

Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS Num. 2006/21

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



Ramos Goñi, JM.
Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem / autores, JM. Ramos Goñi ... [et al.]. – Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de Salud, D.L. 2009. – 68 p. ; il. (gráf., dib.) ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Consumo. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCO ; 2006/21)
Bibliografía

D.L.: TF 175/09
ISBN
NIPO : 477-08-010-5

1. ECM 2. Tándem masas 3. Cribado Neonatal
I. Canarias. Servicio Canario de Salud II. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Edita: Servicio Canario de la Salud, Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias.

Imprime: Litografía Gráficas Sabater

Internet: <http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/sescs/>
<http://aunets.isciii.es/>

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Canaria de Investigación y Salud “FUNCIS”

Para citar este informe:

Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/21.



Agradecimientos:

Los autores de este informe agradecen a la Doctora Flora Barroso responsable del programa de cribado neonatal de Canarias y a la Doctora María Rosario Duque de la Unidad de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (S/C de Tenerife) por sus contribuciones al diseño del modelo y a la estimación de parámetros.

Índice

Índice de Tablas, Figuras y Gráficas	9
Resumen	13
Abstract	15
I. Introducción	17
I.1. Errores congénitos de metabolismo (ECM).	17
I.2. Programas de cribado neonatal para los errores congénitos del metabolismo.	19
I.3. Papel de la Espectrometría de masas en tándem en el cribado de ECM.	22
II. Objetivo	23
III. Metodología	25
III.1. Definición del modelo	25
III.2. Métodos de estimación de los costes asociados	28
III.3. Métodos de estimación de efectividad	34
III.4. Métodos de estimación de las probabilidades de transición.	34
III.5. Descuentos	37
III.6. Análisis de sensibilidad de los modelos.	37
III.7. Métodos de implementación de los modelos y software utilizado.	40
IV. Resultados	41
IV.1. Representación gráfica del modelo utilizado y solución base	41
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad mediante las simulaciones de Monte Carlo	43
IV.3. Curva de aceptabilidad	46
IV.4. Beneficio neto y valor esperado de la información perfecta	48
V. Discusión	53
VI. Conclusiones	59

VII. Recomendaciones	61
VIII. Contribución de los autores:	63
Revisores externos	63
IX. Bibliografía	65

Índice de Tablas, Figuras y Gráficas

Tablas.-

Tabla 1.- Criterios que debe reunir una enfermedad para ser incluida en un programa de cribado	19
Tabla 2.- Parámetros y distribuciones de probabilidades utilizados en análisis de sensibilidad del modelo	36
Tabla 3.- Distribución de los nacimientos en España 2001-2006	37
Tabla 4.- Beneficio Neto Sanitario (BNS) según el tamaño poblacional en AVG. (Fijada la disponibilidad a pagar en 30.000 €/AVG)	47
Tabla 5.- Beneficio Neto Sanitario (BNS) según tamaño poblacional en €. (Fijada la disponibilidad a pagar en 30.000 €/AVG)	48

Figuras.-

Figura 1.- Estructura del modelo utilizado	24
Figura 2.- Estructura del modelo utilizado, con numeración de los nodos en los que se incurre en costes	26
Figura 3.- Representación gráfica del árbol de decisión	39

Gráficos.-

Gráfica 1.- Ratios coste-efectividad incrementales según el tamaño de la población neonatal de referencia	40
Gráfica 2.- Representación gráfica de los valores coste-efectividad incremental obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo para un población entre [400.000, 490.000] neonatos anuales	42
Gráfica 3.- Representación gráfica de los valores coste-efectividad incremental obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo para un población entre [80.000, 100.000] neonatos anuales	43

Gráfica 4.- Representación gráfica de los valores coste-efectividad incremental obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo para una población entre [4.000, 5.000] neonatos anuales	44
Gráfica 5.- Curva de aceptabilidad según disponibilidad a pagar para 400.000-490.000 neonatos por año	45
Gráfica 6.- Curva de aceptabilidad según disponibilidad a pagar, para 80.000-100.000 neonatos por año	45
Gráfica 7.- Curva de aceptabilidad según disponibilidad a pagar, para 4.000 - 5.000 neonatos por año	46
Gráfica 8.- Beneficio neto sanitario expresado en euros según tamaño poblacional	48
Gráfica 9.- Valor esperado de la información perfecta por paciente, según umbral de disponibilidad a pagar, para un tamaño poblacional de 400-490 mil neonatos anuales	49
Gráfica 10.- Valor esperado de la información perfecta por paciente, según umbral de disponibilidad a pagar, para un tamaño poblacional de 80-100 mil neonatos anuales	50
Gráfica 11.- Valor esperado de la información perfecta por paciente, según umbral de disponibilidad a pagar, para un tamaño poblacional de 4-5 mil neonatos anuales	50

Lista de abreviaturas:

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida Ganados
BNS	Beneficio Neto Sanitario
ECM	Errores congénitos del metabolismo
IC	Intervalo de confianza
MCAD	acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
MCADD	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
PKU	Fenilcetonuria
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
SNS	Sistema Nacional de Salud
VEIP	Valor Esperado de la Información Perfecta

Resumen

Introducción

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades metabólicas hereditarias de base bioquímica. Algunos de los ECM cumplen los criterios requeridos para ser incluidos en los programas de cribado neonatales mediante pruebas poco invasivas y poco costosas.

La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal podría constituir una alternativa efectiva y potencialmente coste-efectiva para el cribado de los ECM. Un informe reciente de AVALIA-T confirma la efectividad clínica de la implantación de la MS/MS para el cribado neonatal combinado de la fenilcetonuria (PKU) y el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD). La incidencia de la PKU en España es de unos 7,87 casos/100.000 neonatos. El MCADD es otro ECM de baja frecuencia que afecta al metabolismo β -oxidativo de los ácidos grasos. La incidencia en España es de 5-6 casos/100.000 neonatos.

Objetivo

El objetivo de este estudio es determinar la ratio coste-efectividad de la implantación de la MS/MS para el cribado combinado de la PKU y del MCADD en los programas de cribado neonatal de los ECM de las Comunidades Autónomas españolas.

Métodos

Se ha desarrollado un modelo de árbol de decisión compuesto por dos ramas principales. En una se representa un escenario en el cual se ha implantado la MS/MS para el cribado combinado de la PKU y MCADD, mientras que la otra rama representa un escenario sin MS/MS, por lo que el cribado no incluye el MCADD. La perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el horizonte temporal es el de toda la vida de los neonatos. Los parámetros del modelo se han obtenido de un programa de cribado neonatal implementado en España, de la literatura científica, y de recomendaciones de profesionales expertos en el seguimiento clínico de estas entidades. La medida de efectividad seleccionada en este estudio ha sido los años de vida ganados. La tasa de descuento aplicada fue del 3%. Se realizó un análisis de sensibilidad

estocástico y multivariante mediante el método de Monte Carlo, lo que ha permitido calcular las curvas de aceptabilidad, el beneficio neto sanitario y el valor esperado de la información perfecta.

Resultados

La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) media para un programa de cribado en España, con un único centro de cribado, es de 5.757 €/AVG, con un intervalo de confianza (IC) de 5.707 €/AVG a 5.808 €/AVG. En el caso de programas de cribado descentralizados en las comunidades autónomas con un número de nacimientos anuales de 90.000-100.000, la RCEI es de 5.936 €/AVG [5.866 €/AVG; 5.986 €/AVG]. Sin embargo para comunidades autónomas con un número de nacimientos de 5.000/año o inferior, el RCEI es de 30.554 €/AVG [30.236 €/AVG; 30.877 €/AVG]. Las probabilidades de acertar en la decisión de implantar la MS/MS, para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, en territorios con números de nacimientos próximos a los citados anteriormente, son 100%, 100% y 43,3% respectivamente.

Conclusiones

La implantación de la MS/MS para el cribado neonatal de los ECM ofrece una ratio de coste-efectividad favorable cuando se utiliza para detectar simultáneamente la PKU y el MCADD.

Cuando se disponga de evidencias de efectividad clínica para el cribado de otros ECM, su incorporación a los Programas de cribado con MS/MS contribuirá a mejorar la relación coste-efectividad.

La ratio de coste-efectividad se hace más favorable cuanto mayor es el volumen anual de muestras neonatales a procesar con la MS/MS, manteniéndose más o menos constante a partir de los 30-40 mil neonatos anuales.

Los resultados de este informe respaldan la implantación de esta tecnología para el cribado combinado de la PKU y el MCADD en las Comunidades Autónomas españolas en las que el número de nacidos vivos anuales, está por encima de 5.000.

Los programas de cribado neonatal basados en MS/MS en ámbitos territoriales con menos de 5 mil neonatos por año, no alcanzan ratios de coste-efectividad favorables.

