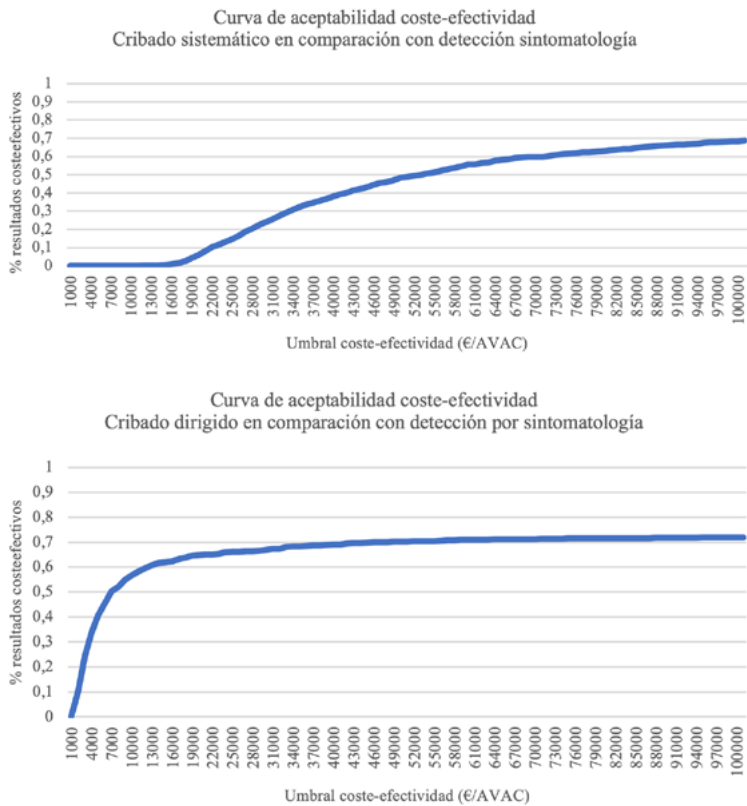


Figura 11. Curva de aceptabilidad coste-utilidad (continuación)



VIII.3.2.2 Análisis del impacto presupuestario

VIII.3.2.2.1 Resultados

El análisis de impacto presupuestario muestra que el cribado sistemático de CMVc es el más costoso de las tres alternativas estudiadas, con un coste de 6.451.808,06 € y 7.123.134,11 € en los dos años analizados. Por otro lado, la detección por sintomatología es la estrategia menos costosa, con 172.487,26 € y 410.708,08 €. Finalmente, el cribado dirigido implica un coste de 245.045,81 € el primer año y 502.499,48 € el segundo año. Por consiguiente, el primer año, el cribado sistemático supone un coste adicional de 6.206.762,25 € respecto al cribado dirigido y de 6.279.320,80 € respecto a la detección por sintomatología. Asimismo, el cribado dirigido implica un coste de 72.558,55 € más que la detección por sintomatología en el primer año. Dichos resultados son desglosados en la **Tabla 15**.

La variable que explica en mayor medida el incremento presupuestario en el cribado sistemático es el coste de la PCR con muestras en saliva, que supone un coste de 5.488.614,17 € anuales, muy superior a las otras dos alternativas. También son relevantes los costes del seguimiento tras la

aparición de sintomatología o de la evaluación posdiagnóstico, ambos superiores en el cribado sistemático. Aun así, su peso es inferior en comparación con el coste de la PCR con muestras en saliva que se ha descrito anteriormente. En contraste, el coste del tratamiento de los pacientes con HNS+AN es inferior en el cribado sistemático en comparación con las otras dos alternativas, pues el tratamiento aplicado a un número superior de RN implica que menos de ellos acaban desarrollando ambas afectaciones en los primeros dos años de vida.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que los costes del segundo año son superiores a los del primero porque incluyen todos los recursos usados por los neonatos que se incorporan al programa de cribado, así como los costes de seguimiento o tratamiento de los pacientes que nacieron en el primer año, pero que siguen incurriendo costes en el segundo.

Tabla 15. Resultados del análisis de impacto presupuestario

	Año 1			Año 2		
	Cribado dirigido	Cribado sistemático	Detección sintomatología	Cribado dirigido	Cribado sistemático	Detección sintomatología
Número de neonatos						
Prueba PCR	2.371	329.251	-	2.371	329.251	0
Seguimiento para la detección temprana de síntomas	111	1.542	49	222	3.095	98
Tratamiento con valganciclovir	103	231	49	103	231	49
Evaluación posdiagnóstico	112	1.547	49	112	1.547	49
HNS	78	87	94	187	200	216
AN	32	29	29	86	80	78
HNS y AN	7	5	7	20	11	21
Costes						
Prueba PCR	39.518,02 €	5.488.614,17 €	- €	39.518,02 €	5.488.614,17 €	- €
Seguimiento para la detección temprana de síntomas	33.761,82 €	467.117,55 €	14.838,40 €	67.406,85 €	937.772,70 €	29.594,51 €
Tratamiento con valganciclovir	7.809,30 €	17.527,86 €	3.742,60 €	7.809,30 €	17.527,86 €	3.742,60 €
Evaluación posdiagnóstico	25.046,89 €	346.635,45 €	11.030,82 €	25.046,89 €	346.635,45 €	11.030,82 €
HNS	46.742,78 €	51.932,51 €	55.857,34 €	111.435,53 €	119.020,98 €	128.909,02 €
AN	72.861,04 €	66.385,73 €	66.385,73 €	194.309,95 €	181.593,68 €	176.575,27 €
HNS y AN	19.305,96 €	13.594,79 €	20.632,37 €	56.972,94 €	31.969,27 €	60.855,86 €

Tabla 15. Resultados del análisis de impacto presupuestario (continuación)

	Año 1			Año 2		
	Cribado dirigido	Cribado sistemático	Detección sintomatología	Cribado dirigido	Cribado sistemático	Detección sintomatología
TOTAL	245.045,81 €	6.451.808,06 €	172.487,26 €	502.499,48 €	7.123.134,11 €	410.708,08 €
Coste por neonato*	0,74 €	19,60 €	0,52 €			

*En el primer año, se divide el coste total de cada estrategia por el número de neonatos que participan en el programa (329.251). De este modo se establece el coste por neonato.

VIII.3.2.2.2 Análisis de sensibilidad

Se hace un análisis de sensibilidad determinístico univariante para considerar el efecto individual que todos los costes tienen en el resultado del análisis de impacto presupuestario para las tres estrategias evaluadas. Para llevar a cabo dicho análisis se usa el intervalo de confianza del 95 % de cada coste y se analiza como varía el resultado con el rango superior e inferior del intervalo. El análisis se realiza sobre los resultados del primer año del impacto presupuestario. La **Tabla 16** muestra los resultados del análisis de sensibilidad.

Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad del impacto presupuestario

Cribado sistemático en comparación con cribado dirigido				
	IC 95 % rango inferior	IC 95 % rango superior	AIP límite inferior	AIP límite superior
Prueba PCR	8,59	24,75	3.565.577,67 €	8.847.946,84 €
Seguimiento	297,94	308,06	6.198.966,07 €	6.214.558,44 €
Tratamiento con valganciclovir	47,99	104,01	6.203.179,89 €	6.210.344,62 €
Evaluación posdiagnóstico	222,66	225,34	6.204.839,24 €	6.208.685,27 €
HNS	513,61	678,39	6.206.044,87 €	6.207.479,63 €
AN	2.190,10	2.343,90	6.206.981,90 €	6.206.542,61 €
HNS y AN	2.800,70	2.925,30	6.206.886,53 €	6.206.637,97 €
Cribado sistemático en comparación con detección por sintomatología				
	IC 95 % rango inferior	IC 95 % rango superior	AIP límite inferior	AIP límite superior
Prueba PCR	8,59	24,75	3.618.981,77 €	8.939.659,83 €
Seguimiento	297,94	308,06	6.271.524,62 €	6.287.116,99 €
Tratamiento con valganciclovir	47,99	104,01	6.274.239,41 €	6.284.402,19 €

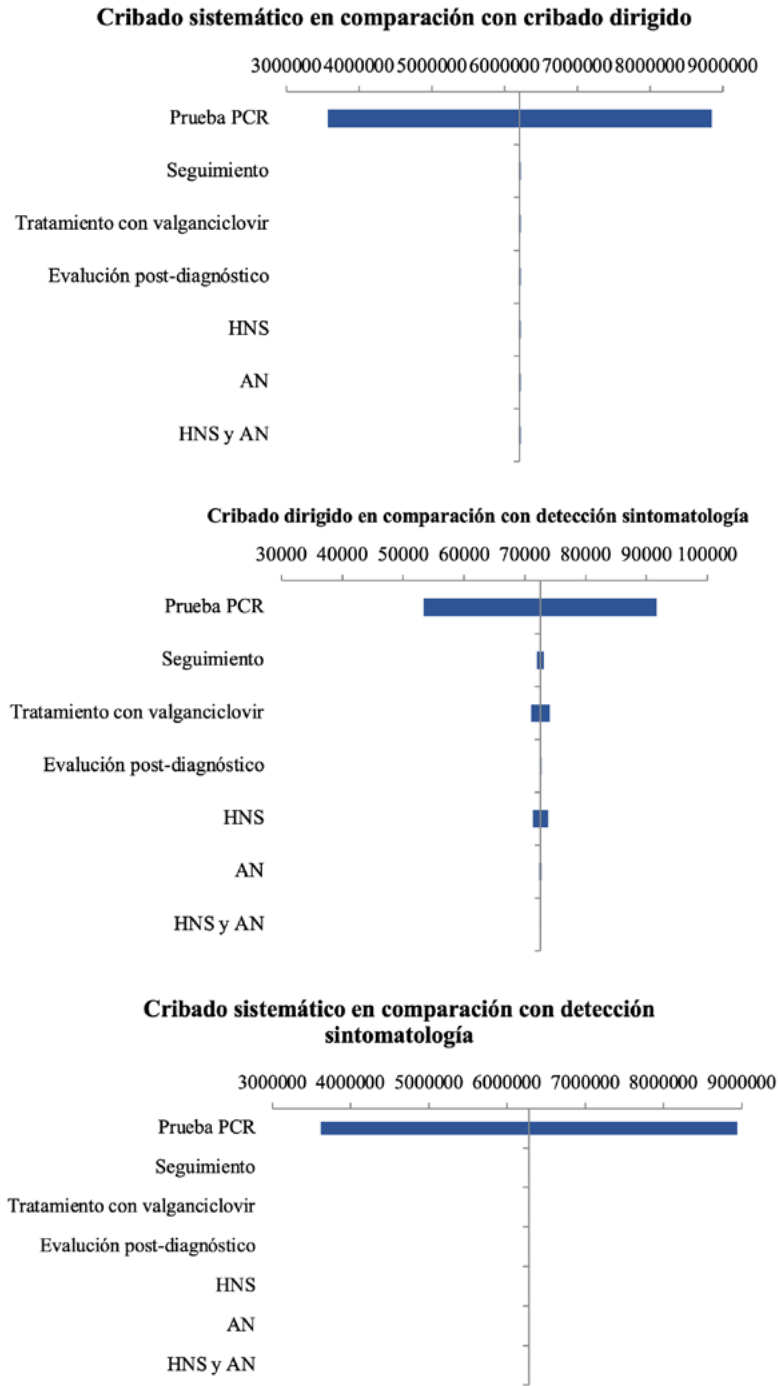
Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad del impacto presupuestario (continuación)

Cribado sistemático en comparación con detección por sintomatología				
	IC 95 % rango inferior	IC 95 % rango superior	AIP límite inferior	AIP límite superior
Evaluación posdiagnóstico	222,66	225,34	6.277.313,98 €	6.281.327,63 €
HNS	513,61	678,39	6.279.863,33 €	6.278.778,27 €
AN	2.190,10	2.343,90	6.279.320,80 €	6.279.320,80 €
HNS y AN	2.800,70	2.925,30	6.279.473,94 €	6.279.167,66 €
Cribado dirigido en comparación con detección por sintomatología				
	IC 95 % rango inferior	IC 95 % rango superior	AIP límite inferior	AIP límite superior
Prueba PCR	8,59	24,75	53.404,11 €	91.712,99 €
Seguimiento	297,94	308,06	71.995,06 €	73.122,03 €
Tratamiento con valganciclovir	47,99	104,01	71.059,52 €	74.057,58 €
Evaluación posdiagnóstico	222,66	225,34	72.474,74 €	72.642,36 €
HNS	513,61	678,39	73.818,46 €	71.298,64 €
AN	2.190,10	2.343,90	72.338,91 €	72.778,19 €
HNS y AN	2.800,70	2.925,30	72.587,41 €	72.529,69 €

Observamos que la variable que tiene un impacto más relevante en los resultados del estudio es el coste de la PCR, que hace mover el resultado desde 3.565.577,67 € a 8.847.946,84 (cribado sistemático en comparación con cribado dirigido) y desde 3.618.981,77 € a 8.939.659,83 € (cribado sistemático en comparación con detección por sintomatología). El resto de variables tienen un impacto menor en los resultados del análisis de impacto presupuestario.

Los resultados de la comparación del cribado sistemático con el cribado dirigido son representados gráficamente en un Diagrama de Tornado en la **Figura 12**.

Figura 12. Diagramas de Tornado del análisis de impacto presupuestario



VIII.4 Estudios en marcha

La búsqueda realizada para detectar estudios en marcha que pudieran actualizar la evidencia de este informe localizó 398 registros: 118 para la búsqueda sobre el rendimiento de la PCRq en el cribado del CMVc, 165 para la de tratamiento antiviral para la infección por CMVc en RN, 115 para la de programas de cribado neonatal para la infección por CMVc. Tras el cribado de estos registros se detectó, 1 estudio primario finalizado por problemas de seguridad que podría dar respuesta a alguna las preguntas de interés de este informe.

Tabla 17. Estudios en marcha

Temática	Tipo	Identificación	Fecha	Estado
Tratamiento antiviral	Estudio de fase II, de una sola etapa y de un solo brazo de valganciclovir oral en bebés con infección por CMVc asintomáticos	Asymptomatic Congenital CMV Treatment (NCT03301415)	Registro: 28/09/2017 Última actualización publicada: 26/01/2023	Finalizado por problemas de seguridad

IX. Criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional

Tras la revisión de la literatura y el análisis primario de coste-efectividad llevados a cabo en este informe, se concluye que el cribado neonatal sistemático de CMVc, en comparación con la detección no sistemática actualmente realizada en la práctica clínica habitual del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, cumple con diez de los dieciocho criterios aplicables establecidos en el *Documento Marco sobre Cribado Poblacional* (12) elaborado por el Grupo de Trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. La práctica clínica habitual incluye dos enfoques principales: 1) la no realización de cribado, en la cual la detección del CMVc se basa en la identificación de signos y síntomas compatibles con la enfermedad, y 2) el cribado dirigido a los RN que no superan el cribado neonatal de hipoacusia mediante pruebas auditivas.

Los criterios no cumplidos son de especial relevancia. Uno de los dieciocho criterios no se ha podido evaluar debido a la falta de evidencia sobre el beneficio comparativo del programa de cribado (criterio 13). Además, cuatro de los dieciocho criterios aplicables no se cumplen por distintas razones: la ausencia de un período de latencia detectable de la enfermedad (criterio 3), la falta de evidencia de que un tratamiento farmacológico mejore el pronóstico en fase asintomática (criterio 10), la carencia de pruebas sobre la eficacia o efectividad del cribado en la reducción de la mortalidad o morbilidad (criterio 12), y la ausencia de datos que respalden la coste-efectividad del programa de cribado en el SNS español (criterio 15)

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>1. ¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud?</p> <p>¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada?</p>	<p>Sí</p> <p>Prevalencia global: La infección por CMVc es la principal causa de infección congénita a nivel mundial, afectando entre el 0,2 % y el 2,4 % de los RN (19).</p> <p>Datos en España: En España, la seroprevalencia es del 57 %, y la prevalencia de la infección es del 0,47 % (5 por cada 1.000 RN) (7, 24).</p> <p>Comparación con otras enfermedades: Esta prevalencia supera la tasa de detección anual de enfermedades endocrino-metabólicas incluidas en el Programa de Cribado Neonatal del SNS español, que varía entre 1 por cada 1.846 y 1 por cada 49.174 RN (25).</p> <p>Consecuencias para la salud: La infección es responsable de aproximadamente el 25 % de casos de hipoacusia infantil (20) y del 10 % de las sorderas bilaterales (32). La tasa de mortalidad de los RN con CMVc es del 4 % al 8 % en el primer año de vida, aumentando hasta el 30 % en bebés prematuros o inmunodeprimidos (23, 33).</p>	NE
<p>2.a ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Son los criterios independientes de la prueba de cribado?</p> <p>¿Permiten una clasificación dicotómica de enfermedad/ausencia de enfermedad?</p>	<p>Sí, parcial</p> <p>Manifestaciones clínicas: Las manifestaciones clínicas de la infección por CMVc son variables e inespecíficas.</p> <p>Diagnóstico: Los criterios diagnósticos para la infección por CMVc se basan en la detección del virus mediante PCR en muestras biológicas del RN durante las primeras tres semanas de vida, lo que permite una clasificación clara entre presencia o ausencia de infección. Sin embargo, la infección por CMVc no se considera una enfermedad bien definida y su diagnóstico podría pasarse por alto en ausencia de un programa de cribado adecuado (36, 37). Esto se debe a que algunos RN asintomáticos pueden desarrollar secuelas tardías, otros presentan síntomas inespecíficos, y otros, a pesar de presentar un examen físico normal, podrían mostrar anomalías en pruebas de laboratorio o neuroimagen si se hacen estas evaluaciones adicionales (34).</p>	NE
<p>2.b ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p> <p>¿Se conoce la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad?</p>	<p>Sí</p> <p>Evolución de la enfermedad: A lo largo de la evolución natural de la enfermedad, solo el 17 % - 19 % de todos RN con CMVc experimentarán secuelas a largo plazo (53).</p> <p>Secuelas comunes: La HNS es la secuela más común, seguida de discapacidades del desarrollo, coriorretinitis, parálisis cerebral y problemas dentales (41, 54).</p> <p>Historia natural de la HNS: Entre el 33 % y el 60 % de los RN sintomáticos presentará HNS a lo largo de su infancia, en su mayoría (71 %) HNS bilateral y de gravedad entre severa y profunda (76,8 %) (20, 55, 56).</p> <p>HNS en RN asintomáticos: Los RN con CMVc asintomáticos tienen menor probabilidad de tener HNS de inicio tardío que los RN con CMVc sintomático (9 % vs. 18,1 %). El 14 % de estos neonatos presentará HNS a los cinco años; aunque se ha descrito que el riesgo de desarrollar HNS a partir de los 5 años no es estadísticamente diferente en los RN con CMVc que en los RN sin CMVc, algunos autores reportan que la prevalencia de HNS en niños con CMVc asintomático al nacer está entre el 7 % y el 27 % (38, 55).</p>	NE

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80 % de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?</p> <p>¿Existe un marcador o factor de riesgo detectable en el periodo de latencia?</p> <p>¿La relación entre el marcador de riesgo y la enfermedad es directa y causal?</p>	<p>No</p> <p>Periodo de latencia: El periodo de latencia solamente existe en los RN asintomáticos. El 14 % de estos neonatos presentará HNS a los cinco años (38); y a partir de esta edad, el riesgo de desarrollar HNS no es estadísticamente diferente al riesgo en población general (38). Los retrasos neurocognitivos y del lenguaje no están claramente identificados como secuelas en estos niños (59-62).</p> <p>Biomarcadores y secuelas a largo plazo en asintomáticos: Las investigaciones sobre los biomarcadores basados en hallazgos prenatales y neonatales, que permitirían la identificación temprana de las secuelas de la infección por CMVc en RN asintomáticos, no han sido concluyentes debido a la variabilidad en los resultados del valor predictivo o la fiabilidad de los biomarcadores estudiados hasta ahora (63).</p>	NE
<p>4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?</p> <p>¿Las medidas de prevención primaria, que son coste-efectivas, están implantadas y evaluadas?</p>	<p>Sí, parcial</p> <p>Vacuna para CMV: Actualmente, no existe ninguna vacuna para prevenir la infección por CMV.</p> <p>Promoción de la salud: Se sugiere promoción de la salud, educación y modificación de comportamientos para disminuir la exposición al CMV durante el embarazo (20, 52, 69, 70). A pesar de las estrategias sugeridas, se ha descrito que podrían dar una falsa sensación de seguridad (71).</p>	NE
<p>5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?</p> <p>¿Existen estudios de calidad sobre su seguridad?</p> <p>¿Están contempladas las medidas para minimizar los riesgos dentro del plan de calidad del programa?</p>	<p>Sí</p> <p>PCR con muestra de orina: La PCR realizada con muestra de orina es el estándar de referencia (gold standard) para la detección de CMV debido a su validez diagnóstica (sensibilidad: 100 % y especificidad: 99 %) (88). Sin embargo, se han descrito dificultades en la implementación del muestreo de orina como estrategia de cribado sistemático en los RN debido a la contaminación por meconio, retraso de la diuresis, fuga de las bolsas recolectoras de orina e irritación de la piel inducida por las bolsas (21). Se han propuesto alternativas a la recolección a través de gotas de sangre seca obtenidas por DBS o muestra de saliva.</p> <p>PCR con muestras en DBS: La PCR realizada a través de muestras en DBS de sangre de talón sería la forma más lógica para el cribado de CMVc, puesto que este muestreo es el que se utiliza rutinariamente para el cribado de otras condiciones neonatales.</p> <p>PCR con muestras de saliva: La recolección y el análisis del fluido salival es una alternativa de muestreo rápida para detectar el ADN de CMVc mediante PCR (21). Esta técnica presenta la ventaja de que la recolección de la saliva mediante hisopos orales frotando el interior de la boca del RN es mucho más práctica que la orina.</p>	

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?</p> <p>¿Cuáles son su sensibilidad y especificidad, y su comportamiento en la población diana?</p> <p>¿Existe una curva ROC que ayude a determinar el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico?</p> <p>¿Cuáles son sus valores predictivos previstos en la población diana, dada la prevalencia?</p> <p>¿El índice de concordancia kappa para la prueba es mayor de 0,6?</p>	<p>Sí, parcial</p> <p>Precisión de la PCRq en muestras de saliva y DBS: Los resultados sugieren que las muestras de saliva podrían ser más precisas que las de DBS para su uso en la PCRq realizada como prueba de cribado de CMVc. Pero la evidencia es limitada debido a la falta de estudios que comparen el rendimiento de ambas pruebas frente al estándar de referencia utilizado como prueba diagnóstica (PCRq en orina) y a la calidad del único estudio hallado (1) que aporta evidencia indirecta sobre su rendimiento de las muestras de saliva o DBS en la PCRq como prueba de cribado.</p> <p>Eficiencia de la PCRq en muestras de saliva y DBS: Con respecto a la eficiencia de la PCRq para la detección de la infección por CMVc en muestra de DBS o en muestra de saliva en comparación con la PCRq realizada con muestras de orina, la búsqueda bibliográfica realizada en este informe no localizó ningún estudio que permitiera contestar a esta pregunta.</p>	<p>Riesgo de sesgo alto en dominios “prueba de referencia” y “flujo y tiempos”.</p>
<p>7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)?</p>	<p>Sí</p> <p>En estudios pilotos donde realizaron cribado neonatal sistemático en ámbito hospitalario, la aceptabilidad de las familias a las cuales se les ofreció la posibilidad de participar en un programa de cribado neonatal universal para la infección por CMVc utilizando como prueba de detección la PCRq en saliva fue muy elevada (99 %) (5-7).</p>	
<p>8. ¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos?</p>	<p>Esta pregunta no es de aplicación a la tecnología sanitaria evaluada.</p>	
<p>9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?</p>	<p>Sí</p> <p>Diagnóstico de la infección por CMVc: El diagnóstico en laboratorio de la infección por CMVc se logra mediante cultivo viral del CMV, mediante la detección del ADN viral por PCR o mediante otras técnicas de detección molecular. Las muestras deben recolectarse antes de las primeras tres semanas de vida para poder diagnosticar una infección por CMVc.</p> <p>Prevención primaria del CMVc: La prevención primaria del CMVc implica promoción de la salud, educación y modificación de comportamientos para disminuir la exposición al CMV durante el embarazo.</p> <p>Prevención secundaria del CMVc: La prevención secundaria del CMV se centra en la detección temprana y el diagnóstico de la infección por CMV en la madre que permita administrar un tratamiento que ayude a prevenir la transmisión vertical al feto (73).</p> <p>Prevención y cuidados terciarios del CMVc: La prevención y el cuidado terciarios del CMVc se centran en el manejo de la enfermedad para ralentizar o detener su progresión, lo que puede implicar la administración de medicación antiviral al RN. Actualmente, se dispone de 2 fármacos para el tratamiento del CMVc: ganciclovir por vía intravenosa y su profármaco valganciclovir por vía oral. Las guías y consensos internacionales recomiendan iniciar el tratamiento antiviral (ganciclovir o valganciclovir) lo antes posible y antes de las primeras 4 semanas de vida en los RN con CMVc sintomático moderado-grave, tengan o no tengan afectación del sistema nervioso central (52, 64, 73, 80).</p>	<p>NE</p>

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectivo si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?</p> <p>¿Esta eficacia está evaluada por un grupo independiente de acuerdo con métodos rigurosos y revisiones sistemáticas, con ensayos clínicos de alta calidad?</p> <p>¿Es el tratamiento aceptable y accesible?</p>	<p>No para tratamiento farmacológico en asintomáticos o paucisintomáticos, no evaluado para terapias no farmacológicas.</p> <p>Posibles intervenciones terapéuticas: Se ha descrito que uno de los principales beneficios del cribado sistemático del CMVc es la detección y las intervenciones terapéuticas tempranas en los casos de sordera, dirigidas a optimizar el desarrollo y el aprendizaje del lenguaje. Las posibles intervenciones podrían incluir medicamentos antivirales o terapias no farmacológicas, como terapia del habla y del lenguaje, terapia ocupacional, fisioterapia, implantes cocleares y/o servicios de educación especial.</p> <p>Eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento antiviral: La evidencia sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento antiviral en los pacientes asintomáticos o paucisintomáticos es muy limitada y no favorece el balance beneficio riesgo de tratar a estos pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: las diferencias observadas en la incidencia de HNS a los 7,1 años entre los niños tratados con ganciclovir (0 %) y los no tratados (11,1 %) no resultaron estadísticamente significativas ($p = 0,18$). Todos los niños del estudio mantuvieron parámetros normales de habla y desarrollo durante el seguimiento (2). • Efectividad: un estudio evaluó dos grupos de neonatos con infección por CMVc sin síntomas de HNS: uno tratado con ganciclovir y/o valganciclovir, y otro no tratado. En el grupo tratado, la mayoría de los oídos que estaban normales en la primera evaluación permanecieron normales, mientras que, en el grupo no tratado, la mayoría experimentó pérdida auditiva profunda (142). • Seguridad: En el estudio de Lackner et al. 2009 (34) se produjo una neutropenia moderada en dos de los 12 (16,6 %) niños tratados con ganciclovir. Un estudio de fase II de valganciclovir oral en bebés con infección por CMVc asintomáticos (NCT03301415) se finalizó prematuramente por problemas de seguridad (2). <p>Terapias no farmacológicas: Entre los factores que podrían influir en los resultados, se ha descrito que la adaptación temprana de dispositivos auditivos lograría mejores resultados en el habla, el lenguaje y el rendimiento funcional de los niños con pérdida auditiva (83, 87). No obstante, las intervenciones no farmacológicas no han sido objeto de evaluación en este informe, por lo que no es posible establecer una conclusión sobre el balance beneficio/riesgo de estas intervenciones.</p>	<p>Tratamiento farmacológico en asintomáticos o paucisintomáticos</p> <p>Riesgo de sesgo poco claro - crítico</p>
<p>11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?</p> <p>¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?</p>	<p>Sí</p> <p>Cribado de RN para CMVc: En el SNS español, los RN no son examinados de forma sistemática para la infección por CMVc y el protocolo para realizar el cribado dirigido de CMVc no se realiza en todas las CC. AA. ni en todos los centros hospitalarios del SNS.</p> <p>Pruebas de detección específicas: Generalmente, se hacen pruebas de detección específicas para CMVc (PCR) en aquellos RN que no han pasado el cribado de audición para la detección de HNS en uno o ambos oídos, o bien existe sintomatología compatible con la infección por CMVc. Estas pruebas se realizan antes del alta o al menos dentro de las primeras tres semanas de vida y están disponibles de manera bastante generalizada en todos los hospitales.</p>	<p>NE</p>

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?</p> <p>¿Existe una evaluación por un organismo o agencia independiente experto en evaluación de tecnologías sanitarias?</p>	<p>No</p> <p>En este informe se ha realizado una RS para dar respuesta a cuál es la eficacia y la efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc mediante la realización de PCRq en muestras de sangre de talón o saliva en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español y que incluye: 1) no realizar ningún cribado, es decir detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad y 2) realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de HNS realizado con pruebas auditivas. La búsqueda bibliográfica no localizó ningún estudio según los criterios de selección aplicados en este informe.</p>	NE
<p>13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?</p> <p>¿Están cuantificados los potenciales beneficios en cuanto a reducción relativa y absoluta del riesgo de muerte o discapacidad? Si es posible, ¿está cuantificado el impacto en cuanto a carga de enfermedad poblacional (carga prevenible)?</p> <p>¿Hay una valoración de los potenciales riesgos, preferiblemente mediante técnicas cuantitativas?</p> <p>¿Cuál es el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte (NNC) o ganar un año de vida?</p> <p>¿Cuál es el porcentaje de falsos positivos respecto a los verdaderos positivos?</p>	<p>Desconocido por la falta de evidencia en la eficacia / efectividad comparada del programa de cribado.</p> <p>Seguridad, eficacia / efectividad comparada del programa de cribado: La seguridad y la eficacia/efectividad del cribado neonatal sistemático de CMVc en comparación con no cribar (detección clínica por síntomas y signos) o cribar después de no superar el cribado neonatal de hipoacusia realizado con pruebas auditivas, es desconocida debido a la falta de evidencia.</p>	NE
<p>14. ¿Cuál es la población diana definida?</p> <p>¿Hay evidencias de que es el grupo en el que se espera la mejor relación beneficio/riesgo?</p> <p>¿Existen sistemas de información fiables previstos para identificar e invitar a todas las personas?</p>	<p>Sí</p> <p>El número de RN susceptibles de someterse a un programa de cribado neonatal sistemático para CMVc sería de 341.315 RN anuales, teniendo en cuenta que este fue el número de nacimientos que se produjeron en España en el año 2020 (84). Considerando que la tasa de prevalencia del CMVc es del 0,47 % en nuestro país (7) y que aproximadamente el 10 % de los RN infectados con CMVc presentará sintomatología compatible al nacer (85), la población estimada en España, sin contar los RN sintomáticos, sería de 341.155 RN anuales.</p>	NE

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?</p> <p>¿Es el cribado una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de otras intervenciones de control de la enfermedad?</p> <p>¿El coste total del programa está cuantificado y es equilibrado respecto al gasto sanitario total?</p> <p>¿Hay otras intervenciones de salud pública más coste-efectivas que no se hayan implantado y que tengan similar o mejor factibilidad?</p>	<p>El cribado sistemático de CMVc NO es una estrategia coste-efectiva</p> <p>Los resultados de este modelo económico mostraron que el cribado sistemático de CMVc, en comparación con el cribado dirigido y con la detección por signos y síntomas clínicos, implica una RCUI de 37.253,87 €/AVAC y de 33.225,67 €/AVAC respectivamente. El cribado sistemático se sitúa por encima del umbral de 25.000 €/ AVAC considerado en España (3), por lo que no se considera una estrategia coste-efectiva.</p> <p>Como alternativa al cribado sistemático, en este informe también se ha evaluado la eficiencia del cribado dirigido en comparación con la detección de CMVc por sintomatología. El resultado fue una RCUI de 6.912,46 €/AVAC. Esta estrategia se sitúa por debajo del umbral de 25.000 €/AVAC considerado en España (3), por lo que sí se considera una estrategia coste-efectiva.</p>	NE
<p>16. ¿El programa completo es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?</p> <p>¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas?</p>	<p>Sí</p> <p>Aspectos éticos: Los estudios destacan la aceptabilidad por parte de los progenitores y las consecuencias del posible sobrediagnóstico y sobretratamiento. Las familias de los niños que dieron positivo en el cribado vieron un beneficio neto en el cribado a pesar de las posibles consecuencias psicosociales negativas. Con educación, apoyo y seguimiento adecuados, el apoyo a los programas de cribado es fuerte entre las familias (4-7). Los resultados positivos de CMVc causaron estrés y ansiedad en los progenitores, especialmente durante la primera notificación. Sin embargo, el estrés y la ansiedad disminuyeron con el tiempo, especialmente cuando se proporcionaba información médica (4).</p> <p>Aspectos sociales: Se encuentran elementos relacionados con la perspectiva del paciente, aspectos de comunicación y de grupos sociales. Las mujeres muestran apoyo e interés en el cribado de CMVc una vez informadas sobre él. Sin embargo, existe un bajo conocimiento sobre la transmisión y síntomas del CMVc, y se subestima su prevalencia y gravedad entre los cuidadores (8-10).</p>	NE

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?</p> <p>¿Existe un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación?</p>	<p style="text-align: center;">Sí</p> <p>Además de la tasa de cobertura poblacional del cribado, los resultados finales del programa se corresponderían con los desenlaces evaluados en este informe:</p> <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posibles eventos adversos derivados de la toma de muestra y de la realización de PCR. • Posibles efectos dañinos derivados de un falso positivo en el cribado (estrés, ansiedad, etc.). • Posibles efectos dañinos derivados de las pruebas y de los tratamientos no necesarios asociados al resultado falso positivo en el cribado. • Posibles efectos dañinos debidos al retraso de detección de la enfermedad con motivo de un falso negativo en el cribado (consecuencias médicas, psicológicas, económicas o legales). <p>Eficacia y efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: desde el nacimiento y hasta la edad adulta. • Mortalidad global por todas las causas: tasas de mortalidad o supervivencia. • Mortalidad específica por enfermedad: tasas de mortalidad por infección CMVc • Morbilidad: Frecuencia, gravedad y cambios en la progresión de síntomas, de signos y eventos relacionados con la infección de CMVc desde el nacimiento y hasta la edad adulta. Pérdida de audición: frecuencia, grados y progresión (total, parcial, unilateral, bilateral, etc.) • Variables funcionales: Frecuencia, gravedad y cambios en la progresión de trastornos del comportamiento y del desarrollo debidos a la infección por CMVc: por ejemplo, trastorno del espectro autista, déficit de atención y la hiperactividad, trastorno del desarrollo del lenguaje, discapacidad intelectual. • Calidad de vida relacionada con la salud del paciente y familiares. <p>En la actualidad, se considera que sería factible disponer de un sistema de información que permita la completa evaluación del programa de cribado.</p>	<p>NE</p>

Principios de cribado	Cumplimiento (Sí/No) y justificación	Calidad de la evidencia
<p>18. ¿Es el programa factible dentro del SNS?</p> <p>¿Existe un estudio del impacto de la integración del programa en el Sistema Nacional de Salud?</p> <p>En este estudio, ¿están evaluadas las infraestructuras y recursos materiales y humanos necesarios?, ¿están contemplados los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad?, ¿se ha valorado la existencia de retrasos diagnósticos o terapéuticos que puedan afectar al pronóstico en el manejo de este problema de salud?</p> <p>¿Están consideradas tanto las inversiones iniciales como los costes globales en un horizonte temporal, a medio y largo plazo?</p>	<p>Sí</p> <p>Factibilidad del cribado neonatal sistemático: Según estudios piloto realizados en ámbito hospitalario, el cribado neonatal sistemático de CMVc es factible y bien aceptado por los profesionales sanitarios (5-7).</p> <p>Método de detección: Se utiliza la PCRq en muestras de saliva y se confirma en muestras de orina.</p> <p>Recolección de muestras: La recolección de muestras se realiza antes de la primera alimentación o en los primeros días de vida, al menos treinta minutos después de la alimentación, con un hisopo en la mejilla interna y procesamiento en laboratorio dentro de las 24 horas.</p> <p>Confirmación y evaluación de casos positivos: Los casos positivos se confirman con PCRq en orina y se evalúan con exámenes completos, incluyendo análisis de sangre, ecografía craneal y evaluación auditiva.</p> <p>Tratamiento y seguimiento: El tratamiento antiviral se administra según el protocolo y el seguimiento incluye evaluaciones auditivas cada 3 meses y seguimiento neurológico a los 6, 12 y 24 meses (5-7).</p> <p>Impacto presupuestario en el SNS español: Según el análisis del impacto presupuestario realizado para este informe, la integración del cribado neonatal sistemático de CMVc en el SNS español tendría un coste adicional de 6.451.808,06 € y 7.123.134,11 € en los dos primeros años.</p>	NE

NE: no evaluado

X. Discusión

X.1 Cuestiones metodológicas

Este informe de ETS ha tenido como objetivo principal examinar la evidencia disponible sobre la seguridad, la eficacia y la efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático de CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva, así como evaluar el coste-efectividad de dicho programa de cribado en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español y que incluye: 1) no realizar ningún cribado, es decir detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad y 2) realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de HNS realizado con pruebas auditivas. El objetivo del informe ha sido obtener información que sirva de base para la toma de decisiones sobre la posible propuesta de concreción de dicho cribado en la cartera común de servicios del SNS.

La principal fortaleza de este informe es la evaluación integral de la tecnología sanitaria teniendo en cuenta los diferentes criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional que proporciona una base sólida para la toma de decisiones basada en la evidencia en el SNS. Para ello, se han utilizado metodologías de trabajo conforme a principios metodológicos que garantizan su transparencia y replicabilidad, y su futura actualización si fuera requerida, aportando solidez a este informe de ETS.

Para realizar este informe, se ha desarrollado una revisión panorámica de la literatura y tres revisiones sistemáticas de la evidencia científica de acuerdo a la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane y el Joanna Briggs Institute. Las revisiones panorámicas han permitido dar respuesta a preguntas amplias, intentando identificar y exponer la evidencia disponible, mientras que las RS han dado respuesta a preguntas de investigación específicas y bien definidas. Adicionalmente, también se ha realizado una evaluación económica a través de un estudio de coste-utilidad y un análisis del impacto presupuestario de la tecnología evaluada en comparación con la práctica habitual del SNS español que ha permitido evaluar tanto los costes como los beneficios en términos de salud. Finalmente, se ha dado respuesta al *Documento marco del cribado poblacional* para conocer el grado de cumplimiento de la tecnología evaluada a los requisitos exigidos para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional en el SNS (12).

Las principales limitaciones del informe, derivan del empleo de métodos rápidos de revisión que podrían haber dejado fuera algunos posibles estudios relevantes, como la exclusión de estudios en otros idiomas o las limitaciones temporales que podría implicar omisiones importantes en el cuerpo de evidencia. También podemos mencionar como limitaciones la falta de estudios hallados después de las revisiones realizadas que no han permitido responder a todas las preguntas de investigación planteadas. Asimismo, la falta de representación de pacientes durante el desarrollo de este informe supone la ausencia de consideración de sus preferencias en cuanto a valores, necesidades o preferencias. Y, por último, las limitaciones derivadas de las asunciones realizadas en el estudio de coste-utilidad que serán mencionadas con más detalle en el apartado correspondiente.

En el desarrollo de este informe ha participado un equipo de técnicos de evaluación que ha revisado la literatura científica, ha extraído los datos y analizado la información disponible y ha desarrollado la evaluación económica. A pesar de que algunos procedimientos no se han podido realizar por pares de forma independiente, se ha contado siempre con la posibilidad de debatir dudas y llegar a consensos entre los técnicos del equipo autor del informe a fin de evitar algún sesgo en la selección y análisis de la información. Finalmente, para garantizar su fiabilidad, el informe final ha sido sometido a un proceso de revisión interno y externo, en el cual han participado todos los miembros del equipo de trabajo de AQuAS, profesionales asistenciales y representantes de los pacientes.

X.2 Aspectos relativos a la prueba inicial de cribado

Rendimiento de la PCRq en muestra de DBS o saliva como prueba de cribado de CMVc

La PCRq realizada con muestra de orina es el estándar de referencia (*gold standard*) para la detección y diagnóstico de CMVc debido a su validez diagnóstica (sensibilidad: 100 % y especificidad: 99 %) (88). Sin embargo, debido a las dificultades en su implementación en RN, en las estrategias de cribado de CMVc, se han propuesto como alternativas más sencillas y factibles la recolección a través de muestras de saliva o DBS (21).

En comparación con el cultivo viral o PCR de saliva u orina de RN, la especificidad de la PCR de DBS es muy alta, pero su sensibilidad no es suficiente como para ser considerada una prueba de cribado (74, 89). Sin embargo, la PCR realizada mediante muestras de saliva, tiene una alta sensibilidad y especificidad en comparación con la PCR en orina, cultivo en orina o cultivo en saliva (91). Como el rendimiento de las pruebas varía

en función de la población a la que se aplica, del tipo de PCR, del estándar de referencia con el que se compara, y de la finalidad para la que se utiliza, en este informe se ha tratado de responder al rendimiento de la PCRq, en muestras de DBS para la detección de la infección por CMVc en el cribado sistemático de RN en comparación con la PCRq con muestras de orina.