Abstract

Background

Congenital errors of metabolism (ECM) are inherited basic biochemistry metabolic diseases. Some ECM meets the required criteria to be included in newborn screening programs by means of minimally invasive and low costly tests. The tandem mass spectrometry (MS/MS) introduction in neonatal screening is an effective and potentially cost-effective alternative for ECM screening. An Avalia-t recent report confirms the MS/MS effectiveness for phenylketonuria (PKU) and deficit acyl-CoA dehydrogenase medium chain (MCADD) screening. PKU is an ECM that originates from deficits of the liver enzyme phenylalanine hydroxylase. The incidence of the disease in Spain is about 7.87 cases/100.000 infants. MCADD is another low frequency ECM that affects the β -oxidative metabolism of fatty acids. The incidence in Spain is 5-6 cases/100.000 infants.

Objective

The objective of this study is to determine the cost-effectiveness ratio of the MS/MS introduction for PKU and MCADD screening, in ECM neonatal screening programs of Spanish Communities.

Methods

A decision tree model composed by two main branches was developed. One of these represents a scenario where MS/MS has been implanted for PKU and MCADD screening, while the another branch represents a scenario without MS/MS technology, so in this case, the screening program doesn't cover MCADD. The analysis was performed by the NHS perspective and the time horizon is the lifetime of infants. The parameters of the model were obtained from one Spanish newborn screening program, scientific literature, and recommendations from experts in the clinical monitoring of these pathologies. The selected effectiveness measure in this study has been years of life gained (LYG). The applied discount rate was 3%. We performed a stochastic and multivariate sensitivity analysis through Monte Carlo method, so acceptability curves, net health benefit and expected value of perfect information could be calculated.

Results

The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for screening program in Spain with a single screening centre is € 5,757 /LYG, with a confidence interval (CI) [€ 5,707 /LYG; € 5,808 /LYG]. In case of decentralized screening programs along Autonomous Communities, with a number of annual births around 90,000-100,000; the ICER is € 5,936 /LYG and CI is [€ 5,866 /LYG; € 5,986 /LYG]. However, for communities with a number of births around 5,000 /year or less, the ICER is € 30,554 /LYG and CI is [€ 30,236 /LYG; € 30,877 /LYG]. For a willingness to pay € 30,000 /LYG, the probabilities of right decision in each scenario listed above are 100%, 100% and 43.28% respectively.

Conclusions

The MS/MS introduction for neonatal ECM screening offers a favourable cost-effectiveness ratio when it is used to early detection of PKU and MCADD.

When you have evidence on MS/MS screening effectiveness for other ECM, the introduction of this ECM in MS/MS screening program will contribute to improve the cost-effectiveness ratio.

The cost-effectiveness ratio becomes more and more favourable when larger is the annual volume of neonatal samples to be processed with the MS/MS, remaining more or less constant for a number superior to 30-40 thousand infants per year.

The findings of this report support the introduction of this technology for ECM screening in the Spanish Autonomous Communities, when the number of alive newborns is superior to 5,000 per year.

Neonatal screening programs based on MS/MS, in territorial areas with less than 5 thousand infants per year, do not reach favourable cost-effectiveness ratios.

I. Introducción

I.1. Errores congénitos de metabolismo (ECM).

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades metabólicas hereditarias de base bioquímica que, a menudo, afectan al metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos grasos, carbohidratos, o de los ácidos orgánicos¹. En estas enfermedades, la falta de un diagnóstico y tratamiento precoz puede comprometer, gravemente, la vida y/o el desarrollo intelectual de las personas afectadas. Si bien la incidencia de cada uno de los trastornos metabólicos hereditarios es baja, su impacto global es notable desde la perspectiva de Salud Pública. Recientemente, la Comunidad Europea ha promovido políticas para reforzar las acciones frente a las enfermedades de baja frecuencia, que se trasladan con dificultad hacia los estados miembros.

A pesar de que son numerosos los tipos de ECM¹ que pueden afectar a la población, en este informe de evaluación económica sólo nos vamos a centrar en dos de ellos, la fenilcetonuria (PKU) y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD). Estos dos ECM han sido previamente identificados en un informe de evaluación de tecnologías realizado por Avalia-t, como los dos ECM sobre los que existen pruebas suficientes de efectividad para ser incorporados a un programa de cribado neonatal mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS)¹.

Fenilcetonuria (PKU)

La PKU es un error congénito del metabolismo de baja frecuencia, que se origina a partir del déficit de la enzima hepática fenilalanina-hidroxilasa, por lo que el aminoácido fenilalanina no puede transformarse en el aminoácido tirosina que, entre otras funciones, cumple un papel esencial en el desarrollo del sistema nervioso central. Esta es una enfermedad hereditaria que se transmite con carácter autosómico recesivo.

La incidencia de la enfermedad varía dependiendo del área geográfica, y se sitúa en España en 7,87 casos/100.000 recién nacidos, muy próxima a las cifras referidas por otros países de raza predominantemente caucásica, como el Reino Unido¹ o Canadá².

La enzima fenilalanina-hidroxilasa, es necesaria para descomponer el aminoácido esencial fenilalanina, que se encuentra en alimentos que contienen proteínas. Sin la enzima, los niveles de fenilalanina, y de otras sustancias estrechamente relacionadas, se acumulan, provocando lesiones irreversibles en el desarrollo del sistema nervioso central.

La fenilcetonuria se puede detectar fácilmente con un simple examen de sangre. Prácticamente todos los países desarrollados disponen, desde hace aproximadamente 40-50 años, de programas de detección precoz de esta enfermedad para todos los recién nacidos. La detección precoz de la fenilcetonuria se lleva a cabo, generalmente, a partir de una muestra de sangre obtenida por punción en el talón poco después del nacimiento. Si la prueba de detección inicial es positiva, se requieren exámenes posteriores de sangre y orina para confirmar el diagnóstico. Una vez identificados y confirmados los casos de fenilcetonuria, se dispone de un tratamiento efectivo que logra evitar las consecuencias de mayor gravedad. Este tratamiento se basa en una dieta extremadamente baja en fenilalanina, complementada farmacológicamente, en ocasiones, con BH4. En aquellos casos en los que este trastorno no recibe tratamiento precoz y mantenido, se desarrolla un retraso mental severo. El trastorno de hiperactividad y déficit de atención parece ser el problema más común que se observa en quienes no siguen estrictamente una dieta muy baja en fenilalanina.

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) es otro error congénito del metabolismo de baja frecuencia que afecta al metabolismo β -oxidativo mitocondrial de los ácidos grasos. La incidencia comunicada en España a partir de la información ofrecida por el Programa de Cribado de la comunidad de Galicia es de 5-6 recién nacidos por cada 100.000 nacidos vivos¹; próxima a la incidencia en otros países desarrollados de 4 a 9,9 recién nacidos por cada 100.000 nacidos vivos¹. Este trastorno se transmite según un patrón de herencia autosómico recesivo.

La deficiencia de esta enzima limita una de las primeras etapas en la β -oxidación de los ácidos grasos (endógenos y exógenos), impidiéndose la utilización de este tipo de moléculas como fuente de energía. Esto implica que los niños que padecen de MCADD deben de obtener la energía necesaria para las funciones vitales, exclusivamente a partir de la glucosa.

Los pacientes con MCADD pueden llevar a cabo una vida normal, siempre y cuando el déficit enzimático sea identificado precozmente y se instaure y se cumpla el tratamiento adecuado.

El MCADD se manifiesta generalmente entre el segundo mes y el segundo año de vida, aunque se han descrito casos más precoces, con manifestaciones en los primeros días postnatales; y otros casos de aparición tardía en edades adultas³. La presentación clínica es a menudo provocada por el padecimiento de otras circunstancias o enfermedades que den lugar a ayunos prolongados. En circunstancias normales, en situaciones de ayuno prolongado se produciría el agotamiento de las reservas de glucosa y se debería activar la lipólisis, como fuente energética auxiliar. Esta vía auxiliar de provisión energética está impedida en los pacientes afectados de MCADD, dando lugar a síntomas y signos de gravedad creciente que conducen al coma hipoglucémico y al fallo cardiorrespiratorio o de muerte súbita no explicada³.

La gestión terapéutica de este ECM descansa sobre la evitación de los períodos de ayuno, en particular durante los períodos de elevado estrés metabólico; la realización de dietas bajas en ácidos grasos de cadena media o larga y suplementos adecuados cuando proceda¹.

I.2. Programas de cribado neonatal para los errores congénitos del metabolismo.

De forma genérica, los programas de cribado son una herramienta fundamental para la prevención secundaria o detección presintomática de afecciones específicas. Se ejecutan mediante pruebas poco invasivas y poco costosas, que requieren la aceptación (consentimiento y participación) por parte de la sociedad para que puedan ser aplicadas a toda la población y, consecuentemente, alcanzar la máxima efectividad posible.

En el caso particular de las actividades de cribado neonatal, el objeto del cribado ha estado centrado en la detección precoz de errores endocrino-metabólicos en los recién nacidos. Estos programas no tienen finalidad o capacidad diagnóstica sino de detección; por lo que los pacientes que presenten un resultado positivo deberán someterse, posteriormente, a otras pruebas diagnósticas que confirmen la presencia del problema de salud y su magnitud.

Para planificar los programas de cribado neonatal, las autoridades sanitarias han de disponer de información científica suficiente para

poder dar respuesta a las siguientes dos preguntas: ¿cuáles son los errores congénitos del metabolismo que deberían ser incluidos en los programas de detección precoz? y ¿cuál es la tecnología sanitaria con una mejor relación de coste-efectividad para llevar a cabo el programa de cribado? Independientemente del carácter centralizado o no de la realización de este tipo de programas, la mayoría de los países utilizan criterios de planificación comunes para el diseño y ejecución de los programas de cribado de los ECM. En España, el carácter descentralizado de la planificación y gestión sanitaria, por un lado, y, por otro lado, la ausencia de consenso nacional sobre los criterios que deberían regir el diseño y ejecución de este tipo de programas, han configurado una oferta de servicios de cribado de ECM heterogénea entre las diferentes Comunidades Autónomas, que no siempre se justifican en base a las necesidades de la población. Tampoco existe consenso a este respecto en la Unión Europea y, precisamente, una de las recomendaciones de la Comisión Europea es la de cooperar internacionalmente para poder disponer de mejores datos sobre los que basar las recomendaciones explícitas sobre el cribado ampliado de los ECM^{4,5}.

El diseño de un programa de cribado debe tener en cuenta la adecuada planificación de cada una de las etapas, desde la identificación de la población en situación de riesgo hasta el diagnóstico y posterior tratamiento y monitorización de la enfermedad. Antes de decidir la implantación de un programa de cribado en la población general, habrá que evaluar su eficacia, su factibilidad y coste-efectividad. Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población a la que se dirige sea superior a los daños que pudiera ocasionar⁶, ya que hay que tener en cuenta que la mayoría de las personas que acuden al mismo están sanas y sólo una ínfima proporción de ellas obtendrá un beneficio, mientras que otras podrían sufrir las consecuencias de un diagnóstico equivocado⁷. De ahí que en los programas de cribado deba existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que los posibles daños⁸.

Los criterios clásicos, utilizados hasta el año 2002, para seleccionar los problemas de salud a incluir en un programa de cribado fueron desarrollados por Wilson y Jungner en 1968⁹. Estos principios fueron revisados y ampliados en el año 2003, por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido¹⁰. La decisión sobre qué ECM incluir en un programa de cribado neonatal y el tipo de tecnología a utilizar, debería estar guiada, de la misma forma, en cada una de las CC.AA. españolas,

y modulada en base a la incidencia territorial de cada tipo de trastorno, pero finalmente basada en la cuidadosa consideración de los criterios expuestos en la tabla 1.

Tabla 1.- Criterios que debe reunir una enfermedad para ser incluida en un programa de cribado ⁽¹⁰⁾.	
La enfermedad a cribar	<ul style="list-style-type: none"> • Deberá ser un problema importante de salud. • La epidemiología y la historia natural de la enfermedad deben ser suficientemente conocidas, incluyendo desde su periodo de latencia hasta que ésta se declara, y debe existir un factor de riesgo detectable, un marcador de la enfermedad y un periodo de latencia o un estadio sintomático precoz. • Dentro de lo posible, todas las intervenciones coste-efectivas de prevención primaria deberían haberse implementado. • Si, como resultado del cribado, se identifica a los portadores de una mutación, la evolución de estos pacientes deberá ser conocida, incluyendo las implicaciones psicológicas.
La prueba o test	<ul style="list-style-type: none"> • Deberá existir una prueba que sea simple, segura, precisa y validada. • La distribución de los valores de la prueba o test en la población diana deberán ser conocidos, debiendo estar establecido un nivel o punto de corte apropiado. • La prueba deberá ser aceptable para la población. • Deberá existir una política consensuada sobre el procedimiento diagnóstico de los individuos con un resultado positivo y sobre las opciones disponibles para éstos.
El tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Deberá existir un tratamiento o intervención efectiva para los pacientes identificados mediante la detección precoz, con evidencia de que el tratamiento prematuro conlleve mejores resultados que su aplicación posterior. • Deberá establecerse una política consensuada, basada en el conocimiento científico, sobre el tratamiento apropiado y a qué individuos debe ofertarse. • El programa de cribado deberá tener la infraestructura necesaria para llevar a cabo el diagnóstico definitivo y el tratamiento de la enfermedad.
El programa de cribado	<ul style="list-style-type: none"> • Deberá existir suficiente evidencia de la eficacia del programa de cribado en la reducción de la mortalidad o la morbilidad, procedente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de alta calidad. • Deberá existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales como para la población general. • El beneficio del programa de cribado deberá tener más peso que los daños físicos y psíquicos causados por la prueba, los procedimientos diagnósticos o el tratamiento. • El coste del programa de cribado deberá estar económicamente equilibrado en relación con el gasto total del Sistema de Salud. • Deberá existir un protocolo para dirigir y supervisar el programa de cribado con unos criterios que aseguren la calidad del mismo. • El personal y las instalaciones adecuadas para la realización de la prueba de cribado, el diagnóstico y el tratamiento deberán estar disponibles antes de la puesta en marcha del programa de cribado. • Deberán considerarse todas las opciones de manejo de la enfermedad (ej: mejoras en el tratamiento, provisión de otros servicios) para asegurar que no serán introducidas más intervenciones coste-efectivas y que el programa no se salga del presupuesto. • Todos los participantes potenciales deberán tener disponible la información relativa a las consecuencias del cribado, la investigación y el tratamiento, de forma que le ayude a la hora de firmar el consentimiento informado. • Deberá preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, de reducción de los intervalos de cribado y de incremento de la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general.

I.3. Papel de la Espectrometría de masas en tándem en el cribado de ECM.

El cribado para las enfermedades metabólicas hereditarias en los recién nacidos comenzó a principios de los años 60 del pasado siglo. En España se empezó en la década de los 80 mediante técnicas cromatográficas y a partir de la década de los 90 hasta la actualidad se están ejecutando mediante técnicas fluorimétricas. La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal ha mejorado la sensibilidad y especificidad de la detección de los perfiles metabólicos utilizando un único procedimiento a partir de una misma muestra de pequeño volumen.

El espectrómetro de masas está constituido por cuatro estructuras principales: una fuente de ionización, un analizador, un detector de electrones y un sistema informático acoplado al detector. La técnica se basa en la utilización de dos espectrómetros de masa conectados en serie mediante una cámara (célula de colisión) que rompe las moléculas en sus estructuras constituyentes. La utilización del MS/MS para el cribado neonatal de los ECM se basa principalmente en el análisis de dos clases de metabolitos, los aminoácidos y las acil-carnitinas, que tras la fragmentación producen iones “hijos” característicos. El principio del método utilizado es similar para todos los laboratorios que han desarrollado esta técnica, aunque cada uno ha introducido posteriormente variaciones y protocolos particulares². Mediante la MS/MS, en la misma muestra de sangre seca que se utiliza para detectar la PKU con método fluorimétrico, se puede detectar la PKU y el MCADD, conjuntamente con el citado grupo de trastornos del metabolismo intermediario¹; y requiriendo poco tiempo de análisis^{11,12}.

De esta manera, hoy en día es posible detectar un elevado número de ECM, lo que teóricamente permitiría la ampliación de los programas de cribado neonatal a una lista de entre 30-50 de estas patologías¹³. No obstante, para muchos de los ECM, la evidencia del beneficio de la detección y el tratamiento precoz es todavía escasa o inexistente¹⁴. Además, la detección de algunas patologías como por ejemplo la Acidosis láctica congénita o la Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG), conlleva un riesgo incrementado tanto para los resultados falsos positivos como para los posibles errores de interpretación de las formas leves de la enfermedad.

II. Objetivo

El objetivo de este informe es determinar la ratio coste-efectividad de la implantación de la tecnología de espectrometría de masas en tándem para la detección precoz combinada de la fenilcetonuria y de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, en los programas de cribado neonatal que se llevan a cabo en las Comunidades Autónomas españolas.

Este informe, de evaluación económica, complementa al informe titulado: “Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en Tándem. Revisión sistemática.” Realizado por Avalia-t con numeración: N° 2006/07, en el marco del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. En este informe realizado por Avalia-t se identificó a la fenilcetonuria (PKU) y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), como los dos ECM sobre los que existen pruebas suficientes de efectividad para ser incorporados a un programa de cribado neonatal mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS)¹.