Tras la RS realizada, solamente se encontró un estudio (**Dollard et al. 2021** (1)) que respondió parcialmente a esta pregunta. En este estudio se describe la sensibilidad de la PCRq en muestras de DBS para la detección de infección por CMVc en el cribado neonatal. Los autores utilizaron la PCRq en saliva como estándar de referencia para el cribado y la PCRq en una muestra de orina para la confirmación de la infección por CMVc. Según los resultados preliminares de este estudio realizado con 12.554 RN, la PCRq en DBS tiene menor sensibilidad que la PCRq realizada en saliva y una especificidad similar para la detección de infección por CMVc en el cribado sistemático de RN. La principal limitación de este estudio radica en que no se confirmaron las pruebas negativas obtenidas mediante PCRq en orina para las PCRq realizadas con muestras de saliva o DBS. Por lo tanto, existe la posibilidad de que algunos RN con infección por CMVc hayan sido clasificados erróneamente como negativos a través de las muestras de saliva y DBS. Sin embargo, debido a que los autores no llevaron a cabo esta verificación con muestras de orina, no es posible determinarlo con certeza. Por otro lado, las preocupaciones de este estudio según QUADAS-2 fueron, por un lado, que cuando la muestra de orina fue el estándar de referencia, la interpretación de la prueba se realizó conociendo los resultados de la prueba índice (muestra de saliva o DBS); por otro lado, se detectaron posibles sesgos derivados de que las diferentes muestras (saliva, DBS y orina) se recolectaron en diferentes momentos, lo que podría haber afectado a la viremia de los RN y por último que por el diseño del estudio, no todos los individuos se sometieron a la misma prueba de referencia. Con relación a la aplicabilidad de los resultados de este estudio, es importante señalar que los autores proporcionan escasa información sobre las características iniciales de los RN incluidos en la investigación. Dado que algunos de estos RN provienen de unidades de cuidados intensivos, existe la posibilidad de que presentaran características iniciales sospechosas de infección por CMVc. Estas particularidades podrían influir en el rendimiento de las pruebas de detección. Finalmente, los autores de **Dollard et al. 2021** (1) mencionan en su publicación que están realizando una cohorte de seguimiento de los individuos incluidos en su estudio para poder determinar la utilidad clínica de estas pruebas a través del estudio de correlación de los resultados de la prueba de cribado con la probabilidad de secuelas debidas a la infección por CMVc.

Por todo ello, los resultados descritos sugieren que las muestras de saliva podrían tener mejor rendimiento que las de DBS para su uso en la PCRq realizada como prueba de cribado de CMVc. Sin embargo, la evidencia

es limitada debido a la falta de estudios que comparen el rendimiento de ambas pruebas frente al estándar de referencia habitual en el diagnóstico de CMVc (PCRq en orina) y a la calidad del único estudio hallado que aporta evidencia indirecta sobre su rendimiento como pruebas de cribado.

Finalmente, cabe mencionar que para confirmar las pruebas positivas de detección realizadas mediante PCRq en muestras de saliva en el contexto de cribado, se recomienda realizar una PCRq en muestras de orina. Esto permite detectar posibles falsos positivos asociados a la contaminación de la muestra de saliva con ADN de CMV proveniente de secreciones vaginales o de la leche materna retenida en la boca del recién nacido (143-145). Por otro lado, como el diagnóstico de la infección CMV debe hacerse antes de las 3 semanas de vida para poder discernir entre una infección por CMVc y una por CMV, las muestras de DBS utilizadas para la prueba del talón en los RN permitirían el diagnóstico de CMVc de forma retrospectiva en aquellos casos de sospecha tardía de infección. Sin embargo, un resultado positivo confirmaría la infección, mientras que un resultado negativo no la descartaría debido a la menor sensibilidad de este método.

Eficiencia de la PCRq en muestra de DBS o saliva como prueba de cribado de CMVc

Con respecto a la eficiencia de la PCRq para la detección de la infección por CMVc en muestra de DBS o en muestra de saliva en comparación con la PCRq realizada con muestras de orina, la búsqueda bibliográfica realizada en este informe no localizó ningún estudio que permitiera contestar a esta pregunta.

X.3 Aspectos relativos al tratamiento

Tratamiento antiviral de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación diagnóstica de CMVc

La atención sanitaria habitual tras confirmación de infección por CMVc incluye el tratamiento y seguimiento de las secuelas debidas a la infección por CMVc. En el caso de presentar trastornos auditivos, se aplican programas de intervención temprana y adaptaciones educativas, audífonos o implantes cocleares si es necesario, y evaluaciones auditivas periódicas (80, 81). En caso de manifestaciones del sistema nervioso central, del comportamiento y del desarrollo, se recomienda seguimiento para facilitar el reconocimiento temprano de estos problemas y puesta en marcha de servicios de apoyo

(81, 82). La coriorretinitis, la retinopatía, la atrofia óptica y el estrabismo requieren un tratamiento especializado y se sugieren visitas regulares al dentista para la detección de lesiones y caries debidas a la hipoplasia e hipocalcificación del esmalte dental por la infección de CMVc (81).

La estrategia terapéutica para la infección por CMVc comprende la prevención primaria de la infección por CMVc a través de la promoción de la salud, educación y modificación de comportamientos para disminuir la exposición al CMV durante el embarazo, la prevención secundaria de la infección por CMVc centrada en la detección temprana y el diagnóstico para un tratamiento dirigido a prevenir la transmisión vertical, y en la prevención y el cuidado terciarios de la infección por CMVc que se centran en el manejo de la enfermedad para ralentizar o detener su progresión. Con respecto a los tratamientos dirigidos a ralentizar o detener progresión de las secuelas debidas al CMVc, además de las terapias específicas aplicables según el tipo de secuela, actualmente, se dispone de 2 fármacos antivirales: ganciclovir por vía intravenosa y su profármaco valganciclovir por vía oral para mejorar los resultados auditivos y el desarrollo neurológico con indicaciones limitadas. Las guías y consensos internacionales recomiendan iniciar el tratamiento antiviral lo antes posible en las primeras 4 semanas de vida en los RN con CMVc sintomático moderado-grave, tengan o no tengan afectación del SNC durante un máximo de 6 meses con monitorización continuada que permita detectar signos de toxicidad. En caso de diagnóstico tardío de CMVc, se podría considerar el inicio del tratamiento entre el primer y el tercer mes de vida. (52, 64, 73, 80).

En este informe se ha realizado una RS para dar respuesta a la seguridad, la eficacia y la efectividad de los antivirales para el tratamiento de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación de infección CMVc comparado con no aplicar tratamiento antiviral. De la búsqueda bibliográfica realizada se localizó un estudio que cumplía con los criterios de selección establecidos para población asintomática: **Lackner et al. 2009** (2). Pero no se hallaron estudios que evaluaran el tratamiento antiviral en población que hubieran clasificado como paucisintomática.

Con respecto a la eficacia, en el estudio aleatorizado de **Lackner et al. 2009** (2) la incidencia de HNS en una media de seguimiento de 7,1 años fue del 0 % en el grupo de pacientes tratados con ganciclovir (n=10) frente al 11,1 % en los pacientes no tratados (n=8) ($p = 0,18$). En cuanto al habla y al desarrollo general, todos los niños del estudio se mantuvieron dentro de los parámetros normales durante el seguimiento. Respecto a la seguridad, entre los 12 niños tratados con ganciclovir en el estudio de **Lackner et al. 2009** (2), se produjo una neutropenia moderada en dos (16,6 %); al reducir la dosis a 5 mg de ganciclovir por kg de peso corporal, la tasa de leucocitos se normalizó en unos días. Por otro lado, la búsqueda de estudios en marcha realizada para este informe, localizó un estudio de fase II, de una sola etapa y de un solo brazo de valganciclovir oral en bebés con infección por

CMVc asintomáticos (NCT03301415) finalizado de forma prematura el 26/01/2023 por problemas de seguridad. Sobre la efectividad comparada de los antivirales para el tratamiento de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con infección por CMV, no se hallaron estudios que respondieran a esta cuestión.

Con relación a las limitaciones de esta evidencia, el riesgo de sesgo para el estudio de **Lackner et al. 2009** (2) según la herramienta Rob2 es poco claro tanto como para la incidencia de HNS (eficacia) como para la aparición de neutropenia (seguridad). Los principales problemas encontrados en el estudio fueron, la ausencia de información sobre el proceso de aleatorización y sobre la existencia de un plan de análisis previo, el análisis de los resultados según protocolo, y la elevada pérdida de seguimiento de los pacientes aleatorizados a lo largo de 18 años (20 %).

Por ello, actualmente la evidencia sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento antiviral en los pacientes asintomáticos es muy limitada y no favorece el balance beneficio riesgo de tratar a estos pacientes. En cuanto a los pacientes paucisintomáticos, se desconoce el efecto del tratamiento antiviral debido a la ausencia de evidencia.

X.4 Aspectos relativos al programa de cribado

Seguridad, eficacia y efectividad del cribado neonatal sistemático de CMVc con PCR en muestras de DBS o saliva

En este informe se ha realizado una RS para dar respuesta a cuál es la eficacia y la efectividad de un programa de cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español y que incluye: 1) no realizar ningún cribado, es decir detección de CMVc mediante signos y síntomas compatibles con la enfermedad y 2) realizar cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de HNS realizado con pruebas auditivas. La búsqueda bibliográfica no localizó ningún estudio según los criterios de selección aplicados en este informe para mortalidad, morbilidad, variables funcionales o CVRS del paciente y familiares.

La RS realizada para dar respuesta a cuál es la seguridad de un programa de cribado neonatal sistemático para la detección de la infección por CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva en comparación con no realizar cribado o al cribado dirigido de la

infección por CMVc después de UNHS no localizó ningún estudio según los criterios de selección aplicados en este informe.

Es importante resaltar que los aspectos de seguridad en un programa de cribado neonatal sistemático para CMVc están relacionados con posibles eventos adversos. Estos pueden surgir de la realización de la prueba inicial de cribado, los posibles daños derivados de un falso positivo (incluyendo pruebas y tratamientos innecesarios), y los posibles daños debido al retraso en la detección de la enfermedad por un falso negativo. En cuanto a la prueba inicial de cribado (PCR en muestras de saliva), no se esperan problemas de seguridad significativos debido al procedimiento de recolección y procesamiento de las muestras. Respecto a los posibles daños derivados de un falso positivo, no se espera que la prueba de confirmación y diagnóstico (PCR en muestra de orina) genere problemas de seguridad más allá de una posible irritación de la piel inducida por las bolsas recolectoras de orina (21). En el caso del tratamiento antiviral aplicado en RN positivos al CMVc, es relevante considerar los efectos adversos, como la neutropenia (2). Además, es importante señalar que, aunque este tratamiento se aplica solo a RN con sintomatología, no existe evidencia sólida sobre la seguridad a largo plazo de los antivirales, lo que plantea un dilema en cuanto al balance beneficio-riesgo en el caso de sobretratamiento. Finalmente, hay que resaltar que recibir los resultados positivos de la prueba de cribado puede generar estrés y ansiedad en las familias y generar reacciones emocionales negativas (infelicidad, depresión, miedo, culpabilidad) y problemas de adaptación y aceptación al diagnóstico. A pesar de ello, el estrés y la ansiedad disminuyen con el tiempo y las familias se calman con un asesoramiento y una atención de seguimiento de calidad (4).

En contraposición, el retraso en la detección de la infección por CMVc, debido a un resultado falso negativo en el cribado neonatal sistemático, puede tener varias consecuencias como la pérdida de oportunidad de diagnóstico del CMVc si se sobrepasan las 3 semanas desde el nacimiento, lo que permite discernir entre una infección por CMVc o una por CMV y el retraso en el inicio del tratamiento que, como hemos visto en las recomendaciones de las GPC, es iniciar el tratamiento lo antes posible y preferiblemente antes del primer mes vida.

Evaluación económica del cribado neonatal sistemático de CMVc con PCR en muestras de DBS o saliva

En este informe llevamos a cabo un análisis de coste-utilidad mediante un árbol de decisión y un modelo de Markov para evaluar la eficiencia de 3 estrategias para el diagnóstico de CMVc: 1) un programa de cribado neonatal sistemático para la infección por CMVc mediante PCR en saliva,

2) un cribado neonatal dirigido de CMVc después de no superar el cribado UNHS y 3) diagnóstico de CMVc mediante detección clínica por signos y síntomas compatibles con la enfermedad. El árbol de decisión se utilizó para simular las estrategias de cribado y detección, para definir la proporción de neonatos diagnosticados de CMVc antes de los 21 días desde su nacimiento y de la presencia o no de sintomatología según la estrategia aplicada y dio como resultado seis escenarios diferentes. El modelo de Markov reflejó la progresión de los estados de salud para la ausencia o presencia de HNS y AN durante los primeros 18 años de vida. Las utilidades se basaron en la CVRS, que refleja las preferencias y valoraciones individuales sobre su estado de salud. Los parámetros utilizados en los modelos se obtuvieron de las revisiones realizadas en el resto de dominios de este informe de ETS y se completó mediante una búsqueda no sistemática de la literatura y con datos de fuentes estadísticas. También se realizaron supuestos tras consultar con expertos para aquellos aspectos donde había especial incertidumbre. Los costes se determinaron a partir de la base de datos e-salud (2).

- Cribado sistemático vs. cribado dirigido tras UNHS: Esta comparación muestra un coste incremental de 7.423.378,61 € y una ganancia de utilidad de 199,26 AVAC. La razón RCUI es de 37.253,87 €/AVAC, lo cual está por encima del umbral de coste-efectividad comúnmente usado en España de 25.000 €/AVAC (3). Esto sugiere que el cribado sistemático no sería una opción coste-efectiva comparado con el cribado dirigido, ya que el coste por unidad de utilidad ganada excede el umbral recomendado.
- Cribado sistemático vs. cribado por sintomatología: En este caso, el cribado sistemático genera un coste incremental de 7.634.241,10 € y produce una ganancia de 229,77 AVAC, con una RCUI de 33.225,67 €/AVAC, también por encima del umbral de coste-efectividad comúnmente usado en España. Aunque este valor es menor que en la primera comparación, sigue siendo elevado y podría no justificar la adopción del cribado sistemático como una intervención coste-efectiva frente a la detección basada en síntomas.
- Cribado dirigido tras UNHS vs. detección por sintomatología: Esta estrategia demuestra ser coste-efectiva, con un coste incremental de 210.862,49 € y una ganancia de 30,50 AVAC, dando como resultado una RCUI de 6.912,46 €/AVAC, claramente por debajo del umbral de 25.000 €/AVAC. Este resultado indica que el cribado dirigido tras la prueba de UNHS es la opción más coste-efectiva de las tres evaluadas.

Los resultados de este modelo económico apuntan a que el cribado dirigido tras la UNHS parece ser la estrategia más coste-efectiva para la

detección de CMVc. El cribado sistemático, aunque aumenta los AVAC, no se justifica desde el punto de vista de la eficiencia económica al exceder significativamente el umbral de coste-efectividad propuesto para España. Aun así, estos resultados podrían sufrir variaciones si hubiese un cambio en el precio de la PCR en saliva. El análisis de sensibilidad determinístico univariante muestra que si su coste se situara en el valor del intervalo de confianza del 95 % inferior, el cribado sistemático resultaría coste-efectivo, por debajo del umbral propuesto para España, tanto respecto al cribado dirigido como a la detección por sintomatología. Esto supondría que, en caso de reducción del precio de la PCR o de beneficiarse de descuentos (compras agregadas, etc.), el cribado sistemático podría convertirse en la estrategia más eficiente.

El análisis de impacto presupuestario muestra que en los dos primeros años la alternativa menos costosa es la detección por sintomatología. En el otro extremo se sitúa el cribado sistemático, pues el coste de más de 5.000.000 € de la PCR supone una diferencia notable entre estrategias. Aunque la detección temprana de CMVc con el cribado sistemático pudiera suponer mejoras en salud para ciertos individuos –y, por tanto, un menor coste para el SNS al largo de su vida- dicho ahorro sería muy inferior al coste del propio cribado. La diferencia entre el cribado dirigido tras la UNHS y la detección por sintomatología es mucho menor, pero la primera supone un coste superior por el mayor número de detecciones de CMVc. Se puede esperar que dicha diferencia persista en el tiempo, aunque la detección temprana con cribado de UNHS pudiera implicar que los neonatos desarrollen síntomas menos graves y, por tanto, supongan costes de manejo de enfermedad inferiores a los neonatos detectados de manera más tardía por sintomatología.

Nuestro modelo presenta algunas limitaciones que detallamos a continuación. Por un lado, ante la falta de resultados nacionales reportados sobre el programa de cribado neonatal de hipoacusia que se realiza en el SNS español, tomamos como referencia la de una sola comunidad autónoma; en concreto, la tasa de derivación de la hipoacusia del PGDXPN de Galicia para el periodo 2002 - 2022. Asimismo, asumimos una tasa de participación en este cribado de hipoacusia del 100 % cuando en el mismo PGDXPN se describe una tasa del 98 % (121). Asumimos también que las pruebas de rutina para detección de CMVc después de no superar el UNHS son PCR en saliva + confirmación en orina. Esto no será así en todos los hospitales, puesto que seguramente algunos realicen detección directa de CMV en orina.

Con respecto al cribado sistemático de CMVc, asumimos también una tasa de participación del 100 %, aunque está descrito en un estudio piloto realizado en Madrid que la aceptabilidad por parte de las familias en este cribado es del 99 % (4). Asumimos también que la prueba de detección con PCR en saliva y confirmación con orina tiene una sensibilidad y especificidad

del 100 %, y aunque es probable que la combinación de ambas ofrezca un rendimiento diagnóstico elevado, no es descartable la posibilidad de falsos positivos y negativos derivados de estas pruebas seriadas.

Por otro lado, y aunque podría darse el caso de que algún RN en el cribado dirigido o detección por sintomatología iniciara el tratamiento más tarde del primer mes de vida debido a la demora en la detección de CMVc, en nuestro modelo asumimos que no existen retrasos de detección en ninguna de las tres estrategias de cribado, por lo que la terapia antiviral se iniciaría antes del primer mes de vida en todos los casos. Esto es especialmente relevante en el caso de la detección por sintomatología, donde asumimos dicha detección temprana y, si no se produjese, implicaría una reducción de la eficiencia de dicha intervención.

En este modelo, el efecto del tratamiento con valganciclovir se basa en una suposición debido a la falta de evidencia de los estudios de ECA sobre su beneficio cuando se administra antes del primer mes de vida y durante seis meses, en comparación con la ausencia de tratamiento. Suponemos que el tratamiento con valganciclovir reduciría la probabilidad de aparición de HNS en un 55 % de los pacientes sintomáticos. En aquellos RN que ya presentaban HNS al nacimiento, el tratamiento no tendría ningún efecto. Sin embargo, los ECA que evalúan la eficacia del valganciclovir han observado que los pacientes también podrían mejorar, empeorar o mantener el grado de HNS. Dado que esto no se ha tenido en cuenta en nuestra modelización, y que el valor de la eficacia de valganciclovir utilizado se basa en una asunción, llevamos a cabo un análisis de sensibilidad donde el efecto de valganciclovir podría variar un 20 %. Para evitar añadir más complejidad al modelo, asumimos que el efecto del tratamiento sería constante anualmente hasta los 18 años de edad. Es decir, el efecto del tratamiento sería el mismo cada año. Esto probablemente no sería así en la historia natural de la enfermedad. De hecho, el estudio de **Kimberlin et al. 2015** (75), en el cual basamos la eficacia del valganciclovir, solo siguió a los bebés hasta 24 meses después de iniciar el tratamiento. No obstante, en el estudio de coste-efectividad de **Aoki et al. 2022** (130), efectuaron un análisis de sensibilidad donde examinaron el efecto de la duración del tratamiento desde los 2 años hasta el final de la vida y no observaron que esto tuviera un efecto significativo sobre los resultados de la evaluación económica que realizaron. Por último, a pesar de que todas las GPC recomiendan la monitorización continua de la toxicidad del fármaco mientras dure el tratamiento, en nuestro estudio no hemos contemplado ni el efecto de una posible interrupción del tratamiento debido a toxicidad ni los costes derivados de este seguimiento.

En relación con las probabilidades de transición, los valores que hemos utilizado se derivan de estimaciones basadas en literatura publicada. Sin embargo, es importante destacar que algunos estudios presentan resultados heterogéneos. Esta variabilidad podría influir en los resultados de nuestro análisis, dependiendo del valor específico y del estudio seleccionado para

nuestra referencia. Esto mismo también aplicaría al cálculo de las utilidades. Además, no hemos tenido en cuenta si la pérdida auditiva era bilateral o unilateral. Tampoco hemos definido las probabilidades de transición entre los estados de pérdida auditiva leve, moderada o grave. Esto incluye tanto la posibilidad de empeoramiento como de mejoramiento, que podría ser debido a intervenciones como el uso de audífonos, implantes, o la propia historia natural de la HNS por CMVc, entre otros. Además, hemos presupuesto que las probabilidades de transición son constantes anualmente y hasta los 18 años.

En cuanto a las utilidades, hemos asumido que la utilidad de tener HNS y AN se obtiene de la suma de las desutilidades de cada una de las dos secuelas por separado. Aunque las principales secuelas relacionadas con la AN pudieren ser distintas a la sintomatología de la HNS, cabe pensar que la utilidad de tener tanto HNS como AN sería algo mayor a la suma de las dos desutilidades. Así, hemos asumido que la utilidad de tener HNS y AN es de 0,57 cuando podría ser algo mayor. Si tomáramos valores más altos para la utilidad de la HNS y AN el RCEI aumentaría de valor, alejándose del umbral de coste-efectividad.

En cuanto a los costes, las tarifas que hemos seleccionado se corresponden con un promedio de la información publicada por los boletines oficiales de las CC. AA. que podrían no corresponderse con las tarifas reales. No se han considerado los costes de recursos humanos ni infraestructura necesarios para la realización del cribado, asumiendo que la prueba de detección se realizaría a la vez, por las mismas personas y espacio que las pruebas rutinarias que se realizan para el cribado neonatal de enfermedades metabólicas. Aunque esto podría no ser así en todos los casos.