III. Metodología

III.1. Definición del modelo

El modelo de evaluación económica que se desarrolla en este informe tiene por objeto informar para la toma de decisiones sobre la posible incorporación de la MS/MS para mejorar la eficiencia de los programas de cribado de los ECM en los programas de cribado de las Comunidades Autónomas españolas. Este informe complementa la revisión sistemática de la literatura recientemente efectuada por Avalia-t¹ sobre el estado actual del conocimiento científico de la efectividad clínica de la detección de los diferentes errores congénitos del metabolismo susceptibles de ser incorporados a los programas de cribado neonatal, mediante la implantación de la MS/MS. Siguiendo las recomendaciones de esta revisión sistemática¹ hemos incluido, únicamente, la PKU y el MCADD, para desarrollar el modelo de árbol de decisión sobre el que se llevará a cabo la evaluación económica. Además de disponer de esta revisión sistemática sobre la efectividad de la MS/MS para el cribado de los ECM, se ha realizado una búsqueda en el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) utilizando como palabras clave: “neonatal”, “screening”, “cost-efectiveness”. Con el fin de detectar otros trabajos con metodología similar al presente.

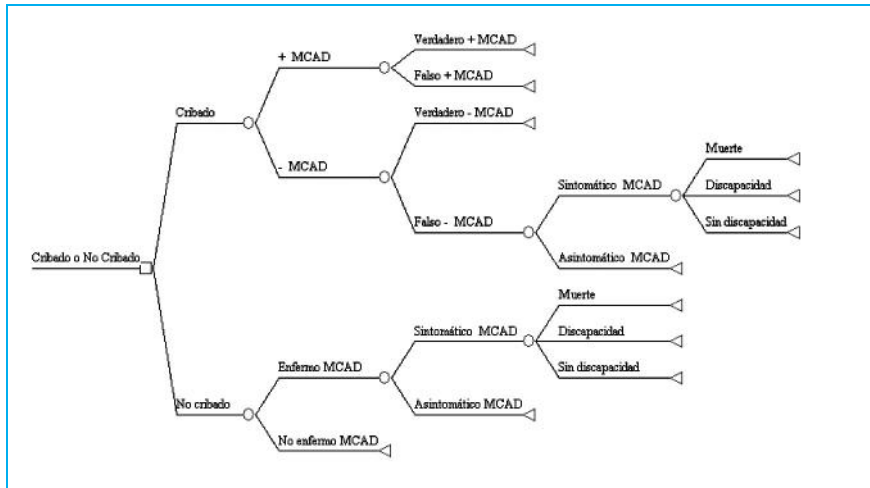
El modelo a desarrollar se sitúa en un escenario que corresponde al del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, independientemente de que la responsabilidad de la gestión sanitaria esté descentralizada hacia las 17 Comunidades Autónomas. Por esta razón, la población de estudio corresponde a un valor medio estimado anual, para el período 2001-2006, de la población neonatal de España, corregido por un factor de crecimiento obtenido a partir de la tendencia de crecimiento observada durante el mismo periodo, aunque posteriormente también se abordan escenarios con diferentes tamaños poblacionales. Además la perspectiva utilizada en el análisis es la del SNS.

En el caso particular del cribado de la PKU, esta actividad es desarrollada, desde hace aproximadamente tres décadas en todo el territorio español, por parte de las diferentes Comunidades Autónomas, usando diferentes procedimientos (cromatografía, fluorimetría), actualmente se realiza mediante procedimientos bioquímicos de fluorimetría.

El modelo de evaluación económica a desarrollar propone evaluar los resultados de la sustitución de la fluorimetría (tecnología actual de

cribado para la PKU en uno de los laboratorios de referencia para este trabajo), por la MS/MS, incluyendo, además del cribado de la PKU, la nueva incorporación al cribado del MCADD; frente a la posibilidad de no implantar la MS/MS y mantener el actual programa de cribado. Para ello se construye un árbol de decisión en el que existen dos ramas principales, tal y como se puede ver en la figura 1.

Figura 1.- Estructura del modelo utilizado



La rama principal superior es la que modeliza el programa de cribado, en el cual se supone que se ha implantado la MS/MS para llevar a cabo el cribado de la PKU y el MCADD. En el modelo únicamente se tienen en cuenta los casos detectados del MCADD ya que la PKU ya se criba actualmente, y tal como se expone en el apartado de costes, sólo se considerarán los costes incrementales de sustituir una tecnología por otra. Debido a esto, los costes relacionados con el personal que usa la tecnología, y otros similares, no serán tenidos en cuenta en el modelo, ya que, no suponen un coste extra al sustituir una tecnología por la otra. En este modelo no se han considerado las mejoras potenciales ofrecidas por la MS/MS tanto para la sensibilidad como para la especificidad diagnóstica de la PKU frente a la fluorimetría, y que podrían evitar repeticiones de pruebas y/o de estudios de confirmación. La baja frecuencia de este tipo de eventos ha sido la razón para no incluir este parámetro en el modelo.

Tal y como se expone en la figura 1, cada nuevo neonato incorporado al programa de cribado, podría presentar, con diferentes probabilidades,

los resultados de positividad o negatividad para el MCADD. En caso de positividad del resultado de cribado, se realizaría una prueba diagnóstica confirmatoria, que, a su vez, podría ofrecer el resultado positivo, o de confirmación de que el neonato padece el MCADD (verdadero positivo). En éste caso el paciente sería derivado a los servicios hospitalarios de pediatría para la planificación y seguimiento terapéutico. En los casos en los que la prueba confirmatoria fuera negativa (falso positivo) se habrá descartado que el neonato padece MCADD, y éste continuará su vida con normalidad, tras informar a la familia.

La mayoría de los neonatos cuyo resultado de la prueba inicial de cribado es negativo, no padecen la enfermedad (verdadero negativo). Sin embargo, en algunos casos, pudiera acontecer algún falso negativo. En estos casos, algunos pacientes podrían no desarrollar los síntomas de este trastorno y permanecer toda la vida asintomáticos. La mayoría, sin embargo, desarrollarían la enfermedad y alcanzarían un diagnóstico tardío de MCADD, en etapas más avanzadas de la vida. Llegados a esta situación de diagnóstico tardío, el paciente podría evolucionar, con diferentes probabilidades, hacia alguna de las tres situaciones siguientes: ausencia de respuesta terapéutica con muerte precoz; respuesta terapéutica parcial con desarrollo de discapacidad; o respuesta terapéutica satisfactoria con desarrollo de una vida normal sin discapacidad alguna.

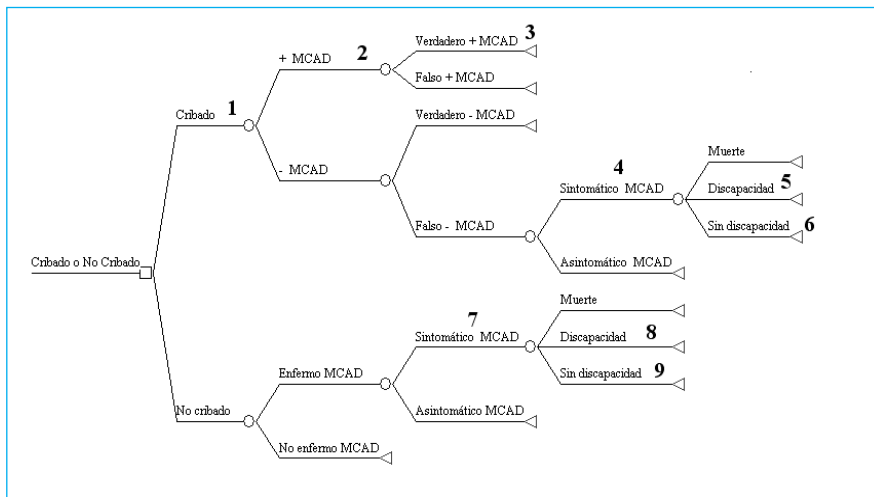
La rama inferior del árbol de decisión (figura 1) representa o modeliza el escenario correspondiente a la ausencia de programa de cribado neonatal para el MCADD. En esta parte del árbol se representa la evolución natural del MCADD. En este caso, los neonatos no afectados desarrollarían su vida con total normalidad. Por el contrario, los neonatos afectados de MCADD, podrían o no desarrollar, a lo largo de su vida, los síntomas de la enfermedad. Aquellos afectados del MCADD que no desarrollen la enfermedad podrían llevar a cabo una vida más o menos normal. En los otros casos, ante la presentación de síntomas de la enfermedad, la confirmación diagnóstica conllevaría la aplicación de tratamiento para paliar los síntomas y detener la progresión de la enfermedad. Llegados a esta situación de diagnóstico tardío, el paciente podría evolucionar, con diferentes probabilidades, hacia alguna de las tres situaciones siguientes: ausencia de respuesta terapéutica con muerte precoz; respuesta terapéutica parcial con desarrollo de discapacidad; o respuesta terapéutica satisfactoria con desarrollo de una vida normal sin discapacidad alguna. Esta parte del árbol es

idéntica a la que modeliza un falso negativo en la rama superior del árbol.