También hemos asumido un horizonte temporal de 18 años, como en **Chen et al. 2020** (146), por la complicación de conocer la progresión de la enfermedad pasado este tiempo. Aun así, los individuos con secuelas por CMVc seguirán incurriendo costes para el SNS hasta años después de haber cumplido la mayoría de edad. Aunque es posible que los costes anuales de todas las secuelas vayan disminuyendo con la edad, estos podrían ser también relevantes para determinar el coste-efectividad a largo plazo. Si ampliásemos el horizonte temporal, veríamos, probablemente, cómo la ratio de coste-efectividad variaría hacia valores más pequeños, acercándose más al umbral de coste-efectividad.

Aspectos organizativos, sociales, éticos y legales del cribado neonatal sistemático de CMVc con PCR en muestras de DBS o saliva

La revisión panorámica realizada para este informe localizó 8 estudios sobre aspectos éticos, sociales y legales a tener en consideración para la

posible implementación de un programa de cribado neonatal sistemático de infección por CMVc mediante la realización de PCR en muestras de sangre de talón o saliva: **Cannon et al. 2021** (4), **Letamendia-Richard et al. 2021** (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7), **Dinn et al. 2011** (8), **Diener et al. 2019** (9), **Tastad et al. 2019** (10), **Yassine et al. 2022** (11).

Las principales limitaciones de los estudios incluidos en este apartado y con relación a la pregunta de investigación de este informe, los estudios de **Letamendia-Richard et al. 2021** (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7) se centraron en la aceptabilidad del cribado neonatal sistemático del CMVc mediante PCRq en muestras de saliva. Sin embargo, los demás estudios y resultados detallados hacen referencia al concepto de cribado neonatal de CMVc, independientemente de la tipología o prueba de detección utilizada. Por lo tanto, la mayoría de los aspectos éticos, sociales y legales mencionados serían compartidos entre cualquier tipo de programa de cribado neonatal de CMVc.

Otra limitación importante se relaciona con la generalización geográfica, los factores contextuales y la diversidad poblacional. Los estudios realizados fuera de España pueden afectar la aplicabilidad directa de los resultados al contexto español. Las diferencias en la cultura, el sistema de salud, las prácticas médicas, el contexto social y económico, así como la atención médica en España, podrían influir en las percepciones y actitudes hacia el CMVc. Por lo tanto, al aplicar los hallazgos a la población española, es fundamental considerar estas diferencias. Además, los factores contextuales, como las políticas de salud pública, la disponibilidad de recursos y la conciencia pública sobre el CMVc, pueden variar significativamente entre los diferentes países. Y aunque algunos estudios pueden haber incluido una población diversa en términos de etnia, nivel socioeconómico y acceso a la atención médica, la población española puede tener características demográficas y epidemiológicas distintas. Por lo tanto, es necesario abordar estas diferencias al interpretar y aplicar los resultados de los estudios en el contexto español.

Aspectos organizativos

De la puesta en marcha y de los resultados de estos estudios se concluye que el cribado neonatal sistemático de CMVc realizado mediante PCRq con muestras de saliva y confirmación diagnóstica con PCR en muestras de orina es factible y altamente aceptado por los profesionales sanitarios. Estos profesionales encuentran además que la prueba de saliva es fácil o muy fácil de realizar y consideran que el tiempo dedicado a la recolección de muestras es aceptable o muy aceptable. Asimismo, el tiempo dedicado a obtener el consentimiento es aceptable y consideran que el cribado tiene un impacto nulo o muy pequeño en la relación madre-hijo. **Letamendia-Richard et al.**

2021 (5), Demortier et al. 2021 (6)

Con relación a la estructura del sistema de salud y los procesos asistenciales necesarios, los estudios indican que el cribado neonatal sistemático del CMVc es factible mediante la recogida de muestras de saliva antes de la primera alimentación o en los primeros días de vida, en cuyo caso debe realizarse al menos treinta minutos después de la alimentación. La toma de muestras se realiza mediante un hisopo en la superficie interna de la mejilla, llevada a cabo por personal de enfermería. Posteriormente, el hisopo se transfiere a un tubo estéril con medio de transporte viral y se procesa mediante PCRq en el laboratorio de virología dentro de las primeras 24 horas después de su recolección. Los casos positivos en esta prueba de saliva deben confirmarse con una PCR en una muestra de orina durante la primera semana de vida. La orina debe recogerse mediante bolsas de orina estériles, después de limpiar cuidadosamente el área perineal. La evaluación posterior del RN con infección por CMVc confirmada incluye una exploración completa realizada por un especialista experimentado en enfermedades infecciosas pediátricas o un neonatólogo. Además, se lleva a cabo un análisis de sangre, examen de fondo de ojo, ecografía craneal y resonancia magnética craneal, así como una derivación a otorrinolaringología para una evaluación auditiva completa con otomicroscopia y potenciales evocados auditivos de estado estable. El tratamiento antiviral, ya sea con valganciclovir oral o ganciclovir intravenoso, debe administrarse según las condiciones de uso y el protocolo establecido. El seguimiento de estos pacientes incluye evaluaciones auditivas repetidas cada 3 meses y seguimiento neurológico a los 6, 12 y 24 meses de edad. **Blázquez-Gamero et al. 2020 (7), Letamendia-Richard et al. 2021 (5)**

Aspectos éticos

Con relación a los aspectos éticos, el estudio de **Cannon et al. 2021 (4)** destacó aspectos sobre la aceptabilidad por parte de la población diana y las consecuencias del posible sobrediagnóstico y sobretratamiento. Así pues, el cribado neonatal de CMVc podría causar consecuencias psicosociales negativas asociadas a los resultados positivos de esta prueba de detección, pero las familias de los niños que resultaron positivos en un cribado neonatal de CMVc consideraron que el cribado proporciona conocimiento, vigilancia y apoyo. Las familias valoraron el seguimiento del desarrollo y las intervenciones tempranas y apoyaron el cribado universal del CMVc para todos los RN, siempre que se ofreciera educación, apoyo y seguimiento adecuados. A pesar de la angustia inicial, las familias de los niños con CMVc positivo consideraron que el cribado neonatal proporciona un beneficio neto. El apoyo a los programas de cribado es fuerte entre todas las familias de niños que resultaron positivos en un cribado neonatal de CMVc con independencia de que sus hijos tuvieran síntomas al nacer, desarrollaran

secuelas tardías o fueran asintomáticos. La aceptabilidad de las familias a las cuales se les ofreció la posibilidad de participar en un programa de cribado neonatal universal para la infección por CMVc utilizando como prueba de detección la PCRq en saliva es muy elevada (99 %) Letamendia-Richard et al. 2021 (5), **Demortier et al. 2021** (6), **Blázquez-Gamero et al. 2020** (7).

Aspectos sociales

Con respecto a los aspectos sociales, se localizaron tres estudios transversales para evaluar las percepciones y actitudes de los cuidadores hacia la infección por CMVc y su cribado: **Dinn et al. 2011** (8), **Diener et al. 2019** (9) y **Tastad et al. 2019** (10). Destacaron aspectos relacionados con la perspectiva del paciente, con la comunicación y con los grupos sociales, y de sus resultados se concluye que, en general, las familias muestran actitudes positivas hacia el cribado neonatal de CMVc y solo una minoría de ellos se opone débilmente a este procedimiento. Una vez informadas sobre el CMVc, las mujeres muestran apoyo e interés en participar en programas de cribado. Sin embargo, en términos generales, los cuidadores poseen un bajo conocimiento y conciencia sobre la transmisión, los síntomas y el cribado del CMVc. Además, se tiende a subestimar la prevalencia y la gravedad del CMVc en comparación con otras complicaciones del embarazo y síndromes congénitos. Las mujeres, especialmente aquellas que han completado un embarazo, suelen participar en comportamientos comunes que podrían aumentar el riesgo de transmisión de CMV, como compartir alimentos, vasos o utensilios. En cuanto a los grupos sociales, se asocia un mayor conocimiento del CMVc con un mayor apoyo al cribado del mismo y los progenitores que están fuertemente a favor del cribado neonatal de CMVc tienden a ser mujeres, a tener ingresos más bajos o seguro público, y a mantener actitudes positivas hacia los proveedores de atención médica.

Aspectos legales

En cuanto a las consideraciones legales, un estudio realizado mediante mapeo legal sobre las leyes relacionadas con el CMV en los EE. UU. **Yassine et al. 2022** (11) destacó aspectos relacionados con la autonomía del paciente y la igualdad de la atención sanitaria. Los autores concluyeron que la legislación para abordar la infección por CMVc, puede incluir leyes para aumentar la concienciación y educación, así como para requerir pruebas y reportes de CMVc en RN que podrían impactar en los resultados en salud asociados a la identificación de la infección por CMVc. Y, por otro lado, que la legislación para abordar la infección por CMVc puede abordar aspectos relacionados con la provisión de servicios, por lo que es necesario garantizar la igualdad de acceso a al cribado de CMVc.

XI. Conclusiones

Rendimiento de la PCRq en muestra de DBS o saliva como prueba de cribado de CMVc

- La PCRq realizada con muestras de saliva tiene mejor rendimiento que la PCRq realizada en muestras de DBS para el cribado de la infección de CMVc.
- La PCRq realizada en muestras de DBS, a pesar de su alta especificidad, no tiene suficiente sensibilidad para ser considerada una prueba de cribado.
- La PCRq realizada con muestra de saliva parece ser una técnica aceptable por parte de las familias y podría ser una técnica precisa en el cribado de la infección de CMVc, pero la evidencia es limitada y se necesitan más estudios que comparen su rendimiento y seguridad frente al estándar de referencia utilizado como prueba diagnóstica (PCR en orina).

Eficiencia de la PCRq en muestra de DBS o saliva como prueba de cribado de CMVc

- Se desconoce la eficiencia de la PCRq en muestras de DBS o saliva en comparación con la PCRq realizada en orina.

Tratamiento antiviral de los/las niños/as asintomáticos/as y paucisintomáticos/as con confirmación diagnóstica de CMVc

- La evidencia actual sobre la eficacia, efectividad y seguridad de los tratamientos antivirales en los pacientes asintomáticos con infección por CMVc para prevenir el deterioro de la audición en la primera infancia es muy limitada y no se favorece el balance beneficio-riesgo de tratar a estos pacientes en la fase presintomática.
- Se desconoce el efecto de los tratamientos antivirales en los RN con infección por CMVc paucisintomáticos ante la ausencia de evidencia de la eficacia, efectividad o seguridad de estos tratamientos en estos pacientes.

Seguridad, eficacia y efectividad del cribado neonatal sistemático de CMVc con PCR en muestras de DBS o saliva

- Actualmente, no hay evidencia sobre los beneficios y riesgos del cribado neonatal sistemático para el CMVc en comparación con no realizar cribado (detección clínica por signos y síntomas) o al cribado dirigido de CMVc después de no superar el cribado neonatal de hipoacusia realizado con pruebas auditivas.
- Parece existir un fuerte apoyo entre las familias hacia el cribado neonatal de CMVc. Las familias valoran el cribado por su capacidad para proporcionar conocimiento, vigilancia y apoyo, y consideran que ofrece un beneficio neto a pesar de la angustia inicial. Sin embargo, se destaca la necesidad de aumentar la concienciación y la educación sobre la infección por CMVc, y de garantizar la igualdad de acceso al cribado.
- El cribado neonatal sistemático de la infección por CMVc realizado con PCRq en saliva es factible y bien aceptado por los profesionales sanitarios.
- La recogida de hisopos orales en RN requeriría un cambio de práctica si se agregara como prueba de cribado para todos los nacimientos.
- El cribado neonatal sistemático de CMVc en comparación con el cribado dirigido de CMVc realizado después de no superar el UNHS y la detección de CMVc por signos y síntomas clínicos tiene una RCUI situada por encima del valor del umbral de coste-efectividad comúnmente usado en España, establecido en 25.000 €/AVAC.
- El cribado dirigido de CMVc realizado después de no superar el UNHS es una elección que se considera coste-efectiva respecto a la detección de CMVc por sintomatología.
- El principal parámetro que afecta al resultado de la RCUI es el coste de la PCR en saliva.
- El cribado sistemático es la alternativa más costosa, con un impacto presupuestario de 6.451.808,06 € y 7.123.134,11 € en el primer y el segundo año, respectivamente.

XII. Recomendaciones de investigación futura

- Evaluar el impacto de las estrategias de promoción de la salud, educación y modificación de comportamientos para reducir la exposición al CMV durante el embarazo para reforzar su aplicación en el SNS. Estas medidas son fundamentales para contribuir a la disminución de las tasas de infección por CMVc.
- Analizar el impacto del inicio temprano de las medidas de amplificación y rehabilitación auditivas, así como de las intervenciones lingüísticas y educativas dirigidas a optimizar el desarrollo y el aprendizaje del lenguaje de los niños con HNS de aparición tardía debida a infección por CMVc detectada en programas de cribado neonatales de CMVc.
- Hacer una evaluación específica y ampliar las investigaciones sobre biomarcadores que permitan predecir qué niños con infección por CMVc asintomática desarrollarán secuelas tardías y qué niños no las desarrollarán para poder anticipar si será necesario un tratamiento y seguimiento de estos pacientes.
- Realizar un ECA con mayor número de pacientes para conocer los beneficios y efectos adversos del tratamiento antiviral en los niños asintomáticos y paucisintomáticos con el objetivo de poder generar protocolos de actuación pertinente en estos casos.
- Llevar a cabo estudios de rendimiento diagnóstico de la PCRq realizada con muestras de saliva, tomando como estándar de referencia la misma técnica, pero realizada con muestras de orina.
- Realizar un ECA para evaluar la eficacia y la seguridad del cribado neonatal sistemático de CMVc en el contexto español en comparación con la detección no sistemática de la infección por CMVc que se realiza en la práctica clínica habitual del SNS español. En cuanto a los desenlaces, se recomienda evaluar todos los desenlaces de interés del presente informe. A nivel del periodo temporal, y puesto que para algunos desenlaces es necesario un seguimiento de varios años para evaluar el impacto de la intervención, se recomienda hacer un estudio de al menos cinco años de seguimiento.

- Llevar a cabo un estudio cualitativo en el contexto español y a través de cuestionarios o entrevistas semiestructuradas sobre preferencias de pacientes para determinar la opinión de las familias de RN con respecto a los posibles efectos adversos derivados de los resultados falsos negativos y falsos positivos del cribado neonatal sistemático de CMVc.
- Evaluar la seguridad y efectividad clínica de implementar un cribado prenatal serológico para CMVc con el objetivo de disminuir la carga de la enfermedad en RN.

XIII. Referencias

1. Dollard SC, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, Amin MM, Wong P, Lanzieri TM, et al. Sensitivity of Dried Blood Spot Testing for Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2021 Mar 1;175(3):e205441.
2. Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol.* 2009 Apr;123(4):391-6.
3. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018 Apr;27(4):746-61.
4. Cannon MJ, Levis DM, McBride H, Watson D, Rheaume C, Hall MAK, et al. Family Perceptions of Newborn Cytomegalovirus Screening: A Qualitative Study. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Nov 19;7(4).
5. Letamendia-Richard E, Perillaud-Dubois C, de La Guillonniere L, Thouard I, Cordier AG, Roque-Afonso AM, et al. Universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection: feasibility and relevance in a French type-III maternity cohort. *BJOG.* 2022 Jan;129(2):291-9.
6. Demortier J, Fourgeaud J, Abasse S, Lambrecht L, Gromand M, Boumahni B, et al. A prospective study evaluating congenital CMV infection in Mayotte and La Reunion Islands (France). *J Clin Virol.* 2021 May;138:104793.
7. Blazquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallas-Alonso CR, Perez-Rivilla A, Garcia-Alvarez M, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital cytomegalovirus infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Nov;39(11):1050-6.
8. Din ES, Brown CJ, Grosse SD, Wang C, Bialek SR, Ross DS, Cannon MJ. Attitudes toward newborn screening for cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2011 Dec;128(6):e1434-42.
9. Diener ML, Shi K, Park AH. A Cross-Sectional Study of Caregiver Perceptions of Congenital Cytomegalovirus Infection: Knowledge and Attitudes about Screening. *J Pediatr.* 2020 Mar;218:151-6 e2.
10. Tastad KJ, Schleiss MR, Lammert SM, Basta NE. Awareness of congenital cytomegalovirus and acceptance of maternal and newborn screening. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221725.
11. Yassine BB, Hulkower R, Dollard S, Cahill E, Lanzieri T. A Legal Mapping Assessment of Cytomegalovirus-Related Laws in the United States. *J Public Health Manag Pract.* 2022 Mar-Apr 01;28(2):E624-E9.
12. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. 3 p.
13. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ. Cytomegalovirus. En: Harrison GJ, editor. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1969.
14. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. 4ª Edición. : Ministerio de Sanidad. Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del Sistema Nacional de Salud Subdirección General de Información Sanitaria; 2022. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html.

15. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.
16. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 2002 Aug 15;186(4):553-7.
17. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Oct;205(4):342 e1-6.
18. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013 Aug;33(8):751-8.
19. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jan;26(1):86-102.
20. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014 Nov;134(5):972-82.
21. Waters A, Jennings K, Fitzpatrick E, Coughlan S, Molloy EJ, De Gascun CF, et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis. *J Clin Virol.* 2014 Mar;59(3):156-60.
22. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010 Jul;20(4):202-13.
23. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):665-70.
24. de Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(1):85-9.
25. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud año 2021. Ministerio de Sanidad, 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2019.pdf.
26. Griffiths PD, Whitley RJ. Cytomegalovirus. *Practical Guidelines in Antiviral Therapy* 2002. p. 151-71.
27. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill.* 2009 Mar 5;14(9):26-32.
28. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):680-715.
29. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Feb;28(1):81-5.
30. Diaz-Decaro J, Myers E, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, et al. A systematic literature review on the humanistic burden of cytomegalovirus. *Curr Med Res Opin.* 2023 May;39(5):739-50.
31. Gabrani C, Mitsikas D, Giannakou K, Lamnisos D. Congenital Cytomegalovirus Infection and Ophthalmological Disorders: A Systematic Review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2023 Mar-Apr;60(2):86-94.
32. Avettand-Fenoël V, Marlin S Fau - Vauloup-Fellous C, Vauloup-Fellous C Fau - Loundon N, Loundon N Fau - François M, François M Fau - Couloigner V, Couloigner V Fau - Rouillon I, et al. Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in young French children.(1097-6833 (Electronic)).

33. Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR. Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants <1 year of age, United States, 1997-2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Nov;33(11):1119-23.
34. Sampath V, Narendran V, Donovan EF, Stanek J, Schleiss MR. Nonimmune hydrops fetalis and fulminant fatal disease due to congenital cytomegalovirus infection in a premature infant. *J Perinatol*. 2005 Sep;25(9):608-11.
35. Ronchi A, Zeray F, Lee LE, Owen KE, Shoup AG, Garcia F, et al. Evaluation of clinically asymptomatic high risk infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Perinatol*. 2020 Jan;40(1):89-96.
36. Vaudry W, Lee BE, Rosychuk RJ. Congenital cytomegalovirus infection in Canada: Active surveillance for cases diagnosed by paediatricians. *Paediatr Child Health*. 2014 Jan;19(1):e1-5.
37. Sorichetti B, Goshen O, Pauwels J, Kozak FK, Tilley P, Krajden M, Gantt S. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Is Underdiagnosed in British Columbia.(1097-6833 (Electronic)).
38. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3).
39. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2).
40. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol*. 2014 Sep;24(5):291-307.
41. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007 Sep-Oct;17(5):355-63.
42. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57 Suppl 4(Suppl 4):S178-81.
43. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):855-9.
44. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr*. 2006 Nov;165(11):773-8.
45. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):762-7.
46. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Feb;11(2):93-9.
47. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1997 Mar;99(3):409-14.
48. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2001 Mar;138(3):325-31.
49. Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev*. 2014 Mar;36(3):203-11.
50. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics*. 2010 Nov;30(7):1779-96.

51. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):828-34 e1.
52. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e88.
53. Leruez-Ville M, Ville Y. Épidémiologie et diagnostic virologique de l'infection congénitale à cytomégaloherpesvirus (CMV). *Bull Acad Natl Med*. 2020;204(2):126-36.
54. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997 Apr;130(4):624-30.
55. Fletcher KT, Horrell EMW, Ayugi J, Irungu C, Muthoka M, Creel LM, et al. The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2018 Aug;39(7):854-64.
56. Vos B, Noll D, Whittingham J, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Cytomegalovirus-A Risk Factor for Childhood Hearing Loss: A Systematic Review. *Ear Hear*. 2021 Nov-Dec 01;42(6):1447-61.
57. Pinninti S, Christy J, Almutairi A, Cochrane G, Fowler KB, Boppana S. Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2).
58. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e887-95.
59. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1232-9.
60. Zhang XW, Li F, Yu XW, Shi XW, Shi J, Zhang JP. Physical and intellectual development in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal cohort study in Qinba mountain area, China. *J Clin Virol*. 2007 Nov;40(3):180-5.
61. Temple RO, Pass RF, Boll TJ. Neuropsychological functioning in patients with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr*. 2000 Dec;21(6):417-22.
62. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Congenital CMV Longitudinal Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jun;19(6):505-10.
63. Costello Medical. Newborn Screening for Cytomegalovirus. An evidence map to outline the volume and type of evidence related to screening for cytomegalovirus for the UK National Screening Committee. 2022.
64. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-13.
65. Baquero-Artigao F, del Castillo Martin F, Fuentes Corripio I, Gonce Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernandez-Miranda M, et al. [The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis]. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Aug;79(2):116 e1- e16.
66. Wei D, Sardesai SR, Barton L. The C in TORCH: a cost-effective alternative to screening small-for-gestational-age infants. *Neonatology*. 2014;106(1):24-9.
67. Espiritu MM, Bailey S, Wachtel EV, Mally PV. Utility of routine urine CMV PCR and total serum IgM testing of small for gestational age infants: a single center review. *J Perinat Med*. 2018 Jan 26;46(1):81-6.