III.2. Métodos de estimación de los costes asociados

La figura 2 muestra el esquema del modelo, en el que se han numerado los nodos del árbol de decisión en los que se incurre en algún tipo de coste. La información sobre los costes asociados a las diferentes actividades requeridas para cada una de estas fases, representadas en los nodos del árbol de decisión, se han obtenido de diferentes fuentes de información que se detallan a continuación, en los apartados correspondientes.

Figura 2.- Estructura del modelo utilizado, con numeración de los nodos en los que se incurre en costes.



1º Nodo “Programa de Cribado”. Este nodo representa al desarrollo de un programa de cribado a aplicar sobre toda la población de neonatos de una determinada zona geográfica. Para estimar los costes asociados al diseño y ejecución de este programa de cribado se obtuvo información desde la Dirección de Salud Pública del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. El acceso a esta fuente de información nos permitió contrastar los datos e incorporar costes actuales para la adquisición, instalación, y gestión de la MS/MS, dado que en esta

comunidad el programa se encuentra en sus primeras etapas de implantación.

A partir de esta fuente de información, se han establecido tres tipos de costes diferentes:

a) Coste adicional requerido para utilizar MS-MS para PKU:

Este coste corresponde a la diferencia entre los costes incurridos por el uso de la tecnología utilizada actualmente para el cribado de PKU (fluorometría) y los costes incurridos por el uso de la nueva tecnología de MS/MS para el cribado neonatal de PKU. Este sería el coste anual incremental necesario para sustituir la tecnología actual por la del MS/MS. Para estimar este coste debemos tener en cuenta sólo los costes de adquisición, amortización y mantenimiento de la nueva tecnología, además de los parámetros de rendimiento. Según los datos ofrecidos por el programa del País Vasco, estos costes ascenderían a: 229.900€/unidad de equipamiento de MS/MS. Por otro lado, el volumen de procesado de muestras que un MS/MS es capaz de gestionar está cercano a 50.000 muestras al año. El periodo supuesto de amortización del equipamiento de MS/MS es de 7 años¹⁵. Además, los costes de mantenimiento de cada uno de estos equipos son de, aproximadamente, 17.000€. Por último, los costes de material fungible se estiman en 1,5€ por muestra analizada.

b) Coste adicional de laboratorio para cribar MCADD:

Corresponde al coste del personal de laboratorio en el que se incurriría si en lugar de cribar sólo la PKU, se cribara la PKU y el MCADD.

A todos los neonatos se les hace una visita para la obtención de las muestras de sangre de talón, que posteriormente serán analizadas. En el caso de que el programa de cribado incluyera tanto la PKU como el MCADD, existirá un tiempo añadido en el proceso de recogida de muestras, que se utilizará para informar a los padres del programa de cribado y obtener el consentimiento informado. Este será un coste muy pequeño dado que esta actividad puede realizarse en 3-5 minutos por cada neonato; estimándose en, aproximadamente, unos 10 céntimos de euro de coste adicional por cada neonato cribado.

c) Coste adicional de la repetición en la recogida de muestras:

Este es el coste asociado a la repetición de la toma de la muestra debido a la presentación de algún tipo de problema que exigiera obtener una nueva muestra.

El valor medio para el porcentaje de repetición de la toma de la muestra es de 2,83%, y varía dentro del intervalo 2%-4%. Los costes de la repetición de la toma de muestra han sido estimados en unos 30 céntimos de euro por obtención de una nueva muestra en los sujetos que lo requieran.

2º Nodo “Costes de confirmación asociados a la positividad del cribado del MCADD”.

Esta actividad tiene lugar únicamente en aquellos casos que han dado positivo al cribado para MCADD en el primer test y necesitan confirmación del diagnóstico. Sus correspondientes costes han sido desagregados en tres componentes:

a) Costes de obtención y envío de la segunda muestra de sangre y orina al laboratorio correspondiente para realizar test de confirmación:

Este es el coste en el que se incurriría en caso de necesitar recolectar una muestra de sangre y orina para la realización de la prueba diagnóstica de confirmación. A diferencia de la obtención de la primera muestra, en la mayoría de los casos, el neonato ya no estará en el hospital, incrementándose los costes para obtener esta segunda muestra. Por esto se estima que el coste de obtención de esta muestra es de unos 38,37€ por cada neonato que obtenga un resultado positivo en la prueba de cribado.

b) Costes de laboratorio para confirmación de los positivos iniciales:

Este es el coste asociado a la realización de una prueba diagnóstica de confirmación. En el caso del Programa de Cribado del País Vasco, esta actividad confirmatoria se realiza por parte del Instituto de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular, Hospital Clínico de Barcelona y CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en

Red de enfermedades Raras) y tienen un coste de unos 367,43€ por cada neonato que haya obtenido un resultado positivo en la prueba de cribado con MS/MS.

c) Costes de personal para elaboración de informes:

Este coste corresponde al personal que realiza los informes y las recomendaciones para los casos en los que el test de confirmación da positivo. Este coste ha sido estimado en unos 111,82€ por cada neonato que haya obtenido un resultado positivo en la prueba de cribado.

3º Nodo “Actividades y costes relacionados con la detección de casos Verdaderos positivos de MCADD”.

Este nodo incluye los costes en los que se incurre cuando se detecta algún caso presintomático de la enfermedad por medio del programa de cribado.

a) Costes de derivación de los casos detectados para seguimiento pediátrico especializado:

Estos costes serían los correspondientes al coste de los recursos humanos profesionales (pediatra + enfermería + personal auxiliar) responsables de la monitorización clínica del neonato a lo largo de su evolución. La estimación de este coste ha sido de unos 100,8€ por paciente y año.

b) Costes del tratamiento de los casos detectados y confirmados:

Estos costes corresponden al coste del tratamiento preventivo que se le administraría a un neonato una vez confirmado el caso detectado mediante cribado. Este coste ha sido estimado a partir de los protocolos de actuación del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife) y del Vademécum; obteniendo un resultado de 10.039,5€, para cada neonato en el que se haya confirmado el diagnóstico de MCADD.

4º Nodo “Actividades y costes asociados a los casos no detectados de MCADD, que posteriormente se expresan sintomáticamente (falsos negativos)”:

a) Costes relacionados con la presentación sintomática aguda del MCADD:

Cuando un paciente no diagnosticado previamente de MCADD debuta sintomáticamente con un primer episodio agudo (caso falso negativo), necesitará de tratamiento para evitar los síntomas y las posibles complicaciones. En este apartado se considerarán los costes asociados del tratamiento a instaurar. Al igual que en el caso anterior, este coste ha sido estimado a partir de los protocolos de actuación del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife) y del Vademécum; ascendiendo a 6.567,66€ por cada episodio de debut clínico en pacientes no diagnosticados previamente de MCADD.

b) Costes de laboratorio para confirmación diagnóstica tras el debut agudo de pacientes no diagnosticados de MCADD:

Este es el coste asociado a las pruebas diagnósticas requeridas para confirmar el diagnóstico de MCADD tras el inicio clínico agudo de un paciente no diagnosticado previamente (falso negativo). Este coste es el mismo al de la confirmación diagnóstica en aquellos casos en los que se obtuvo un resultado positivo en el programa de cribado; ya que el test de confirmación es el mismo en ambos casos. Este coste asciende a 367,43€ por cada neonato que necesite el test de confirmación de la enfermedad + 38,37€ por recolectar una muestra nueva + los 111,82 por realizar los informes y recomendaciones.

5º Nodo “Actividades y costes asociados a los casos no detectados de MCADD (falsos negativos), que posteriormente provocan alguna discapacidad”:

Las actividades y costes incluidos en este nodo corresponden a los casos falsos negativos en los que tras el debut clínico sintomático, el paciente no logra la “restitutio ad integrum”, resultando en algún grado de incapacidad relacionada con el MCADD. En este caso, los costes son variables, dependiendo del tipo, gravedad y duración de dicha incapacidad.

a) Costes futuros relacionados con los cuidados socio-sanitarios requeridos por la discapacidad:

Estos son los costes en los que se incurrirían cuando un paciente, al que el programa de cribado no ha sido capaz de detectar, queda discapacitado y necesitado de ciertos cuidados socio-sanitarios. Estos costes han podido ser estimados, con dificultad, a partir de la literatura científica^{15,16}, ascendiendo aproximadamente a 48.125€ por neonato discapacitado, durante el resto de su vida.

b) Costes del tratamiento de los casos sintomáticos del MCADD

Estos serían los costes asociados al tratamiento a instaurar y mantener, una vez confirmado el diagnóstico de MCADD en aquellos pacientes falsos negativos en los que la enfermedad se manifestó clínicamente en una etapa posterior de la vida. Este coste es superior al correspondiente al tratamiento de los casos presintomáticos, debido a que la enfermedad está más avanzada en estos casos. Este coste ha sido estimado a partir de los protocolos de actuación del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife) y del Vademécum, ascendiendo a 14.276,52€ por neonato tratado.