68. Krishnamurthy MB, Popiel A, Malhotra A. Screening investigations in small-for-gestational-age near-term and term infants. *Eur J Pediatr*. 2017 Dec;176(12):1707-12.
69. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Sep;17(9):1285-93.
70. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015 Sep;2(9):1205-10.
71. Zahn, C., & Hughes, B. (2016). CMV remains a concern because of lack of research. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/872691>.
72. Schleiss MR, Permar SR, Plotkin SA. Progress toward Development of a Vaccine against Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2017 Dec;24(12).
73. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur*. 2024 May;40:100892.
74. Bazian Ltd. Newborn screening for cytomegalovirus. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). 2017.
75. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43.
76. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):16-25.
77. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009 Dec;46 Suppl 4(Suppl 4):S22-6.
78. Kimberlin DW, Aban I, Peri K, Nishikawa JK, Bernatoniene J, Emonts M, et al. Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2024 Feb 2;268:113934.
79. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, van Zwet EW, Kroes ACM, Oudesluys-Murphy AM, Vossen A. Valganciclovir in Infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Nonrandomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2024 Feb 8;268:113945.
80. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st Ed. Itasca, IL American Academy of Pediatrics; 2018. p. 310.
81. Valganciclovir. Resultados para la búsqueda. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2024. [actualizado consultado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html#>.
82. Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. 2021. En: Edwards MS, Weisman LE, Armsby C (eds). *UpToDate [Monografía en internet]*. UpToDate; 2021. [consultado 2022/09/08]. Disponible en: www.uptodate.com
83. Tomblin JB, Harrison M, Ambrose SE, Walker EA, Oleson JJ, Moeller MP. Language Outcomes in Young Children with Mild to Severe Hearing Loss. *Ear Hear*. 2015 Nov-Dec;36 Suppl 1(0 1):76S-91S.

84. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población (MNP). Indicadores Demográficos Básicos (IDB) (datos provisionales) 202. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/mnp_2021_p.pdf.
85. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):862-6.
86. Suarez D, Nielson C, McVicar SB, Sidesinger M, Ostrander B, O'Brien E, et al. Analysis of an Expanded Targeted Early Cytomegalovirus Testing Program. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Sep;169(3):679-86.
87. Ching TYC, Dillon H, Leigh G, Cupples L. Learning from the Longitudinal Outcomes of Children with Hearing Impairment (LOCHI) study: summary of 5-year findings and implications. *Int J Audiol*. 2018 May;57(sup2):S105-S111.
88. de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012 Feb;53(2):167-70.
89. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J*. 2015 Apr 14;12:60.
90. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Jr., Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1375-82.
91. Zheng B, Wu FF, Li XX, Shen R, Zheng Z, Liu HY. Diagnostic test accuracy of PCR by saliva specimen for cytomegalovirus infection in newborn: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 25;101(47):e31776.
92. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2111-8.
93. Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, Novak Z, Palmer AL, Ahmed A, et al. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):536-7.
94. Grupo de trabajo de cribado neonatal de hipoacusia de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento requisitos y recomendaciones para el desarrollo del programa de cribado neonatal de hipoacusia en el SNS. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/hipoacusia/docs/Requisitos_RecomendacionesProgramaCribadoHipoacusia.pdf
95. Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G, et al. Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. *J Paediatr Child Health*. 2019 Nov;55(11):1381-8.
96. Newborn Screening Ontario. Hearing Loss Risk Factor Screening. Congenital Cytomegalovirus. Disponible en: <https://www.newbornscreening.on.ca>.
97. Kyrzcz SP. State mandatory CMV testing law passes for all newborns; U.S. Sen. Blumenthal to propose federal law. In: *CTInsider*. 2023.
98. <https://www.health.state.mn.us/news/pressrel/2023/ccmv020823.html>.
99. Gantt S. Newborn cytomegalovirus screening: is this the new standard? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Dec 1;31(6):382-7.
100. EUnetHTA Joint Action 2. Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
101. Puñal Riobó 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. Santiago de Compostela: Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t), Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde; 2016. Informe N°. : avalia-t 2015/10. Disponible en: http://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf.

102. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated February 2022); Cochrane; 2022.
103. Aromataris E, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI; 2020. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>
104. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):467-73.
105. Covidence. Covidence systematic review software, veritas health innovation. Melbourne, Australia.2021
106. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA. 2017.
107. 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. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529-36.
108. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:14898.
109. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:14919.
110. EUnetHTA JA2 WP7 DELIVERABLE. Position paper on how to best formulate research recommendations or primary research arising from HTA reports 2015.
111. Cadth Search Filters D. Economic Evaluations & Models - MEDLINE [Internet]. Ottawa: CADTH; 2023. Disponible en: <https://searchfilters.cadth.ca/link/16>.
112. Cadth Search Filters D. SR / MA / HTA / ITC - MEDLINE, Embase, PsycInfo [Internet]. Ottawa: CADTH; 2023 [Disponible en: <https://searchfilters.cadth.ca/link/33>.
113. Cadth Search Filters D. All Clinical Trials - MEDLINE, Embase [Internet]. Ottawa: CADTH; 2023. Disponible en: <https://searchfilters.cadth.ca/link/117>.
114. Cadth Search Filters D. Observational Studies - MEDLINE [Internet]. Ottawa: CADTH; 2023. Disponible en: <https://searchfilters.cadth.ca/link/38>.
115. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
116. Lopez Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010 Mar-Apr;24(2):154-70.
117. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios eSALUD. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L. 2010. Disponible en: www.oblikue.com/bddcostes.
118. Instituto Nacional de Estadística. Nacimientos en España 2022 [consultado 24 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es>.
119. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, Goshen O, Goldfarb DM, Park AH, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1173-80.
120. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000 May;11(5):283-90.

121. XUNTA DE GALICIA. Consellería de Sanidade Dirección Xeral de Saúde Pública. Programa galego para a detección da xordeira en período neonatal (PGDXPN). Resultados 2002-2022. Santiago de Compostela; 2024. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/3562/PGDXPN.pdf>.
122. Korver AM, Konings S, Dekker FW, Beers M, Wever CC, Frijns JH, et al. Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment. *JAMA*. 2010 Oct 20;304(15):1701-8.
123. Tang J, Liang Y, O'Neill C, Kee F, Jiang J, Congdon N. Cost-effectiveness and cost-utility of population-based glaucoma screening in China: a decision-analytic Markov model. *Lancet Glob Health*. 2019 Jul;7(7):e968-e78.
124. Smyrli A, Raveendran V, Walter S, Pagarkar W, Field N, Kadambari S, et al. What are the neurodevelopmental outcomes of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection at birth? A systematic literature review. *Rev Med Virol*. 2024 Jul;34(4):e2555.
125. Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2017 Sep 6.
126. Instituto Nacional de Estadística. Tasas de mortalidad españolas 2022. Disponible en: <http://www.ine.es>
127. Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, Chung W, Flores M, Blum P, et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol*. 2017 Jul;37(7):875-80.
128. Korndewal MJ, Oudsluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen A. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Dec;59(12):1261-8.
129. Oostenbrink R, HA AM, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol*. 2002 Aug;55(8):791-9.
130. Aoki H, Bitnun A, Kitano T. The cost-effectiveness of maternal and neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in Japan. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28391.
131. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ*. 2010 Jun 2;340:c2509.
132. Kamp-Becker I, Schroder J, Remschmidt H, Bachmann CJ. Health-related quality of life in adolescents and young adults with high functioning autism-spectrum disorder. *Psychosoc Med*. 2010 Aug 31;7.
133. Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study. *Epilepsia*. 2004 Jul;45(7):838-43.
134. Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open*. 2011 Jul 29;1(1):e000118.
135. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, Fernandez MA, Kesson A, McIntyre S, et al. Congenital Cytomegalovirus among Children with Cerebral Palsy. *J Pediatr*. 2017 Feb;181:267-71 e1.
136. Touyama M, Touyama J, Toyokawa S, Kobayashi Y. Trends in the prevalence of cerebral palsy in children born between 1988 and 2007 in Okinawa, Japan. *Brain Dev*. 2016 Oct;38(9):792-9.

137. Numazaki K, Fujikawa T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis*. 2004 Jul 6;4:22.
138. Araki S, Nakamura K, Kashiwabara Y, Eguchi H, Shimono M. [A Field Survey of Working Conditions of Parents with Children Requiring Medical Care]. *J UOEH*. 2019;41(2):171-8.
139. Lin C, Tomio J, Tanaka H, Sonoda M, Sano K, Kobayashi Y. Diagnosis and medical care for congenital cytomegalovirus infection: An observational study using claims data in Japan, 2010 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(10):e19419.
140. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol*. 2006 Feb;35(2):226-31.
141. NICE health technology evaluations: the manual. NICE; 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36>.
142. Rohren L, Shanley R, Smith M, Yue M, Huang TC, Nelson P, et al. Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing Loss in Children: Identification Following Universal Newborn Hearing Screening, Effect of Antiviral Treatment, and Long-Term Hearing Outcomes. *Ear Hear*. 2024 Jan-Feb 01;45(1):198-206.
143. Wunderlich W, Sidebottom AC, Schulte AK, Taghon J, Dollard S, Hernandez-Alvarado N. The Use of Saliva Samples to Test for Congenital Cytomegalovirus Infection in Newborns: Examination of False-Positive Samples Associated with Donor Milk Use. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Aug 17;9(3).
144. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Moriuchi H, Azuma H. Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):F182.
145. Ross SA, Michaels MG, Ahmed A, Palmer AL, Sanchez PJ, Bernstein DI, et al. Contribution of Breastfeeding to False-Positive Saliva Polymerase Chain Reaction for Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening. *J Infect Dis*. 2018 Apr 23;217(10):1612-5.
146. Chen K, Zhong Y, Gu Y, Sharma R, Li M, Zhou J, et al. Estimated Cost-effectiveness of Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection in China Using a Markov Model. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2023949.

XIV. Anexos

XIV.1 Estrategias de búsqueda bibliográfica

a) Programa de cribado neonatal sistemático de la infección por CMVc

Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions

#	Búsqueda	Resultados
1	Cytomegalovirus/	23.239
2	exp Cytomegalovirus Infections/	28.552
3	("Cytomegalovirus*" or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus* 5").ab,kf,ti.	57.054
4	1 or 2 or 3	62.942
5	Neonatal Screening/	11.990
6	Mass Screening/	116.639
7	exp Infant, Newborn/	677.344
8	6 and 7	5.778
9	5 or 8	17.451
10	((neonat* or newborn*) adj3 (screening* or screen or screens)).ab,kf,ti.	15.295
11	9 or 10	24.450
12	4 and 11	526

Embase

#	Búsqueda	Resultados
1	'cytomegalovirus'/exp OR 'cytomegalovirus infection'/exp	82.994
2	'cytomegalovirus*':ab,ti OR cmv:ab,ti OR 'hvh 5':ab,ti OR 'herpesvirus* 5':ab,ti	83.295
3	#1 OR #2	108.520
4	'newborn screening'/de	23.001
5	'mass screening'/de AND 'newborn'/de	2.814
6	((neonat* OR newborn*) NEAR/3 (screening* OR screen OR screens)):ab,ti	22.724
7	#4 OR #5 OR #6	32.022

#	Búsqueda	Resultados
8	#3 AND #7	751
9	#3 AND #7 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	580

Cochrane Library

#	Búsqueda	Resultados
#1	[mh ^Cytomegalovirus]	446
#2	[mh "Cytomegalovirus Infections"]	941
#3	(Cytomegalovirus*:ti,ab,kw OR CMV:ti,ab,kw OR "HHV 5":ti,ab,kw OR (Herpesvirus* NEXT "5"):ti,ab,kw)	3.270
#4	(OR #1-#3)	3.270
#5	[mh ^"Neonatal Screening"]	172
#6	[mh ^"Mass Screening"]	4.559
#7	#5 AND #6	0
#8	#5 OR #7	172
#9	((neonat*:ti,ab,kw OR newborn*:ti,ab,kw) NEAR/3 (screening*:ti,ab,kw OR screen:ti,ab,kw OR screens:ti,ab,kw))	615
#10	#8 OR #9	615
#11	#4 AND #10	4

Web of Science

#	Búsqueda	Resultados
#1	TS=(Cytomegalovirus* OR CMV OR "HHV 5" OR "Herpesvirus* 5")	65.914
#2	TS=((neonat* OR newborn*) NEAR/3 (screening* OR screen OR screens))	16.568
#3	#2 AND #1	436

Epistemonikos

(title:((Cytomegalovirus* OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND ((neonat* OR newborn*) AND (screening* OR screen OR screens)))) OR abstract:((Cytomegalovirus* OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND ((neonat* OR newborn*) AND (screening* OR screen OR screens))))

INAHTA Database
(Cytomegalovirus* OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND ((neonat* OR newborn*) AND (screening* OR screen OR screens))

b) Rendimiento de la PCRq en saliva o sangre de talón en el cribado neonatal del CMVc

Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions

#	Búsqueda	Resultados
1	Cytomegalovirus/	23.242
2	exp Cytomegalovirus Infections/	28.556
3	(cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus 5").ab,kf,ti.	56.797
4	1 or 2 or 3	62.769
5	exp infant, newborn/ or Intensive Care, Neonatal/	677.919
6	(babe or babes or baby* or babies or gestational age? or infant? or infantile or infancy or low birth weight or low birthweight or neonat* or neo-nat* or newborn* or new born? or newly born or premature or pre-mature or pre-matures or prematures or prematurity or pre-maturity or preterm or preterms or pre term? or premie or premies or premies or premie or VLBW or VLBWI or VLBW-I or VLBWs or LBW or LBWI or LBWs or ELBW or ELBWI or ELBWs or NICU or NICUs).ti,ab,kw,kf.	1.057.339
7	5 or 6	1.338.235
8	exp Polymerase Chain Reaction/	466.729
9	("polymerase chain reaction" or PCR or "PCRq" or "real time pcr" or "real time-pcr").ab,kf,ti.	775.933
10	8 or 9	973.213
11	exp Saliva/	46.502
12	exp Blood/	1.198.228
13	(saliva* or blood).ab,kf,ti.	2.344.159
14	or/11-13	3.208.769
15	10 and 14	149.524
16	exp "Sensitivity and Specificity"/	649.846
17	Diagnosis/	17.534
18	Diagnosis, Differential/	468.543
19	diagnosis.fs.	2.962.883
20	(sensitiv* or diagnos*).ab,ti.	4.422.721
21	or/16-20	6.502.287
22	4 and 7 and 15 and 21	314

Embase

#	Búsqueda	Resultados
1	'cytomegalovirus'/exp OR 'cytomegalovirus infection'/exp	82.994
2	'cytomegalovirus*':ab,ti OR cmv:ab,ti OR 'hhv 5':ab,ti OR 'herpesvirus* 5':ab,ti	83.295
3	#1 OR #2	1.09.003
4	'newborn'/exp OR 'newborn intensive care'/de	691.090
5	babe:ti,ab,kw OR babes:ti,ab,kw OR baby*:ti,ab,kw OR babies:ti,ab,kw OR 'gestational age\$':ti,ab,kw OR infant\$:ti,ab,kw OR infantile:ti,ab,kw OR infancy:ti,ab,kw OR 'low birth weight':ti,ab,kw OR 'low birthweight':ti,ab,kw OR neonat*:ti,ab,kw OR 'neo nat':ti,ab,kw OR newborn*:ti,ab,kw OR 'new born\$':ti,ab,kw OR 'newly born':ti,ab,kw OR premature:ti,ab,kw OR 'pre mature':ti,ab,kw OR 'pre matures':ti,ab,kw OR prematures:ti,ab,kw OR prematurity:ti,ab,kw OR 'pre maturity':ti,ab,kw OR preterm:ti,ab,kw OR preterms:ti,ab,kw OR 'pre term\$':ti,ab,kw OR premie:ti,ab,kw OR premies:ti,ab,kw OR premies:ti,ab,kw OR premie:ti,ab,kw OR vlbw:ti,ab,kw OR vlbwi:ti,ab,kw OR 'vlbw i':ti,ab,kw OR vlbws:ti,ab,kw OR lbw:ti,ab,kw OR lbwi:ti,ab,kw OR lbws:ti,ab,kw OR elbw:ti,ab,kw OR elbwi:ti,ab,kw OR elbws:ti,ab,kw OR nicu:ti,ab,kw OR nicus:ti,ab,kw	1.335.298
6	#4 OR #5	1.598.777
7	'polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction system'/de OR 'pcr assay kit'/exp	1.247.990
8	'polymerase chain reaction':ab,ti OR pcr:ab,ti OR 'PCRq':ab,ti OR 'real time pcr':ab,ti OR 'real time-pcr':ab,ti	1.046.485
9	#7 OR #8	1.534.665
10	'saliva'/de OR 'blood'/de	747.319
11	saliva*:ab,ti OR blood:ab,ti	3.187.326
12	#10 OR #11	3.566.888
13	#9 AND #12	207.863
14	'sensitivity and specificity'/de OR 'diagnosis'/exp	8.631.496
15	sensitiv*:ab,ti OR diagnos*:ab,ti	6.19.0813
16	#14 OR #15	1.1724.162
17	#3 AND #6 AND #13 AND #16	581
18	#3 AND #6 AND #13 AND #16 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	399

Cochrane Library

#	Búsqueda	Resultados
#1	[mh ^Cytomegalovirus]	446
#2	[mh "Cytomegalovirus Infections"]	941
#3	(cytomegalovirus:ti,ab,kw OR CMV:ti,ab,kw OR "HHV 5":ti,ab,kw OR (Herpesvirus* NEXT "5"):ti,ab,kw)	3.268
#4	#1 OR #2 OR #3	3.268

#	Búsqueda	Resultados
#5	[mh "infant, newborn"] OR [mh ^"Intensive Care, Neonatal"]	20.739
#6	(babe:ti,ab OR babes:ti,ab OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR ("gestational" NEXT age?):ti,ab OR infant?:ti,ab OR infantile:ti,ab OR infancy:ti,ab OR "low birth weight":ti,ab OR "low birthweight":ti,ab OR neonat*:ti,ab OR neo-nat*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR ("new" NEXT born?):ti,ab OR "newly born":ti,ab OR premature:ti,ab OR pre-mature:ti,ab OR pre-matures:ti,ab OR prematures:ti,ab OR prematurity:ti,ab OR pre-maturity:ti,ab OR preterm:ti,ab OR preterms:ti,ab OR ("pre" NEXT term?):ti,ab OR preemie:ti,ab OR preemies:ti,ab OR premies:ti,ab OR premie:ti,ab OR VLBW:ti,ab OR VLBWI:ti,ab OR VLBW-l:ti,ab OR VLBWs:ti,ab OR LBW:ti,ab OR LBWI:ti,ab OR LBWs:ti,ab OR ELBW:ti,ab OR ELBWI:ti,ab OR ELBWs:ti,ab OR NICU:ti,ab OR NICUs:ti,ab)	83.176
#7	#5 OR #6	86.861
#8	[mh "Polymerase Chain Reaction"]	2.976
#9	("polymerase chain reaction":ti,ab,kw OR PCR:ti,ab,kw OR PCRq:ti,ab,kw OR "real time pcr":ti,ab,kw OR "real time-pcr":ti,ab,kw)	20.664
#10	#8 OR #9	20.671
#11	[mh Saliva]	3.360
#12	[mh Blood]	24.894
#13	(saliva*:ti,ab,kw OR blood:ti,ab,kw)	442.177
#14	#11 OR #12 OR #13	449.558
#15	#10 AND #14	7.713
#16	[mh "Sensitivity and Specificity"]	19.949
#17	[mh ^Diagnosis]	5.214
#18	[mh ^"Diagnosis, Differential"]	1.712
#19	(sensitiv*:ti,ab OR diagnos*:ti,ab)	259.694
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	271.351
#21	#4 AND #7 AND #15 AND #20	10

Web of Science

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(cytomegalovirus OR CMV OR "HHV 5" OR "Herpesvirus" 5")	65.543
2	TS=(babe OR babes OR baby* OR babies OR "gestational age\$" OR infant\$ OR infantile OR infancy OR "low birth weight" OR "low birthweight" OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR "new born\$" OR "newly born" OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR "pre term\$" OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWI OR VLBW-l OR VLBWs OR LBW OR LBWI OR LBWs OR ELBW OR ELBWI OR ELBWs OR NICU OR NICUs)	1.037.410
3	TS=("polymerase chain reaction" OR PCR OR PCRq OR "real time pcr" OR "real time-pcr")	855.189
4	TS=(saliva* OR blood)	2.382.372
5	TS=(sensitiv* OR diagnos*)	5.198.304
6	#5 AND #4 AND #3 AND #2 AND #1	322

Epistemonikos

(title:((cytomegalovirus OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND (babe OR babes OR baby* OR babies OR “gestational age*” OR infant* “low birth weight” OR “low birthweight” OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR “new born*” OR “newly born” OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR “pre term*” OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWI OR VLBW-I OR VLBWs OR LBW OR LBWI OR LBWs OR ELBW OR ELBWI OR ELBWs OR NICU OR NICUs) AND (“polymerase chain reaction” OR PCR OR PCRq OR “real time pcr” OR “real time-pcr”) AND (saliva* OR blood) AND (sensitiv* OR diagnos*)) OR abstract:((cytomegalovirus OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND (babe OR babes OR baby* OR babies OR “gestational age*” OR infant* “low birth weight” OR “low birthweight” OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR “new born*” OR “newly born” OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR “pre term*” OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWI OR VLBW-I OR VLBWs OR LBW OR LBWI OR LBWs OR ELBW OR ELBWI OR ELBWs OR NICU OR NICUs) AND (“polymerase chain reaction” OR PCR OR PCRq OR “real time pcr” OR “real time-pcr”) AND (saliva* OR blood) AND (sensitiv* OR diagnos*)))

INAHTA Database

#	Búsqueda	Resultados
1	"Cytomegalovirus Infections"[mhe]	12
2	(cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus* 5"))[Title] OR (cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus* 5"))[abs]	14
5	1 OR 2	18
6	"Polymerase Chain Reaction"[mhe]	51
7	("polymerase chain reaction" or PCR or "PCRq" or "real time pcr" or "real time-pcr") [Title] OR ("polymerase chain reaction" or PCR or "PCRq" or "real time pcr" or "real time-pcr") [abs]	111
8	6 OR 7	123
9	5 AND 8	13

c) Eficiencia de la PCR en el cribado neonatal del CMVc

Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions

#	Búsqueda	Resultados
1	Cytomegalovirus/	23.248
2	exp Cytomegalovirus Infections/	28.564
3	(cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvir* 5").ab,kf,ti.	56.971
4	1 or 2 or 3	62.941
5	exp Polymerase Chain Reaction/	466.766
6	("polymerase chain reaction" or PCR or "PCRq" or "real time pcr" or "real time-pcr").ab,kf,ti.	776.290
7	5 or 6	973.574
8	exp Saliva/	46.512
9	exp Blood/	1.198.395
10	(saliva* or blood).ab,kf,ti.	2.345.137
11	or/8-10	3.209.848
12	7 and 11	149.571
13	Economics/	27.512
14	exp "Costs and Cost Analysis"/	266.788
15	Economics, Nursing/	4.013
16	Economics, Medical/	9.256
17	Economics, Pharmaceutical/	3.110
18	exp Economics, Hospital/	25.760
19	exp "Fees and Charges"/	31.413
20	exp Budgets/	14.153
21	budget*.ti,ab,kf.	36.723
22	(economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ti,kf.	286.521
23	(economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ab. /freq=2	389.969
24	(cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or outcomes)).ab,kf.	214.606
25	(value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf.	3.104
26	exp models, economic/	16.237
27	economic model*.ab,kf.	4.300

#	Búsqueda	Resultados
28	markov chains/	16.030
29	markov.ti,ab,kf.	29.670
30	monte carlo method/	32.436
31	monte carlo.ti,ab,kf.	61.209
32	exp Decision Theory/	13.444
33	(decision* adj2 (tree* or analy* or model*)):ti,ab,kf.	39.432
34	or/13-33	913.564
35	4 and 12 and 34	39

Embase

#	Búsqueda	Resultados
#1	'cytomegalovirus'/exp OR 'cytomegalovirus infection'/exp	82.994
#2	'cytomegalovirus':ab,ti OR cmv:ab,ti OR 'hsv 5':ab,ti OR 'herpesvirus' 5':ab,ti	83.295
#3	#1 OR #2	109.003
#4	'polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction system'/de OR 'pcr assay kit'/exp	1.247.990
#5	'polymerase chain reaction':ab,ti OR pcr:ab,ti OR 'PCRq':ab,ti OR 'real time pcr':ab,ti OR 'real time-pcr':ab,ti	1.046.485
#6	#4 OR #5	1.534.665
#7	'saliva'/de OR 'blood'/de	747.319
#8	saliva*:ab,ti OR blood:ab,ti	3.187.326
#9	#7 OR #8	3.566.888
#10	#6 AND #9	207.913
#11	#3 AND #10	5.255
#12	'economics'/de OR 'cost'/de OR 'health economics'/exp OR 'budget'/de	1.233.961
#13	budget:ti,ab,kw	34.486
#14	economic*:ti,ab,kw OR cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR costing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR pharmacoeconomic*:ti,ab,kw OR 'pharmaco economic':ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR financial:ti,ab,kw OR finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab,kw	1.560.744
#15	(cost* NEAR/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)):ab,kw	288.106
#16	(value NEAR/2 (money OR monetary)):ti,ab,kw	4.067
#17	'statistical model'/de OR 'economic model'/exp OR 'probability'/de OR 'monte carlo method'/de OR 'markov chain'/exp OR 'decision theory'/de OR 'decision tree'/de	38.6475
#18	markov:ti,ab,kw	37.810

#	Búsqueda	Resultados
#19	'monte carlo':ti,ab,kw	62.887
#20	(decision NEAR/2 (tree* OR analy* OR model*)):ti,ab,kw	50.845
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	2.728.958
#22	#11 AND #21	193
#23	#22 NOT ([conference abstract]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	104

Cochrane Library

ID	Search	Resultados
#1	[mh ^Cytomegalovirus]	446
#2	[mh "Cytomegalovirus Infections"]	943
#3	(cytomegalovirus:ti,ab,kw OR CMV:ti,ab,kw OR "HHV 5":ti,ab,kw OR (Herpesvir* NEXT "5"):ti,ab,kw)	3.282
#4	#1 OR #2 OR #3	3.282
#5	[mh "Polymerase Chain Reaction"]	2.976
#6	("polymerase chain reaction":ti,ab,kw OR PCR:ti,ab,kw OR PCRq:ti,ab,kw OR "real time pcr":ti,ab,kw OR "real time-pcr":ti,ab,kw)	20.721
#7	#5 OR #6	20.728
#8	[mh Saliva]	3.363
#9	[mh Blood]	24.907
#10	(saliva*:ti,ab,kw OR blood:ti,ab,kw)	443.563
#11	#8 OR #9 OR #10	450.949
#12	#7 AND #11	7.735
#13	#4 and #12	216
#14	[mh ^Economics]	84
#15	[mh "Costs and Cost Analysis"]	14.655
#16	[mh ^"Economics, Nursing"]	13
#17	[mh ^"Economics, Medical"]	32
#18	[mh ^"Economics, Pharmaceutical"]	121
#19	[mh "Economics, Hospital"]	823
#20	[mh "Fees and Charges"]	322
#21	[mh Budgets]	56
#22	economic*:ti,ab,kw OR cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR costing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR pharmacoeconomic*:ti,ab,kw OR pharmaco-economic*:ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR financial:ti,ab,kw OR finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab,kw	115.613

ID	Search	Resultados
#23	(cost*:ab,kw NEAR/2 (effective*:ab,kw OR utilit*:ab,kw OR benefit*:ab,kw OR minimi*:ab,kw OR analy*:ti,ab,kw OR outcome:ab,kw OR outcomes:ab,kw))	41.244
#24	(value:ti,ab,kw NEAR/2 (money:ti,ab,kw OR monetary:ti,ab,kw))	377
#25	[mh "models, economic"]	571
#26	(economic NEXT model*:ti,kw	129
#27	[mh ^"markov chains"]	493
#28	markov:ti,ab,kw	1.883
#29	[mh ^"monte carlo method"]	384
#30	monte carlo:ti,ab,kw	1.147
#31	[mh "Decision Theory"]	341
#32	(decision*:ti,ab,kw NEAR/2 (tree*:ti,ab,kw OR analy*:ti,ab,kw OR model*:ti,ab,kw))	3.311
#33	(OR #14-#32)	118.599
#34	#13 and #33	17

Web of Science

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(cytomegalovirus OR CMV OR "HHV 5" OR "Herpesvir* 5")	65.551
2	TS=("polymerase chain reaction" OR PCR OR PCRq OR "real time pcr" OR "real time-pcr")	855.348
3	TS=(saliva* OR blood)	2.382.816
4	#3 AND #2 AND #1	2.935
5	TS=(budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monetary value*" OR "economic model*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")	3.166.677
6	#5 AND #4	95

Epistemonikos

(title:((cytomegalovirus OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND (“polymerase chain reaction” OR PCR OR PCRq OR “real time pcr” OR “real time-pcr”) AND (saliva* OR blood) AND (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR “pharmaco-economic*” OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR “value for money” OR “monetary value*” OR “economic model*” OR markov OR “monte carlo” OR “decision tree*” OR “decision analy*” OR “decision model*”)))

OR abstract:((cytomegalovirus OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND (“polymerase chain reaction” OR PCR OR PCRq OR “real time pcr” OR “real time-pcr”) AND (saliva* OR blood) AND (budget* OR economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR “pharmacoeconomic*” OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR “value for money” OR “monetary value*” OR “economic model*” OR markov OR “monte carlo” OR “decision tree*” OR “decision analy*” OR “decision model*”))))

INAHTA Database

#	Búsqueda	Resultados
1	"Cytomegalovirus Infections"[mhe]	12
2	(cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvir* 5")][Title] OR (cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus* 5")][abs]	14
5	1 OR 2	18
6	"Polymerase Chain Reaction"[mhe]	51
7	("polymerase chain reaction" or PCR or "PCRq" or "real time pcr" or "real time-pcr") [Title] OR ("polymerase chain reaction" or PCR or "PCRq" or "real time pcr" or "real time-pcr")][abs]	111
8	6 OR 7	123
9	5 AND 8	13

d) Tratamiento antiviral en asintomáticos para la infección por CMVc en RN

Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions

#	Búsqueda	Resultados
1	Cytomegalovirus/	23.248
2	exp Cytomegalovirus Infections/	28.564
3	(cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvir* 5").ab,kf,ti.	56.826
4	1 or 2 or 3	62.798
5	exp infant, newborn/ or Intensive Care, Neonatal/	678.054
6	(babe or babes or baby* or babies or gestational age? or infant? or infantile or infancy or low birth weight or low birthweight or neonat* or neo-nat* or newborn* or new born? or newly born or premature or pre-mature or pre-matures or prematures or prematurity or pre-maturity or preterm or preterms or pre term? or preemie or preemies or premies or premie or VLBW or VLBWI or VLBW-I or VLBWs or LBW or LBWI or LBWs or ELBW or ELBWI or ELBWs or NICU or NICUs).ti,ab,kw,kf.	1.057.729
7	5 or 6	1.338.637

#	Búsqueda	Resultados
8	Antiviral Agents/	100.681
9	exp Ganciclovir/	6.636
10	"antiviral*".ab,ti.	119.163
11	"antiviral*".ab,kf,ti.	122.826
12	(gancyclovir or BW-759 or RS-21592 or BIOLF-62 or cytovene or valcyt* or valganciclovir).ab,kf,ti.	1.794
13	or/8-12	177.919
14	4 and 7 and 13	914
15	(systematic review or meta-analysis).pt.	325.798
16	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	365.981
17	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	336.193
18	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	16.233
19	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	40.196
20	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	42.193
21	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	11.306
22	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	36.665
23	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	12.474
24	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	15.184
25	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	486.126
26	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	356.100
27	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	21.690
28	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	18.051
29	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	11.421
30	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	4.438
31	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	300
32	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	179
33	umbrella review*.ti,ab,kf.	1.653
34	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	14
35	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	18
36	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	12
37	or/15-36	708.718

#	Búsqueda	Resultados
38	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	697.145
39	Randomized Controlled Trial/	601.605
40	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	168.523
41	Controlled Clinical Trial/	95.429
42	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	174.235
43	Randomized Controlled Trials as Topic/	164.620
44	Randomization/	107.033
45	Random Allocation/	107.033
46	Double-Blind Method/	176.418
47	Double-Blind Studies/	176.418
48	Single-Blind Method/	32.997
49	Single-Blind Studies/	32.997
50	Placebos/	35.933
51	Control Groups/	2.047
52	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	1.847.965
53	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	270.349
54	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	1.692
55	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	1.252.365
56	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	55.901
57	allocated.ti,ab,hw.	85.701
58	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	45.884
59	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	12.562
60	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	618
61	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	7.940
62	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	12.776
63	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	35.760
64	or/38-63	2.648.363
65	exp animals/	26.702.782
66	exp animal experimentation/	10.374
67	exp models animal/	643.697
68	exp animal experiment/	10.374
69	nonhuman/	0

#	Búsqueda	Resultados
70	exp vertebrate/	2.5952.159
71	or/65-70	2.6704.760
72	exp humans/	2.1538.336
73	71 not 72	5.166.424
74	64 not 73	2.280.323
75	Epidemiologic Methods/	31.619
76	exp Epidemiologic Studies/	3.187.860
77	Observational Studies as Topic/	9.105
78	Clinical Studies as Topic/	805
79	single-case studies as topic/	99
80	(Observational Study or Validation Studies or Clinical Study).pt.	153.186
81	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	229.285
82	cohort*.ti,ab,kf.	889.669
83	(prospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	545.196
84	((follow up or followup) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	173.350
85	((longitudinal or longterm or (long adj term)) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data)).ti,ab,kf.	355.208
86	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data or review)).ti,ab,kf.	704.590
87	((case adj control) or (case adj comparison) or (case adj controlled)).ti,ab,kf.	162.762
88	(case-referent adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	638
89	(population adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	239.114
90	(descriptive adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	113.309
91	((multidimensional or (multi adj dimensional)) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	5.088
92	(cross adj sectional adj7 (study or studies or design or research or analysis or analyses or survey or findings)).ti,ab,kf.	453.345
93	((natural adj experiment) or (natural adj experiments)).ti,ab,kf.	3.434
94	(quasi adj (experiment or experiments or experimental)).ti,ab,kf.	21.198
95	((non experiment or nonexperiment or non experimental or nonexperimental) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	1.754
96	(prevalence adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	50.908
97	case series.ti,ab,kf.	106.522
98	case reports.pt.	2.363.966
99	(case adj3 (report or reports or study or studies or histories)).ti,ab,kf.	1.001.625
100	organizational case studies/	12.632
101	or/75-100	6.930.911

#	Búsqueda	Resultados
102	14 and 37	20
103	14 and 74	89
104	14 and 101	393
105	102 or 103 or 104	443

Embase

#	Query	Resultados
1	'#cytomegalovirus'/exp OR '#cytomegalovirus infection'/exp	82.994
2	'#cytomegalovirus':ab,ti OR cmv:ab,ti OR '#hhv 5':ab,ti OR '#herpesvir' 5':ab,ti	83.839
3	#1 OR #2	109.003
4	'#newborn'/exp OR '#newborn intensive care'/de	691.090
5	babe:ti,ab,kw OR babes:ti,ab,kw OR baby*:ti,ab,kw OR babies:ti,ab,kw OR 'gestational age\$:ti,ab,kw OR infant\$:ti,ab,kw OR infantile:ti,ab,kw OR infancy:ti,ab,kw OR '#low birth weight':ti,ab,kw OR '#low birthweight':ti,ab,kw OR neonat*:ti,ab,kw OR '#neo nat*':ti,ab,kw OR newborn*:ti,ab,kw OR '#new born\$:ti,ab,kw OR '#newly born':ti,ab,kw OR premature:ti,ab,kw OR '#pre mature':ti,ab,kw OR '#pre matures':ti,ab,kw OR prematures:ti,ab,kw OR prematurity:ti,ab,kw OR '#pre maturity':ti,ab,kw OR preterm:ti,ab,kw OR preterms:ti,ab,kw OR '#pre term\$:ti,ab,kw OR premie:ti,ab,kw OR premies:ti,ab,kw OR premies:ti,ab,kw OR premie:ti,ab,kw OR vlbw:ti,ab,kw OR vlbwi:ti,ab,kw OR '#vlbw i':ti,ab,kw OR vlbws:ti,ab,kw OR lbw:ti,ab,kw OR lbwi:ti,ab,kw OR lbws:ti,ab,kw OR elbw:ti,ab,kw OR elbwi:ti,ab,kw OR elbws:ti,ab,kw OR nicu:ti,ab,kw OR nicus:ti,ab,kw	1.335.298
6	#4 OR #5	1.599.954
7	'#antivirus agent'/de OR '#ganciclovir'/de OR '#valganciclovir'/de	127.834
8	antiviral*:ti,ab,kw	175.644
9	gancyclovir:ti,ab,kw OR '#bw 759':ti,ab,kw OR '#rs 21592':ti,ab,kw OR '#biolf 62':ti,ab,kw OR cytovene:ti,ab,kw OR valcyt*:ti,ab,kw OR valganciclovir:ti,ab,kw	3.880
10	#7 OR #8 OR #9	242.689
11	#3 AND #6 AND #10	1.826
12	'#systematic review'/de OR '#systematic review (topic)/exp OR '#meta analysis'/exp OR '#meta analysis (topic)/exp OR '#biomedical technology assessment'/exp	548.356
13	((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw)	341.133
14	((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw)	16.544
15	((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*)):ti,ab,kw)	49.813
16	'data syntheses*:ti,ab,kw OR 'data extraction*:ti,ab,kw OR 'data abstraction*:ti,ab,kw	44.177
17	handsearch*:ti,ab,kw OR 'hand search*:ti,ab,kw	12.883
18	'mantel haenszel':ti,ab,kw OR peto:ti,ab,kw OR 'der simonian':ti,ab,kw OR dersimonian:ti,ab,kw OR 'fixed effect*:ti,ab,kw OR 'latin square*:ti,ab,kw	43.515

#	Query	Resultados
19	'met analy*':ti,ab,kw OR metanaly*':ti,ab,kw OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw	18.277
20	'meta regression*':ti,ab,kw OR metaregression*':ti,ab,kw	15.771
21	'meta analy*' OR metaanaly* OR 'systematic review*' OR 'biomedical technology assessment*' OR 'bio-medical technology assessment'	664.008
22	medline:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti	405.468
23	cochrane:jt OR ((health NEAR/2 'technology assessment'):jt) OR 'evidence report':jt	29.352
24	(comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw	23.992
25	'outcomes research':ti,ab,kw OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw	15.362
26	((indirect OR 'indirect treatment' OR 'mixed treatment' OR bayesian) NEAR/3 comparison*):ti,ab,kw	6.926
27	(multi* NEAR/3 treatment NEAR/3 comparison*):ti,ab,kw	422
28	(mixed NEAR/3 treatment NEAR/3 ('meta analy*' OR metaanaly*)):ti,ab,kw	233
29	'umbrella review*':ti,ab,kw	1.131
30	(multi* NEAR/2 paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw	28
31	(multiparamet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw	41
32	('multi paramet*' NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw	23
33	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	1.009.863
34	'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)/de OR 'randomized controlled trial (topic)/exp OR 'randomization'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'control group'/de OR 'crossover procedure'/de	1.563.554
35	random*':ti,ab,kw OR sham:ti,ab,kw OR placebo*':ti,ab,kw	2.045.806
36	((singl* OR doubl*) NEXT/1 (blind* OR dumm* OR mask*)):ti,ab,kw	268.181
37	((tripl* OR trebl*) NEXT/1 (blind* OR dumm* OR mask*)):ti,ab,kw	1.822
38	(control* NEAR/3 (study OR studies OR trial* OR group*)):ti,ab,kw	1.613.278
39	nonrandom*':ti,ab,kw OR 'non random*':ti,ab,kw OR 'quasi random*':ti,ab,kw OR quasirandom*':ti,ab,kw	65.257
40	((clinical OR phase OR crossover OR 'cross over' OR multicent* OR 'multi cent*' OR equivalence OR superiority OR 'non inferiority' OR noninferiority OR quasixperimental OR 'quasi experimental') NEAR/3 (study OR studies OR trial*)):ti,ab,kw	1.481.586
41	(('open label' OR 'open-label') NEAR/5 (study OR studies OR trial*)):ti,ab,kw	79.074
42	'pragmatic study':ti,ab,kw OR 'pragmatic studies':ti,ab,kw	786
43	((pragmatic OR practical) NEAR/3 trial*):ti,ab,kw	7.061
44	trial:ti,kw	40.8378
45	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	437.2952
46	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/de OR 'vertebrate'/exp	3.275.8427