6º Nodo “Actividades y costes asociados a los casos no detectados de MCADD (falsos negativos), que posteriormente se expresan sintomáticamente pero que no generan discapacidad”:

Costes del tratamiento de un caso sintomático de la enfermedad

El coste del tratamiento en los pacientes en los que se haya detectado el MCADD sintomáticamente, es similar al expresado en el segundo apartado del nodo 5; ascendiendo a, 14.276,52€ ya que reciben el mismo tratamiento. Sin embargo, estos pacientes no necesitan de cuidados socio-sanitarios al no persistir secuelas asociadas a ninguna discapacidad.

El 7º, 8º, y 9º nodo son exactamente idénticos al 4º, 5º y 6º respectivamente ya que en ambas ramas de decisión se representa la evolución natural de la enfermedad.

III.3. Métodos de estimación de efectividad

La medida de efectividad seleccionada para este estudio son los años de vida ganados¹⁵, al no disponer de información referente a los años de vida ajustados por calidad para la población española que padece MCADD. A partir de la información ofrecida por el Instituto Nacional de Estadística¹⁷ (INE) se han obtenido las estimaciones de esperanza de vida al nacimiento de la población general española, para el año 2005 (Último dato disponible); que alcanza los 80,23 años.

Es necesario incorporar al modelo la estimación de la esperanza de vida de una persona afectada de una discapacidad general, al no disponerse de esta información a partir de la historia natural del MCADD. Para ello se ha utilizado la metodología del cálculo de esperanza de vida en salud propuesto por el INE. La población general española con discapacidad general tiene una esperanza de vida de 60,34 años.

III.4. Métodos de estimación de las probabilidades de transición.

Las probabilidades de transición han sido tomadas a partir de diferentes fuentes^{3,15,16,18,19}. Algunas de estas fuentes corresponden a estudios de coste efectividad con un objetivo similar al del presente estudio, mientras que otras fuentes utilizadas ofrecen información sobre la evolución natural de la enfermedad, y, otras, por último, ofrecen información sobre la efectividad del MS/MS como técnica de cribado para estos ECM.

Las probabilidades de transición de pasar desde el estado de cribado al estado de resultado positivo o negativo tras el cribado, son probabilidades complementarias. Por lo que es posible obtener la probabilidad de transición de cualquiera de estos dos estados, a partir del conocimiento previo de la otra; a partir de la resta de la probabilidad conocida sobre la unidad ($1 - \text{probabilidad conocida} = \text{probabilidad complementaria}$). Así para este caso sólo ha sido necesario estimar la probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba de cribado, a partir de información procedente de la literatura. La probabilidad de obtener un resultado positivo en el programa de cribado de MCADD es de 0,000074713¹⁵. Por lo tanto, el valor de la probabilidad de obtener un resultado negativo en la prueba de cribado será $1 - 0,0000747 = 0,9999253$.

Tras la obtención de un resultado positivo en la prueba de cribado, debemos realizar una prueba diagnóstica confirmatoria para contrastar los resultados; lo que puede conducir a uno de los dos estados siguientes posibles: obtener un resultado positivo confirmatorio en la prueba diagnóstica u obtener un resultado negativo. Al igual que en la situación anteriormente descrita, estas dos probabilidades también son complementarias, por lo que se ha estimado sólo la probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba diagnóstica condicionado a que hemos obtenido un resultado positivo en la prueba de cribado. Este valor ha sido obtenido a partir la literatura. La probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba diagnóstica condicionado a que hemos obtenido un resultado positivo en la prueba de cribado es de 0,97713¹⁵. En consecuencia, la probabilidad de falso positivo será $1 - 0,977 = 0,023$.

En aquellos casos en los que la MS/MS de cribado ofrece resultados negativos para el MCADD, podrían, al menos teóricamente, acontecer las dos posibilidades siguientes: la primera y mayoritaria, consiste en que, realmente, el neonato no padezca la enfermedad, y corresponda a un resultado verdadero negativo. Excepcionalmente, podrían darse casos de falsos negativos. Para incorporar estas probabilidades de transición en el modelo se ha estimado la probabilidad de falso negativo a partir de la literatura^{15,16}; obteniendo, a partir de ellas, un valor de 0,000001 (1 de cada millón de neonatos cribados). Consecuentemente, la probabilidad de verdadero negativo será de $1 - 0,000001 = 0,999999$, al ser probabilidades complementarias.

En aquellos casos en los que la MS/MS de cribado ofrece resultados falsamente negativos, podrá ocurrir que el paciente debute sintomáticamente con el MCADD, o bien que, aún padeciendo la enfermedad, viva toda su vida libre de presentaciones sintomáticas. Como en casos anteriores estas probabilidades se han supuesto complementarias en el modelo, por lo que se ha estimado la probabilidad de que portando la enfermedad no sufra presentaciones sintomáticas. Nuevamente se ha recurrido a la literatura^{15,16}. En este caso, se han corregido estos valores a partir de las recomendaciones de expertos nacionales en la materia, obteniendo un valor de 0,2. Así la probabilidad de que se presenten síntomas de la enfermedad será $1 - 0,2 = 0,8$.

Para completar la rama principal superior del modelo o árbol de decisiones, es necesario explicar las transiciones posibles para los sujetos falsos negativos que han sufrido episodios clínicos sintomáticos de la enfermedad. Éstos pacientes podrán superar los síntomas de la

enfermedad y vivir libre de discapacidad toda su vida, vivir con alguna discapacidad el resto de su vida o morir súbitamente a causa de este ECM. En este caso es necesario estimar dos de estas tres probabilidades de transición, pudiendo obtenerse complementariamente la tercera. Estos datos han sido obtenidos a partir de la literatura internacional^{3,15,16}, si bien fueron corregidos por las recomendaciones de los expertos nacionales en la materia. El resultado de la estimación de la probabilidad de morir repentinamente ha sido 0,18. El resultado de la probabilidad de vivir con alguna discapacidad el resto de su vida ha sido 0,243. Y por último, la probabilidad complementaria que se obtiene para vivir libre de discapacidad el resto de la vida, es de: $1 - 0,18 - 0,243 = 0,577$.

La rama inferior del árbol de decisiones representa y modeliza la historia natural de la enfermedad al no aplicarse actividad de cribado. Se ha supuesto que la historia natural del MCADD para los neonatos que no reciben un programa de cribado del MCADD, es exactamente la misma que la descrita para los neonatos falsos negativos en los programas de cribado que incluya el MCAD. Además para que el modelo gane en consistencia se ha forzado a que el número de casos afectados de MCADD que se modelan, tanto en el escenario que contiene un programa de cribado para el MCADD como en el que no, sea el mismo. A partir de estos supuestos previos y de las propias restricciones del modelo, en el párrafo siguiente se exponen los procedimientos de obtención de las probabilidades de transición de la rama que modela el escenario de no cribado de MCADD.

Las probabilidades de estar o no afecto por el MCADD vuelven a ser complementarias para los sujetos a los que no se les oferta un programa de cribado que incluya este ECM. Por ello, se necesita conocer la probabilidad de que un neonato padezca MCADD, correspondiendo esta probabilidad a la incidencia de la enfermedad. Además, dado que se debe cumplir que el número de sujetos afectados en ambas ramas sea el mismo: [Probabilidad de padecer la enfermedad]= [Probabilidad de resultar positivo en el programa de cribado]*[Probabilidad de ser verdadero positivo]+[Probabilidad de resultar negativo en la prueba de cribado]*[Probabilidad de ser falso negativo]. Realizando el cálculo obtenemos una incidencia de 8,3 por cada cien mil neonatos. Este dato es coherente con la información que aparece en la literatura científica^{1,3,15,16,18} y con la que procede del programa de cribado de la comunidad de Galicia¹⁹.

En aquellos casos en los que los sujetos afectados no reciben el programa de cribado del MCADD, estos desarrollarán la historia natural

de la enfermedad; cuyas probabilidades de transición entre estados de salud coincidirán exactamente con las probabilidades estimadas para el caso de ser un falso negativo entre los sujetos que sí han recibido el programa de cribado. Todas estas probabilidades podemos encontrarlas estimadas en los apartados anteriores de este bloque metodológico.

III.5. Descuentos

El horizonte temporal de este estudio es toda la vida de los neonatos afectados de los ECM estudiados, sin embargo se considera un periodo de cribado de un año por lo que sólo se han aplicado descuentos de costes a aquellos costes que corresponden a actividades de tratamientos y/o cuidados futuros, puesto que es a estos a los que le damos menos importancia. La tasa de descuento aplicada ha sido un 3% en el caso base. Sin embargo, dado que los años de vida ganados son siempre futuros, a todos los parámetros de este tipo se les ha aplicado una tasa de descuento del 3% en el caso base²⁰.

III.6. Análisis de sensibilidad de los modelos.

En una evaluación económica, en la cual se usa un modelo matemático para describir una realidad, se utilizan parámetros como los expuestos en los apartados metodológicos anteriores, para obtener los resultados de éste. Sin embargo, tal y como hemos visto, estos parámetros pueden ser estimados mediante diversas metodologías y fuentes de información, por lo que en realidad no estamos aplicando los verdaderos valores de esos parámetros. El análisis de sensibilidad tiene por objeto intentar disipar, en la medida de lo posible, la incertidumbre en la que se ven envueltos estos parámetros, incorporando en el modelo, además de las estimaciones puntuales de cada uno de los parámetros, cualquier otra opción probable correspondiente a cada parámetro. Para su ejecución en este modelo se ha utilizado un análisis multivariante y probabilístico mediante métodos de Monte Carlo, en el que se han supuesto distribuciones de probabilidades para cada uno de los parámetros que intervienen en el modelo.

La tabla 2 muestra cada uno de los parámetros utilizados en el modelo, junto con las distribuciones de probabilidades usadas en el análisis de sensibilidad del modelo. El número total de simulaciones, del

tipo Monte Carlo, efectuadas en cada uno de los análisis de sensibilidad probabilístico es 10.000.

Tabla 2.- Parámetros y distribuciones de probabilidades utilizados en análisis de sensibilidad del modelo.

	Parámetro	Estimación base	Distribución de probabilidades	Parámetros de la distribución
Prob. de transición	Prob. de + en cribado	0,0000747	Uniforme	Lim. Inf. = 0,00006 Lim. Sup. = 0,00008
	Prob. Verdadero +	0,977	Uniforme	Lim. Inf. = 0,95 Lim. Sup. = 1
	Prob. falso -	0,000001	Normal	$\mu = 0,000001$ $\sigma = 0,00000001$
	Prob. asintomático	0,2	Uniforme	Lim. Inf. = 0,18 Lim. Sup. = 0,22
	Prob. discapacidad	0,243	Uniforme	Lim. Inf. = 0,21 Lim. Sup. = 0,27
	Prob. muerte	0,18	Uniforme	Lim. Inf. = 0,12 Lim. Sup. = 0,24
Efectividad	AVG libre de discapacidad	80,23	Normal	$\mu = 80,23$ $\sigma = 5,5$
	AVG con discapacidad	60,34	Normal	$\mu = 60,34$ $\sigma = 5,1$
Costes	Coste del cribado	229.000 € / 50.000 neonatos	Normal	$\mu = 229.000$ $\sigma = 10.000$
	Coste adicional de recogida de muestras	0,3 € / neonato	Normal	$\mu = 0,3$ $\sigma = 0,06$
	Coste de personal extra por cribar MCAD	0,1 € / neonato	Normal	$\mu = 0,1$ $\sigma = 0,05$
	Coste de muestra extra para test diagnóstico de confirmación	38.37 € / neonato +	Lognormal	$\mu = 38.37$ $\sigma = 3,45$
	Coste del test de confirmación	367,43 € / neonato +	Normal	$\mu = 367,43$ $\sigma = 23,8$
	Coste extra de informar los resultados diagnósticos	111,82 € / neonato	Normal	$\mu = 111,82$ $\sigma = 11,2$

Tabla 2.- Parámetros y distribuciones de probabilidades utilizados en análisis de sensibilidad del modelo.

	Parámetro	Estimación base	Distribución de probabilidades	Parámetros de la distribución
Costes	Coste del pediatra	100,8 € / neonato	Normal	$\mu = 100,8$ $\sigma = 10,4$
	Coste del tratamiento presintomático	10.039,5 € / neonato	Uniforme	Lim. Inf. = 9.500 Lim. Sup. = 11.000
	Coste de cuidados futuros por discapacidad	48.125 € / neonato	Uniforme	Lim. Inf. = 46.125 Lim. Sup. = 50.125
	Coste de los episodios agudos de la enfermedad	6.567,66 € / neonato	Beta*Lognormal	$\mu = 6,7; \sigma = 0,71$ $\alpha=1; \beta=1; A=1; B=3$
	Coste del tratamiento sintomático	14.276,52 € / neonato	Uniforme	Lim. Inf. = 13.500 Lim. Sup. = 15.500
Descuentos	Descuento de los años e vida ganados	3%	Uniforme	Lim. Inf. = 1% Lim. Sup. = 5%
	Descuento de los costes	3%	Uniforme	Lim. Inf. = 1% Lim. Sup. = 5%

Para adaptar este modelo a las características de España, se ha incluido como parámetro probabilístico el número de neonatos anuales que podría recibir un programa de cribado poblacional para el conjunto del territorio nacional. Este parámetro ha sido extraído del INE¹⁷. La tabla 3 muestra los valores del número de nacimientos anuales en España para los años 2001-2006.

Tabla 3.- Distribución de los nacimientos en España 2001-2006.

NACIMIENTOS	2006	2005	2004	2003	2002	2001
España	482.957	466.371	454.591	441.881	418.846	406.380

Un parámetro de relevancia a considerar en el análisis de sensibilidad del modelo ha sido el tamaño poblacional nacional, incorporándolo como parámetro probabilístico, perteneciendo al intervalo [400.000, 490.000], mediante una distribución uniforme. Adicionalmente, se han utilizado otros intervalos de tamaños poblacionales menores, para aproximar la realidad de las Comunidades Autónomas españolas. Este ejercicio tuvo por objeto ofrecer información sobre la relación entre la magnitud de los tamaños poblacionales y el coste-efectividad de la

implantación de un nuevo programa de cribado del MCADD usando MS/MS.

III.7. Métodos de implementación de los modelos y software utilizado.

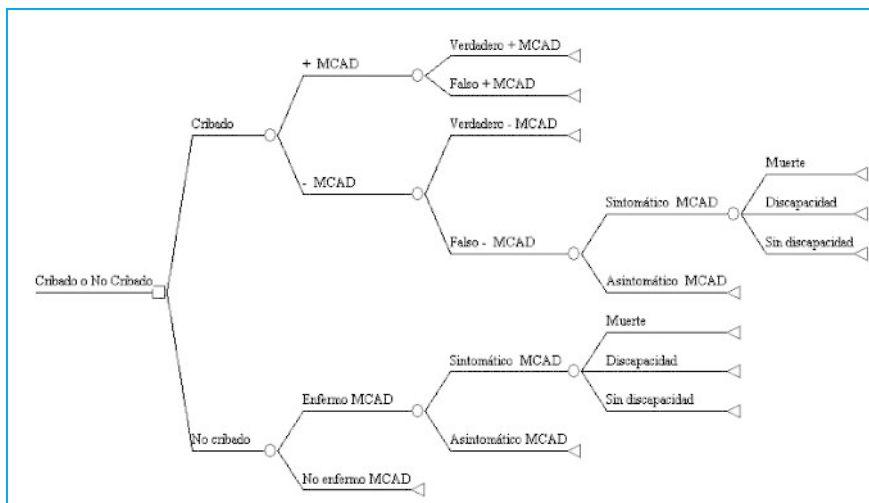
Tanto el modelo desarrollado como el análisis de sensibilidad probabilístico se pudieron llevar a cabo mediante el programa informático TreeAge 2008 Healthcare. Complementariamente se utilizó el programa y MSEXcel-VBA para realizar las representaciones gráficas, calcular la elipse de confianza de la nube de puntos que conforman los resultados de las simulaciones de Monte Carlo en el plano coste-efectividad incremental, calcular el beneficio neto sanitario, calcular las curvas de aceptabilidad y obtener los valores esperados de la información perfecta.

IV. Resultados

IV.1. Representación gráfica del modelo utilizado y solución base

El modelo desarrollado corresponde a un árbol de decisión, para representar los escenarios de cribado y no cribado, que permita dar respuesta a la cuestión sobre el coste-efectividad del cribado del MCADD mediante MS/MS. La figura 3 muestra el árbol de decisión desarrollado para modelizar o representar las posibles situaciones, considerando costes y efectos, para obtener la respuesta sobre el coste-efectividad de este programa de cribado.

Figura 3.- Representación gráfica del árbol de decisión.