#	Query	Resultados
47	'human'/exp OR 'human experiment'/exp	2.5178.409
48	#46 NOT #47	7.581.327
49	#45 NOT #48	4.092.176
50	'observational study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'longitudinal study'/exp OR 'follow up'/de OR 'retrospective study'/de OR 'case control study'/exp OR 'cross-sectional study'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'prospective study'/de	4.563.511
51	((observational OR 'case referent' OR population OR descriptive OR 'non experiment' OR nonexperiment OR 'non experimental' OR nonexperimental OR prevalence) NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ti,ab,kw	832.500
52	cohort:ti,ab,kw	1.202.570
53	((('follow up' OR followup) NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ti,ab,kw	253.668
54	((longitudinal OR longterm OR 'long term') NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data)):ti,ab,kw	458.426
55	(retrospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data OR review)):ti,ab,kw	1.035.995
56	'case control':ti,ab,kw OR 'case comparison':ti,ab,kw OR 'case controlled':ti,ab,kw	199.260
57	(descriptive NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ti,ab,kw	150.941
58	((multidimensional OR 'multi dimensional') NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ti,ab,kw	5.365
59	('cross sectional' NEAR/7 (study OR studies OR design OR research OR analysis OR analyses OR survey OR findings)):ti,ab,kw	514.467
#60	'natural experiment':ti,ab,kw OR 'natural experiments':ti,ab,kw	3.168
#61	(quasi NEXT/1 (experiment OR experiments OR experimental)):ti,ab,kw	22.688
#62	'case series':ti,ab,kw	134.555
#63	'case study'/exp OR 'case report'/de	2.931.954
#64	(case NEAR/3 (report OR reports OR study OR studies OR histories)):ti,ab,kw	1.198.371
#65	#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	9.282.702
#66	#11 AND #33	44
#67	#11 AND #49	252
#68	#11 AND #65	979
#69	#66 OR #67 OR #68	1.126
#70	#69 NOT ((conference abstract)/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	896

Cochrane Library

#	Búsqueda	Resultados
#1	[mh ^Cytomegalovirus]	446

#	Búsqueda	Resultados
#2	[mh "Cytomegalovirus Infections"]	943
#3	(cytomegalovirus:ti,ab,kw OR CMV:ti,ab,kw OR "HHV 5":ti,ab,kw OR (Herpesvir* NEXT "5"):ti,ab,kw)	3.282
#4	#1 OR #2 OR #3	3.282
#5	[mh "infant, newborn"] OR [mh ^"Intensive Care, Neonatal"]	20.785
#6	(babe:ti,ab OR babes:ti,ab OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR ("gestational" NEXT age?):ti,ab OR infant?:ti,ab OR infantile:ti,ab OR infancy:ti,ab OR "low birth weight":ti,ab OR "low birthweight":ti,ab OR neonat*:ti,ab OR neo-nat*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR ("new" NEXT born?):ti,ab OR "newly born":ti,ab OR premature:ti,ab OR pre-mature:ti,ab OR pre-matures:ti,ab OR prematures:ti,ab OR prematurity:ti,ab OR pre-maturity:ti,ab OR preterm:ti,ab OR preterms:ti,ab OR ("pre" NEXT term?):ti,ab OR preemie:ti,ab OR preemies:ti,ab OR premies:ti,ab OR premie:ti,ab OR VLBW:ti,ab OR VLBWl:ti,ab OR VLBW-l:ti,ab OR VLBWs:ti,ab OR LBW:ti,ab OR LBWl:ti,ab OR LBWs:ti,ab OR ELBW:ti,ab OR ELBWl:ti,ab OR ELBWs:ti,ab OR NICU:ti,ab OR NICUs:ti,ab)	83.477
#7	#5 OR #6	87.168
#8	[mh ^"Antiviral Agents"]	4.995
#9	[mh Ganciclovir]	453
#10	antiviral*:ti,ab,kw	11.468
#11	(ganciclovir:ti,ab,kw OR BW-759:ti,ab,kw OR RS-21592:ti,ab,kw OR BOLF-62:ti,ab,kw OR cytovene:ti,ab,kw OR valcyt*:ti,ab,kw OR valganciclovir:ti,ab,kw)	435
#12	(OR #8-#11)	11.820
#13	#4 and #7 and #12	68

Web of Science

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(cytomegalovirus OR CMV OR "HHV 5" OR "Herpesvir* 5")	65.783
2	TS=(babe OR babes OR baby* OR babies OR "gestational age\$" OR infant\$ OR infantile OR infancy OR "low birth weight" OR "low birthweight" OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR "new born\$" OR "newly born" OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR "pre term\$" OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWl OR VLBW-l OR VLBWs OR LBW OR LBWl OR LBWs OR ELBW OR ELBWl OR ELBWs OR NICU OR NICUs)	1.111.409
3	TS=(ganciclovir or BW-759 or RS-21592 or BOLF-62 or cytovene or valcyt* or valganciclovir)	2.524
4	#3 AND #2 AND #1	236

#	Búsqueda	Resultados
5	(TS=((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)) OR (methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*))) OR ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)) OR (research NEAR/3 (integrati* OR overview*))) OR ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)) OR (collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)) OR (pool* NEAR/3 analy*)) OR ("data syntheses" OR "data extraction*" OR "data abstraction*") OR (handsearch* OR "hand search*") OR ("mantel haenszel" OR peto OR "der simonian" OR dersimonian OR "fixed effect*" OR "latin square*") OR ("met analy*" OR metanaly* OR "technology assessment*" OR HTA OR HTAs OR "technology overview*" OR "technology appraisal*") OR ("meta regression*" OR metaregression*) OR (meta-analy* OR metaanaly* OR "systematic review*" OR "biomedical technology assessment*" OR "bio-medical technology assessment*") OR (medline OR cochrane OR pubmed OR medlars OR embase OR cinahl) OR (comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)) OR ("outcomes research" OR "relative effectiveness") OR ((indirect OR "indirect treatment" OR mixed-treatment OR bayesian) NEAR/3 comparison*) OR (multi* NEAR/3 treatment NEAR/3 comparison*) OR (mixed NEAR/3 treatment NEAR/3 (meta-analy* OR metaanaly*)) OR ("umbrella review*") OR (multi* NEAR/2 paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis) OR (multiparamet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis) OR (multi-paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis))) OR SO=((cochrane OR (health NEAR/2 "technology assessment") OR "evidence report"))	1.016.892
6	((TS=(((random* OR sham OR placebo* OR ((singl* OR doubl*) NEAR/1 (blind* OR dumm* OR mask*)) OR TITLE-ABS-KEY ((tripl* OR trebl*) NEAR/1 (blind* OR dumm* OR mask*)) OR (control* NEAR/3 (study OR studies OR trial* OR group*)) OR (clinical NEAR/3 (study OR studies OR trial*)) OR Nonrandom* OR "non random*" OR non-random* OR quasi-random* OR quasirandom* OR (phase NEAR/3 (study OR studies OR trial*)) OR ((crossover OR cross-over) NEAR/3 (study OR studies OR trial*)) OR ((multicent* OR multi-cent*) NEAR/3 (study OR studies OR trial*)) OR ((("open label" OR open-label) NEAR/5 (study OR studies OR trial*)) ((equivalence OR superiority OR non-inferiority OR noninferiority) NEAR/3 (study OR studies OR trial*)) OR "pragmatic study" OR "pragmatic studies" OR ((pragmatic OR practical) NEAR/3 trial*) OR ((quasiexperimental OR quasi-experimental) NEAR/3 (study OR studies OR trial*)) OR allocated)) OR TI=(trial)) OR KP=(trial)	4.464.513
7	TS=((observational NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses) OR (cohort*) OR (prospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR ((("follow up" OR followup) NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR ((longitudinal OR longterm OR (long NEAR/1 term) NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data)) OR (retrospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data OR review)) OR ((case NEAR/1 control) OR (case NEAR/1 comparison) OR (case NEAR/1 controlled)) OR (case-referent NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (population NEAR/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)) OR (descriptive NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR ((multidimensional OR (multi NEAR/1 dimensional) NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (cross NEAR/1 sectional NEAR/7 (study OR studies OR design OR research OR analysis OR analyses OR survey OR findings)) OR ((natural NEAR/1 experiment) OR (natural NEAR/1 experiments)) OR (quasi NEAR/1 (experiment OR experiments OR experimental)) OR ((("non experiment" OR nonexperiment OR "non experimental" OR nonexperimental) NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (prevalence NEAR/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)) OR ("case series") OR (case NEAR/3 (report OR reports OR study OR studies OR histories)))	4.887.060
8	#4 AND #5	12
9	#4 AND #6	49
10	#4 AND #7	84
11	#8 OR #9 OR #10	121

Epistemonikos

(title:(cytomegalovirus OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND (babe OR babes OR baby* OR babies OR “gestational age*” OR infant* “low birth weight” OR “low birthweight” OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR “new born*” OR “newly born” OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR “pre term*” OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWI OR VLBW-I OR VLBWs OR LBW OR LBWI OR LBWs OR ELBW OR ELBWI OR ELBWs OR NICU OR NICUs) AND (gancyclovir OR BW-759 OR RS-21592 OR BOLF-62 OR cytovene OR valcyt* OR valganciclovir)) OR abstract:(cytomegalovirus OR CMV OR “HHV 5” OR “Herpesvirus 5” OR “Herpesviruses 5”) AND (babe OR babes OR baby* OR babies OR “gestational age*” OR infant* “low birth weight” OR “low birthweight” OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR “new born*” OR “newly born” OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR “pre term*” OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWI OR VLBW-I OR VLBWs OR LBW OR LBWI OR LBWs OR ELBW OR ELBWI OR ELBWs OR NICU OR NICUs) AND (gancyclovir OR BW-759 OR RS-21592 OR BOLF-62 OR cytovene OR valcyt* OR valganciclovir)))

INAHTA Database

#	Búsqueda	Resultados
1	"Cytomegalovirus"[mh]	13
2	"Cytomegalovirus Infections"[mhe]	12
3	(cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus" 5"))[Title] OR (cytomegalovirus or CMV or "HHV 5" or "Herpesvirus" 5"))[abs]	14
4	1 OR 2 OR 3	18
5	"Infant Newborn"[mhe]	382
6	"Intensive Care Units Neonatal"[mh]	7
7	(babe OR babes OR baby* OR babies OR "gestational age*" OR infant* "low birth weight" OR "low birthweight" OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR "new born*" OR "newly born" OR premature OR pre-mature OR pre-matures OR prematures OR prematurity OR pre-maturity OR preterm OR preterms OR "pre term*" OR preemie OR preemies OR premies OR premie OR VLBW OR VLBWI OR VLBW-I OR VLBWs OR LBW OR LBWI OR LBWs OR ELBW OR ELBWI OR ELBWs OR NICU OR NICUs)[Title]	303
8	5 OR 6 OR 7	499
9	"Antiviral Agents"[mh]	181
10	"Ganciclovir"[mhe]	2

#	Búsqueda	Resultados
11	(ganciclovir or BW-759 or RS-21592 or BOLF-62 or cytovene or valcyt* or valganciclovir)[Title] AND (ganciclovir or BW-759 or RS-21592 or BOLF-62 or cytovene or valcyt* or valganciclovir)[abs]	2
12	9 OR 10 OR 11	181
13	4 AND 8 AND 12	13

XIV.2 Listado de estudios excluidos a texto completo

XIV.2.1 Rendimiento de la PCRq en saliva o sangre de talón en el cribado neonatal del CMVc

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Barbi 2000	Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection	Comparador
Barbi 1996	Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots	Año
Barkai 2014	Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - Report of clinical experience	Desenlace
Bélec 2011	Real-time PCR-based testing of saliva for cytomegalovirus at birth	Comparador
Binda 2004	Modification of CMV DNA detection from dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection	Población
Blazquez-Gamero 2020	Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study)	Comparador
Boppa 2010	Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborn for congenital cytomegalovirus infection	Comparador
Boppa 2010	Dried Blood Spot Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays to Screen Newborn for Congenital Cytomegalovirus Infection	Comparador
Cardoso 2015	The use of saliva as a practical and feasible alternative to urine in large-scale screening for congenital cytomegalovirus infection increases inclusion and detection rates	Intervención
Choudhary 2015	Comparison of conventional, immunological and molecular techniques for the diagnosis of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in neonates and infants	Población
DelVallePenella 2023	Utility of Dried Blood Spots for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus within the First 21 Days of Life in a Single Center	Población
Distéfano 2004	Human cytomegalovirus: detection of congenital and perinatal infection in Argentina	Comparador
Distefano 2008	[Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in newborn dried blood spots on Guthrie cards. A promissory technique]	Población
Dunn 2023	Multicenter Evaluation of the DiaSorin Molecular Simplex Congenital CMV Direct PCR Test on Neonatal Saliva and Urine Specimens	Comparador

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Eventov-Friedman 2019	Saliva Real-Time Polymerase Chain Reaction for Targeted Screening of Congenital Cytomegalovirus Infection	Población
Exler 2019	Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth	Población
Fernandes 2021	Saliva pools for screening of human cytomegalovirus using real-time PCR	Intervención
Gunkel 2014	Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV infections in preterm infants	Población
Günlemez 2023	Congenital Cytomegalovirus Infection Screening in NewboRN From Saliva Samples by Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis	Población
Huang 2021	Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in newboRN in a highly seroprevalent population: a mother-child cohort study	Población
Izquierdo 2023	Optimizing congenital cytomegalovirus detection by pool testing in saliva by a rapid molecular test	Intervención
Leruez-Ville 2011	Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newboRN using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots	Población
Leruez-Ville 2009	[Retrospective diagnosis of congenital CMV infection in DBS from Guthrie cards: French experience]	Idioma
Letamendia-Richard 2022	Universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection: feasibility and relevance in a French type-III maternity cohort	Población
Mukhopadhyay 2022	Breast Milk and Saliva for Postnatal Cytomegalovirus Screening among Very Low Birth Weight Infants	Población
Nagel 2020	Characterization of a universal screening approach for congenital CMV infection based on a highly-sensitive, quantitative, multiplex real-time PCR assay	Población
NizXavier 2015	Cytomegalovirus Identification in Blood and Urine of NewboRN by Nested Polymerase Chain Reaction	Población
Pinillos-Pisón 2009	Congenital Infection by Cytomegalovirus. A Review of our 18 Years' Experience Of Diagnoses	Diseño
Pinninti 2015	Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection	Comparador
Ross 2014	Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens	Comparador
Schleiss 2023	Comparison of Overall Sensitivity and Specificity across Different Newborn Screening Algorithms for Congenital Cytomegalovirus	Intervención
Shlonsky 2021	Pooled saliva CMV DNA detection: A viable laboratory technique for universal CMV screening of healthy newboRN	Comparador
Soetens 2008	Evaluation of different cytomegalovirus (CMV) DNA PCR protocols for analysis of dried blood spots from consecutive cases of neonates with congenital CMV infections	Comparador
Ssentongo 2021	Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening A Systematic Review and Meta-analysis	Desenlace
Vercauteren 2020	Prospective multicenter comparison of urine culture with PCR on dried blood spots using 2 different extraction and PCR methods in neonates suspected for congenital cytomegalovirus infection	Población

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Viswanathan 2019	Direct Saliva Real-time Polymerase Chain Reaction Assay Shows Low Birth Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection in Urban Western India	Desenlace
Vives-Oñós 2019	Is Polymerase Chain Reaction in Neonatal Dried Blood Spots Reliable for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection?	Población
Vives-Oñós 2014	Can we rule out a congenital cytomegalovirus infection when the result of polymerase chain reaction in dried blood spots is negative?	Población
Wang 2015	Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis	Comparador
Wunderlich 2023	The Use of Saliva Samples to Test for Congenital Cytomegalovirus Infection in NewboRN: Examination of False-Positive Samples Associated with Donor Milk Use	Comparador
Yamagishi 2006	CMV DNA detection in dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection in Japan	Desenlace
Yamamoto 2006	Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection?	Intervención
Yamamoto 2001	Usefulness of blood and urine samples collected on filter paper in detecting cytomegalovirus by the polymerase chain reaction technique	Intervención
Zeytinoglu 2019	Investigation of Congenital CMV Infection with the Presence of CMV DNA in Saliva Samples of New Born Babies	Idioma
Zheng 2022	Diagnostic test accuracy of PCR by saliva specimen for cytomegalovirus infection in newborn: A protocol for systematic review and meta-analysis	Comparador
UK National Screening Committee 2017	Newborn screening for cytomegalovirus. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC)	Comparador
Waters 2014	Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: Implications for screening and diagnosis	Intervención

XIV.2.2 Eficiencia de la PCR en el cribado neonatal del CMVc

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Binda 2004	Modification of CMV DNA detection from dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection	Diseño
Paradiž 2012	Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Slovenia: a study on 2,841 newboRN	Diseño

XIV.2.3 Tratamiento antiviral en asintomáticos para la infección por CMVc en RN

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Alsiwat 2020	The effect of antiviral therapy for congenital cytomegalovirus (Cmv) on children hearing loss	Población
Annelies 2021	Results of a multicenter registry for congenital cytomegalovirus infection in Flanders, Belgium: From prenatal diagnosis over neonatal management to therapy	Población
Çiftdoğan 2011	Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection	Diseño
Colonna 2020	Long-Term Clinical, Audiological, Visual, Neurocognitive and Behavioral Outcome in Children With Symptomatic and Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Treated With Valganciclovir	Diseño
DeCuyper 2022	The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review	Población
Dorfman 2020	Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study	Diseño
Euctr 2013	Efficacy of antiviral treatment of congenital cytomegalovirus in a non-randomized trial with historical control group	Diseño
Gunkel 2017	International opinions and national surveillance suggest insufficient consensus regarding the recognition and management practices of infants with congenital cytomegalovirus infections	Diseño
Gwee 2014	Question 2: which infants with congenital cytomegalovirus infection benefit from antiviral therapy?	Diseño
Hu 2010	Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in newborn infants: A meta analysis	Idioma
Kim 2023	The Multifaceted Clinical Characteristics of Congenital Cytomegalovirus Infection: From Pregnancy to Long-Term Outcomes	Población
Leung 2022	Changes in Valganciclovir Use Among Infants with Congenital Cytomegalovirus Diagnosis in the United States, 2009-2015 and 2016-2019	Diseño
Morioka 2022	Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged 0-2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan	Población
Nct 2017	Randomized controlled trial of valganciclovir for asymptomatic cytomegalovirus infected hearing impaired infants	En marcha
Rohren 2023	Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing Loss in Children: Identification Following Universal Newborn Hearing Screening, Effect of Antiviral Treatment, and Long-Term Hearing Outcomes	Diseño
Schulzke 2006	Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection	Diseño
Seneviratne 2022	Cytomegalovirus infection in a single-centre Australian neonatal cohort	Población
Suganuma 2021	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection	Diseño
Venturini 2023	Hearing Outcome and Virologic Characteristics of Children With Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Antiviral Therapy: A Retrospective Cohort Study	Diseño
Yang 2022	Comparative Effects of Valganciclovir and Ganciclovir on the Congenital Cytomegalovirus Infection and Hearing Loss: A Randomized Controlled Trial	Población

XIV.2.4 Programa de cribado neonatal sistemático de la infección por CMVc

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Aldé 2023	Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents knowledge	Desenlace
Andronaco 2020	Congenital Cytomegalovirus and Hearing Loss	Diseño
Aoki 2023	The cost-effectiveness of maternal and neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in Japan	Desenlace
Barbi 1998	Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region	Desenlace
Barbi 1998	Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. NEOCMV Group	Duplicado
Barkai 2014	Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience	Comparador
Cannon 2014	Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit?	Diseño
Chasqueira 2023	Pooling Saliva Sample as an Effective Strategy for the Systematic CMV Screening of NewboRN-A Multicentric Prospective Study	Intervención
Chiareghin 2022	Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection - From Infant to Maternal Infection: A Prospective Multicenter Study	Intervención
Coleman 2017	Preventing Congenital Cytomegalovirus Infection	Diseño
deVries 2012	Extraction of DNA from dried blood in the diagnosis of congenital CMV infection	Diseño
Diener 2017	Outcomes From a Hearing-Targeted Cytomegalovirus Screening Program	Intervención
Fahimzad 2013	Screening of Congenital CMV Infection in Saliva of Neonates by PCR: Report of a Pilot Screening Study in Iran	Intervención
Fletcher 2018	The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review	Desenlace
Gantt 2023	Newborn cytomegalovirus screening: is this the new standard?	Diseño
Gievers 2020	Ethical and Public Health Implications of Targeted Screening for Congenital Cytomegalovirus	Población
Günlemez 2023	Congenital Cytomegalovirus Infection Screening in NewboRN From Saliva Samples by Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis	Desenlace
GutiérrezPosso 2023	Importance of congenital cytomegalovirus in the neonatal hearing screening program	Intervención
Hilditch 2018	Does screening for congenital cytomegalovirus at birth improve longer term hearing outcomes?	Diseño
Javid 2016	Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection in Iran	Diseño
Jenks 2021	Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management	Diseño

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Kettler 2023	American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in NewboRN	Diseño
Lorenzoni 2014	Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants	Intervención
Lu 2018	Concurrent Hearing, Genetic, and Cytomegalovirus Screening in NewboRN, Taiwan	Intervención
Melamed 2020	Targeted and universal screen in term and preterm infants for congenital CMV infection	Desenlace
Noorbakhsh 2020	Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in Tehran, Iran, using Guthrie cards	Desenlace
Palma 2021	What happens when the newborn hearing screening program is integrated with congenital Cytomegalovirus infection screening? Preliminary results in a tertiary hospital	Intervención
Palma 2019	Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital	Diseño
Paul 2007	Neonatal Screening Programme for Increasing Early Postnatal Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in the West Poland Province	Desenlace
Peckham 2001	Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection	Diseño
Pesch 2022	An Ethical Analysis of Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening	Intervención
Pinillos-Pisón 2009	Congenital Infection by Cytomegalovirus. A Review of our 18 Years' Experience of Diagnoses	Intervención
Puhakka 2019	The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland	Diseño
Puhakka 2022	Hearing outcome in congenitally CMV infected children in Finland - Results from follow-up after three years age	Intervención
Rahav 2007	Congenital cytomegalovirus infection--a question of screening	Diseño
Ross 2015	Urine collection method for the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection	Intervención
Schleiss 2023	Comparison of Overall Sensitivity and Specificity across Different Newborn Screening Algorithms for Congenital Cytomegalovirus	Desenlace
Schlesinger 2003	Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection	Intervención
Ssentongo 2021	Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis	Intervención
Starr 1968	Screening of Newborn Infants for Cytomegalovirus Infection	Intervención
Viswanathan 2019	Direct Saliva Real-time Polymerase Chain Reaction Assay Shows Low Birth Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection in Urban Western India	Intervención
Waters 2014	Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: Implications for screening and diagnosis	Desenlace

Autor, año	Título	Motivo de exclusión
Webb 2022	Feasibility and acceptability of targeted salivary cytomegalovirus screening through universal newborn hearing screening	Intervención
Weber 2022	Knowledge of Congenital CMV, Risk Behaviours for CMV Acquisition, and Acceptance of an Educational Infographic Among Postpartum Women: A Pilot Study	Población
Williams 2014	Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss	Intervención
Yamada 2020	A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection	Comparador
Yamaguchi 2017	Screening for seemingly healthy newborn with congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine: an observational study	Comparador
Zeytinoglu 2019	Investigation of Congenital CMV Infection with the Presence of CMV DNA in Saliva Samples of New Born Babies	Idioma
UK National Screening Committee 2017	Newborn screening for cytomegalovirus. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC)	Diseño
Dreher 2014	Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection	Intervención

XIV.3 Tablas de extracción de los estudios incluidos

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Dollard 2021	<p>Objetivos:</p> <p>Evaluar la sensibilidad de la prueba PCRq de sangre seca en la detección de infección de CMV, tomando como referencia la PCRq de saliva y luego la PCRq de orina.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>El estudio se realizó en 5 unidades de neonatología: 3 del Fairview Health System: University of Minnesota, Masonic Childrens Hospital, Fairview Ridges Hospital, y Fairview Southdale Hospital y 2 del Allina Health System: Abbott Northwestern Hospital y United Hospital.</p> <p>Además, se realizó en 3 unidades de cuidado intensivo del Fairview Health System. Este estudio se realizó entre abril de 2016 hasta junio de 2019.</p>	<p>Población:</p> <p>Se incluyen a todos los RN de los centros mencionados en el rango temporal descrito, cuyos progenitores han consentido su participación.</p> <p>Prueba a estudio:</p> <p>A los RN se les tomó una muestra de saliva antes de que los dieran de alta como RN, o dentro de las 2 semanas posteriores al nacimiento. Las muestras de saliva fueron analizadas dentro de la semana posterior a su recolección. Las gotas de sangre seca se recolectaron entre las 24 y 48 horas de edad como parte del examen de detección de RN de rutina a través del Programa de Detección de RN del Departamento de Salud de Minnesota. Las pruebas positivas de ambas pruebas fueron comunicadas para recomendar una prueba de orina dentro de las tres semanas posteriores al nacimiento. Las muestras de saliva se recolectaron individualmente con aplicadores de punta de poliéster (Puritan). Los hisopos rotaron durante 5 segundos entre las mejillas y mandíbula de los RN, se colocaron en tubos y se transportaron para que se secaran al aire durante 1 hora a temperatura ambiente. También se recogieron gotas de sangre seca en tarjetas como parte del cribado neonatal rutinario. Se perforaron tres trozos de 3 mm por cada pocillo, en placas de 96 utilizando el perforador automatizado Panthera (PerkinElmer). De cada tarjeta de muestra de sangre seca se prepararon 2 juegos de 3 punzones para transportarlos a los laboratorios de la University of Minnesota (UMN) y el US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En los laboratorios, los hisopos de saliva se eluyeron con agua destilada estéril, pero luego se cambió a la hidratación del hisopo seco en 300 µl de QuantaBio Extracta incubado a 95 °C durante 30 minutos. El eluido se utilizó directamente para la PCRq o se almacenó a -80 °C hasta el momento de la prueba. Para la PCR, se utilizaron 5 µl de eluido en un volumen de reacción de 25 µl. La cuantificación de la PCRq del CMV para la saliva y la sangre seca en ambos laboratorios utilizó el estándar internacional. La prueba de PCRq del ADN de la sangre seca se realizó por triplicado. Una muestra de sangre seca se consideró positiva para CMV si al menos 2 de 3 veces fueron positivas, o al menos 3 de 6 para las muestras analizadas dos veces. Las cargas virales se expresaron en unidades internacionales por mililitro de sangre.</p>	<p>Número de participantes:</p> <p>Los participantes fueron los RN en los centros durante el tiempo especificado. De los 17.822 nacidos, consintieron participar 12.554, es decir, un 70 %. Las madres de los RN tenían en su mayoría (42,6 %) entre 30-34 años (5.353), seguido de igual o mayor de 35 con un 25,8 % (3.234) y entre 25-29 con un 22,2 % (2.786). Además, eran principalmente de raza blanca (75,5 % = 9.480), seguidas de raza negra con un 10,1 % (1.274) y raza asiática con un 7,4 % (925). Los RN eran en su mayoría el primer hijo nacido con un 42,6 % (5.316), seguido del segundo con un 32 % (3.998) o el tercero o mayor con un 18,2 % (2.273). Se recolectaron muestras de saliva de 11.968 (95,3 %) RN durante los primeros 3 días de vida y de los 586 (4,7 %) restantes, durante las 3 primeras semanas de vida.</p>	<p>Rendimiento:</p> <p>En 56/12.554 RN se confirmó el diagnóstico (4,5 por 1000 [IC del 95 %, 3,3-5,7]). Los resultados combinados de sangre seca y saliva tuvieron una sensibilidad del 85,7 % (48 de 56; IC del 95 %, 74,3 % al 92,6 %). Una especificidad del 100 % (IC del 95 %, 100 % al 100 %), un valor predictivo positivo del 98 % (IC del 95 %, 89,3 % al 99,6 %) y valor predictivo negativo del 99,9 % (IC del 95 %, 99,9 % al 100,0 %). Los resultados de las gotas de sangre seca de Minnesota tuvieron una sensibilidad del 73,2 % (IC del 95 %, 60,4 % al 83,0 %), una especificidad del 100 % (100 % al 100 %), valor predictivo positivo del 100,0 % (IC del 95 %, 91,4 % al 100 %) y valor predictivo negativo del 99,9 % (IC del 95 %, 99,8 % al 99,9 %). Los resultados de las gotas de sangre seca de los otros centros tuvieron una sensibilidad del 76,8 % (IC del 95 %, 64,2 % al 85,9 %), una especificidad del 100,0 % (IC del 95 %, 100,0 % al 100,0 %), valor predictivo positivo del 97,7 % (IC del 95 %, 88,2 % al 99,6 %) y valor predictivo negativo del 99,9 % (IC del 95 %, 99,8 % al 99,9 %). Los resultados de saliva tuvieron una sensibilidad del 92,9 % (52 de 56; IC del 95 %, 83,0 % al 97,2 %), una especificidad del 99,9 % (IC del 95 %, 99,9 % al 100,0 %), valor predictivo positivo del 86,7 % (IC del 95 %, 75,8 % al 93,1 %) y valor predictivo negativo de 100,0 % (IC del 95 %, 99,9 % al 100,0 %).</p>	<p>Este estudio evidencia que la PCRq de sangre seca es una prueba con una sensibilidad relativamente alta (75 % en promedio) para detectar el CMV en RN. También se reconoce que la PCRq de sangre seca debe seguir bajo estudio, ya que es una prueba subóptima para la detección de CMV. La sensibilidad clínica de la PCRq de sangre seca, es decir, la capacidad de identificar RN con o con alto riesgo de contraer CMV aún no se ha determinado con exactitud en este estudio y puede tener una mayor sensibilidad. Sin embargo, sigue siendo una opción de bajo costo para detectar CMV en RN. La proporción de resultados positivos en saliva que resultaron falsos positivos fue del 13,3 %, que es similar a la informada en otros estudios. Los resultados de falsos positivos en saliva, probablemente estén relacionados con la colonización de la orofaringe neonatal con ADN de CMV procedente del calostro. Entre los 12.554 RN examinados, 8 resultados de saliva fueron falsos positivos, lo que corresponde a una tasa de falsos positivos del 0,06 %. La aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. de una prueba de CMV en saliva neonatal en el lugar de atención, destaca la importancia de aclarar aún más el papel de los resultados de falsos positivos de la prueba de CMV en saliva y subraya el requisito de confirmación en orina para el diagnóstico de CMV.</p>

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Dollard 2021		<p>Prueba de comparación:</p> <p>La prueba de referencia fue la PCRq de saliva. La prueba de orina solo se realizó para confirmar los resultados positivos de sangre seca o saliva.</p> <p>Resultados analizados:</p> <p>Las variables resultado fueron la incidencia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.</p>	<p>Criterios prueba diagnóstica positiva:</p> <p>Los resultados positivos eran aquellos con PCRq de saliva o sangre seca positivos confirmadas con PCRq de orina. Para evaluar el rendimiento de la prueba, solo se incluyeron a RN con CMV positivos de saliva o sangre seca y se asumió que aquellos con pruebas negativas de saliva y sangre seca eran verdaderos negativos. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa del ADN se realizó por triplicado con 10 µl de eluato. Una DBS se consideró positiva para CMV si al menos 2 de 3 réplicas fueron positivas o al menos 3 de 6 para las muestras analizadas dos veces. Las cargas virales se expresaron en unidades internacionales por milímetro de sangre. Para calcular las unidades internacionales por milímetro de sangre para DBS, los volúmenes de sangre se extrapolaron a partir del diámetro de los punzones de DBS según las pautas establecidas. La sensibilidad del ensayo fue de 5 copias o menos de la reacción CMV/PCRq.</p> <p>Criterios prueba de comparación positiva:</p> <p>Aquellos resultados que no se consideraron positivos se consideraron negativos. El estudio no aporta mayor detalle.</p>		

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones
Lackner 2009	<p>Diseño:</p> <p>Ensayo clínico aleatorizado con grupos paralelos.</p> <p>Objetivos:</p> <p>Estimar el impacto de la terapia temprana con ganciclovir en el desarrollo de la pérdida auditiva neurosensorial, en niños asintomáticos con CMV congénito durante un periodo de seguimiento de 4 a 10 años.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>Graz Medical University de Austria. Niños nacidos entre enero de 1993 y diciembre de 2000.</p>	<p>Población:</p> <p>Niños asintomáticos con CMV congénito seguidos durante un periodo de seguimiento de 4 a 10 años (1993 a 2000).</p> <p>Intervención:</p> <p>Aplicación intravenosa de ganciclovir dentro de los primeros 10 días de vida, con una dosis fue de 10 mg por cada kilo de peso durante los primeros 21 días.</p> <p>Comparación:</p> <p>Sin tratamiento.</p> <p>Resultados analizados:</p> <p>- Nivel de audición del menor detectado mediante microscopía de oído, pruebas de impedancia del oído medio y audiometría de observación del comportamiento hasta la edad de cuatro años. La audiometría de tonos puros se utilizó para niños mayores de 4 años- Pérdida auditiva neurosensorial definida como la disminución de la audición neurosensorial en menos 10 decibelios (dBHL) en frecuencias bajas, es decir entre 125 a 1.000 hercios (Hz), medias (1.000 a 4.000 Hz), o altas (4.000 a 16.000 Hz). Se calificó como leve (25 a 40 dBHL), moderado (41 a 65 dBHL), grave (66 a 96 dBHL) o profunda (mayor de 96 dBHL). — Habla y desarrollo general de los niños.</p> <p>Tiempo de seguimiento:</p> <p>Durante 4 a 10 años.</p>	<p>N° participantes/grupo:</p> <p>23 niños asintomáticos con CMV congénito seguidos durante un periodo de seguimiento de 4 a 10 años (nacidos entre 1993 a 2000). Los 23 niños fueron asignados al azar para recibir terapia con ganciclovir, constituyendo el grupo intervención con 12 participantes. Los 11 restantes no recibieron ninguna terapia y constituyeron grupo control. Todos los participantes (tanto del grupo control como intervención) tuvieron una audición normal durante el primer año. 2 pacientes del grupo intervención se perdieron en el seguimiento y 3 del grupo control. La media de edad de seguimiento fue de 7,4 años en el grupo intervención y 8 años en el grupo control. En el grupo intervención hubo más mujeres que hombres (7/12) y en el grupo control más hombres (6/11).</p> <p>Intervención grupo experimental:</p> <p>Aplicación intravenosa de ganciclovir dentro de los primeros 10 días de vida, con una dosis fue de 10 mg por cada kilo de peso durante los primeros 21 días. Si se detectó algún signo de toxicidad (como leucopenia o diarrea), la dosis se redujo a 5 mg por cada kilo de peso. La terapia se suspendió si los efectos secundarios no desaparecieron.</p> <p>Intervención grupo control:</p> <p>No recibieron el tratamiento.</p> <p>Método enmascaramiento:</p> <p>Sin información</p> <p>Pérdidas postaleatorización:</p> <p>5/23 (21,7 %) de niños se perdieron durante el periodo de seguimiento (4 a 10 años).</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos:</p> <p>Los niños fueron seguidos durante una media de 7,1 años. (desviación estándar de 2,2; rango entre 3,2 y 10,3). En el grupo intervención la duración media del seguimiento fue 6,4 años (desviación estándar de 2,5; rango entre 3,2 y 10,3) y la mediana la duración fue de 5,9 años. Sin embargo, en el grupo control la duración media del seguimiento fue de 8,0 años (desviación estándar de 1,6; rango entre 4,6 y 9,8) y la duración media fue de 8,2 años. Si bien, hubo una diferencia en el tiempo medio de seguimiento entre los grupos, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Respecto de la pérdida auditiva neurosensorial, se registraron 2/18 casos con pérdida auditiva. En concreto, hipoacusia bilateral, leve en las frecuencias altas y otro caso con pérdida auditiva unilateral (oído izquierdo) en nivel moderado a grave en todas las frecuencias. Ninguno de estos dos casos había sido tratado con ganciclovir cuando eran neonatos. Ninguno de los niños del grupo control mostró signos de pérdida auditiva. No obstante, esta diferencia entre grupo intervención y control no fue estadísticamente significativa (prueba de Fisher=0,18). Respecto del habla y el desarrollo general fueron normales en todos los niños del estudio durante el seguimiento.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>Durante el tratamiento con ganciclovir, la neutropenia moderada ocurrió en 2/12 (16,6 %) casos de los niños en el grupo intervención. Después de reducir la dosis, tal como explicitaba el protocolo, la tasa de leucocitos se normalizó en unos pocos días.</p>	<p>En RN asintomáticos con infección congénita por CMV, el deterioro de la audición en la primera infancia podría prevenirse mediante la administración temprana (dentro de la primera semana de vida) intravenosa de ganciclovir. El uso de dosis bajas de ganciclovir minimiza los efectos secundarios específicos y parece ser tan eficaz como las dosis altas. Sin embargo, se necesitan más estudios que incluyan un mayor número de niños para fundamentar nuestros resultados.</p>

XIV.4 Tablas para la evaluación de la calidad de los estudios

Tabla A. 18. Valoración de la calidad con el instrumento QUADAS – 2 de los estudios sobre rendimiento de la PCRq realizada con muestras de saliva o DBS para el cribado de CMVc

Estudios	Riesgo de sesgo														Preocupación sobre aplicabilidad		
	Selección de pacientes				Prueba índice			Prueba de referencia			Flujo y tiempos				Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
	1. ¿Muestra consecutiva/aleatoria?	2. ¿Se evitó diseño de casos y controles?	3. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Valoración global del dominio	1. ¿Interpretación prueba índice sin conocer resultados referencia?	2. ¿Se especificó el umbral?	Valoración global del dominio	1. ¿La prueba de referencia valora la condición diana?	2. ¿Interpretación prueba de referencia sin conocer resultados prueba índice?	Valoración global del dominio	1. ¿Intervalo apropiado entre prueba índice y prueba de referencia?	2. ¿misma prueba de referencia a todos los individuos?	3. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Valoración global del dominio			
Dollard 2021	SI	SI	SI	BAJO	SI	SI	BAJO	SI	NO	ALTO	NO	NO	NO	ALTO	ALTO	BAJO	ALTO

Tabla A. 19. Valoración del riesgo de sesgo con el instrumento Rob2 de los estudios sobre eficacia y seguridad de los tratamientos antivirales

Ref or Label	Lackner 2009	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)
Experimental	Ganciclovir	Comparator	No tratamiento
Outcome	Pérdida auditiva neurosensorial	Results	
Domain	Signalling question		Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		PY
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI
	Risk of bias judgement		Some conceRN
Bias due to deviations from intended interventions	2.1.Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		PY
	2.2.Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NI
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		N
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		PN
	Risk of bias judgement		Some conceRN
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		N
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NI
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		PN
	Risk of bias judgement		Some conceRN

Domain	Signalling question	Response
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N
	Risk of bias judgement	Some conceRN
Overall bias	Risk of bias judgement	Some conceRN

Ref or Label	Lackner 2009	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)
Experimental	Ganciclovir	Comparator	No tratamiento
Outcome	Seguridad	Results	
Domain	Signalling question		Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		PY
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI
	Risk of bias judgement		Some conceRN

Domain	Signalling question	Response
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PY
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of the outcome	4.1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN
	4.2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N
	4.3. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY
	4.4. If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN
	4.5. If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias in selection of the reported result	5.1. Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI
	5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.3. ... multiple eligible analyses of the data?	N
	Risk of bias judgement	Some concern
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concern

XIV.5 Tablas de la evaluación económica

Tabla A. 20. Posibles salidas del árbol de decisión

Estrategia	Rama	RN en estado basal (N)
Cribado sistemático	R1	322.704
	R2a	0
	R2b	1.316
	R3a	0
	R3b	34
	R4	198
Cribado dirigido	R1	322.704
	R2a	1.307
	R2b	9
	R3a	129
	R3b	34
	R4	69
Detección clínica	R1	322.704
	R2a	1.349
	R2b	0
	R3a	149
	R3b	0
	R4	50

RN: recién nacido
CMVc: citomegalovirus congénito
UNHS: universal newborn hearing screening
PCR: Polymerase Chain Reaction en tiempo real

Tabla A. 21. Desglose costes anuales para HNS y AN

Coste	Valor actualizado	Fuente	Comentarios
HNS			
Consulta otorrinolaringología	129,19 €	e-salud (117)	4 visitas el primer año, 2 visitas anuales entre los años 2 y 5, 1 visita anual entre los años 6 y 18
Prueba auditiva	111,68 €	e-salud (117)	1 prueba
Resonancia magnética cerebral	419,80 €	e-salud (117)	1 tras detección
Implante coclear unilateral	37.915,88 €	e-salud (117)	

Tabla A. 21. Desglose costes anuales para HNS y AN (continuación)

Coste	Valor actualizado	Fuente	Comentarios
Implante coclear bilateral	71.168,11 €	e-salud (117)	
TAC cerebral	163,30 €	e-salud (117)	1 tras detección
Pruebas vestibulares	195,96 €	e-salud (117)	1 tras detección
AN*			
Resonancia magnética cerebral	419,80 €	e-salud (117)	
Consulta pediatría	57,61 €	e-salud (117)	
Rehabilitación	75,98 €	e-salud (117)	
Electroencefalograma	169,83 €	e-salud (117)	
Consulta neurología	195,5 €	e-salud (117)	
Neuropediatría	126,555 €	e-salud (117)	
Evaluación posdetección de CMVc			
Hemograma	5 €	e-salud (117)	
Función hepática	2 €	e-salud (117)	
Ecografía cerebral	83,67 €	e-salud (117)	
Consulta oftalmología	83,64 €	e-salud (117)	
PCR en orina	49,25 €	e-salud (117)	
Seguimiento aparición sintomatología debida a CMVc			
Consulta infectología	145,21 €	e-salud (117)	1 por año durante 5 años
Consulta otorrinolaringología	129,19 €	e-salud (117)	2 anuales los primeros 2 años. Una anual del año 3 al 5. Total: 7 visitas

* Ver detalles en la Tabla A.22.

Tabla A. 22. Desglose costes anuales según tipología de AN

Tipo de AN	Descripción	Coste anual (18 años)	Costes según probabilidad de la AN	Comentarios
Todos	Año 1: RM cerebral, neuropediatría (3 veces), rehabilitación (12).	60,26 €	60,26 €	Coste total dividido entre 18 años
Parálisis cerebral	4 visitas neurología al año, rehabilitación semanal	4.153,26 €	1.296,03 €	Según datos de Aoki (2022), 31 % de casos de parálisis cerebral. El cálculo anual se multiplica por 0,31

Tabla A. 22. Desglose costes anuales según tipología de AN (continuación)

Tipo de AN	Descripción	Coste anual (18 años)	Costes según probabilidad de la AN	Comentarios
Epilepsia	4 visitas neurología al año, 2 EEG al año	845,89 €	51,25 €	Según datos de Aoki (2022), 59 % de casos de autismo. El cálculo anual se multiplica por 0,59
Autismo	2 visitas pediatría al año durante 12 años. Rehabilitación 48 veces al año durante 3 años	228,77 €	228,77 €	Según datos de Aoki (2022), 6 % de casos de epilepsia. El cálculo anual se multiplica por 0,06