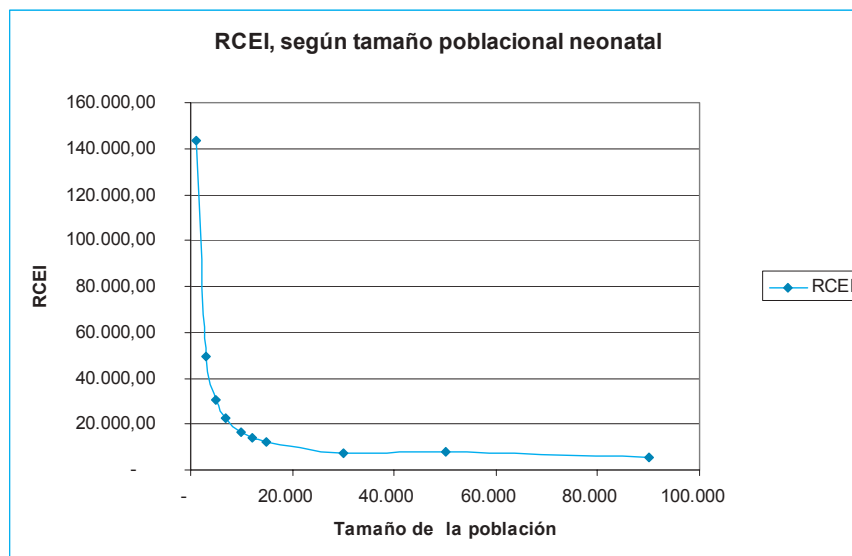


A partir de los parámetros base expuestos en la tabla 2, y utilizando una población de referencia de 400.000 neonatos anuales, se obtiene una solución caracterizada por un valor coste incremental de 793.213,93 € al año, para ganar cada año 141,18 años de vida (AVG). A partir de este resultado base, se obtiene una ratio coste-efectividad incremental de 5.618,62 €/AVG.

Teniendo en cuenta el valor umbral de disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG²¹, sobre el que algunos han discutido en España, es posible afirmar que el cribado neonatal del MCADD por espectrometría de masas en tándem tiene una buena relación coste-efectividad para ese tamaño poblacional. Es necesario, no obstante, tener en consideración las variantes incorporadas y los resultados ofrecidos por los análisis de sensibilidad, que se exponen a continuación, dado que los parámetros del modelo no ofrecen la certeza suficiente como para poder asegurar que este sea el resultado definitivo.

La gráfica 1 muestra las ratios de coste-efectividad incremental para distintos tamaños poblacionales de referencia. Para poblaciones de referencia pequeñas, como las que acontecen en los territorios de algunas Comunidades Autónomas, la ratio coste-efectividad incremental aumenta; y a medida que el tamaño de la población crece, la ratio coste-efectividad decrece. Sin embargo esta reducción se atenúa a partir de los 20 a 30 mil neonatos anuales, donde la ratio coste-efectividad parece mantenerse en torno a los 5-7 mil euros por AVG. Cuando el número de neonatos se sitúa por debajo de 4-5 mil al año la implantación de la tecnología de MS/MS para diagnosticar precozmente el MCADD deja de ofrecer ratios de coste-efectividad favorables.

Gráfica 1.- Ratios coste-efectividad incrementales según el tamaño de la población neonatal de referencia.

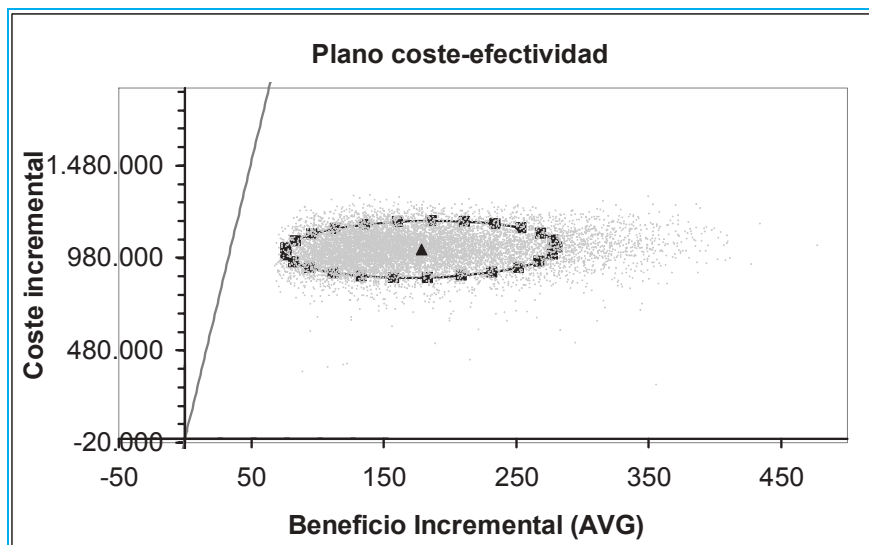


V.2. Resultados del análisis de sensibilidad mediante las simulaciones de Monte Carlo

La gráfica 2 muestra los resultados de las simulaciones de Monte Carlo del análisis de sensibilidad probabilístico y multivariante, para una población de neonatos entre 400 y 490 mil al año; siendo este el número anual de nacimientos que tiene lugar en España. Para analizar la posibilidad teórica de un Programa de cribado de ECM centralizado en algún lugar del territorio español en el cual se analizaran todas las muestras de la población neonatal española, habría que partir de la necesidad de disponer de aproximadamente 9-10 equipos de MS/MS, y de un presupuesto adicional para hacer frente al coste incremental de envío de muestras mediante correo postal certificado; que ascendería a 0,09€ por muestra. Los resultados de todas las simulaciones efectuadas que se muestran en la gráfica 2 alcanzan una ratio coste-efectividad favorable. El IC para el coste incremental es de [1.024.270 €; 1.028.025 €], y el IC para los años de vida ganados es de [176,98, AVG; 179,47 AVG]. El punto de color negro situado en el centro de la elipse de confianza es el que representa los valores medios de los pares de puntos coste-efectividad incrementales, y corresponde a la media de los resultados de las simulaciones: 1.026.147 € para el coste incremental y 178,2 para los años de vida ganados incrementales. Este par de valores medios de coste-efectividad son favorables, ya que se encuentran por debajo de la recta gris oscuro que representa el valor umbral de disponibilidad a pagar, referido en la literatura española, de 30.000 €/AVG²¹.

En este caso la implantación del programa de cribado de PKU y MCADD combinado mediante MS/MS ofrece ratios de coste-efectividad favorables, con un coste medio incremental por año de vida ganado incremental de 5.757 €/AVG. El IC para esta ratio es [5.707 €/AVG; 5.808 €/AVG].

Gráfica 2.- Representación gráfica de los valores coste-efectividad incremental obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo para un población entre [400.000, 490.000] neonatos anuales.



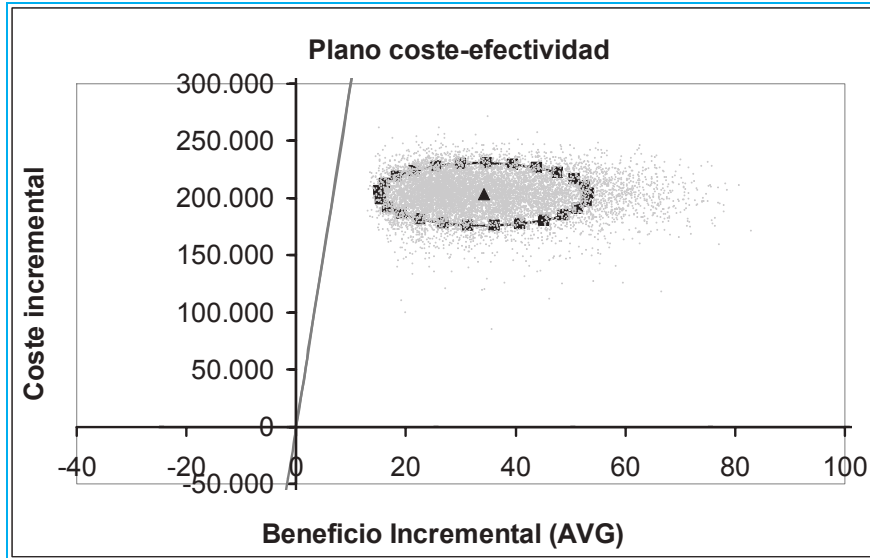
La gráfica 3 muestra los resultados de las simulaciones de Monte Carlo, del análisis de sensibilidad probabilístico y multivariante, para un tamaño de población neonatal entre 80 y 100 mil neonatos por año. En este escenario se supone necesaria la adquisición de dos equipos de MS/MS. En el contexto español, este escenario se aproxima a las Comunidades Autónomas como Andalucía o Cataluña. En este supuesto, no se requerirían costes extras de circulación de muestras hacia el exterior de la comunidad autónoma.

Los resultados obtenidos de todas las simulaciones realizadas también ofrecen ratios de coste-efectividad favorables. Para estos tamaños poblacionales de neonatos, la implantación de la detección combinada de PKU y MCADD mediante esta tecnología es eficiente, requiriéndose una media de 5.936 euros incrementales por año de vida ganado (€/AVG), con un intervalo de confianza de [5.866 €/AVG; 5.986 €/AVG]. El intervalo de confianza para el coste incremental es [202.919 €; 203.584 €] y para los años de vida incrementales es [34,01 AVG; 34,47 AVG].

En esta situación el coste medio total de implantación de la MS/MS sería de 342.063 €, ofreciendo una ganancia media de 234,1 años de vida. Sin embargo, si se mantuviera el programa actual de cribado, que

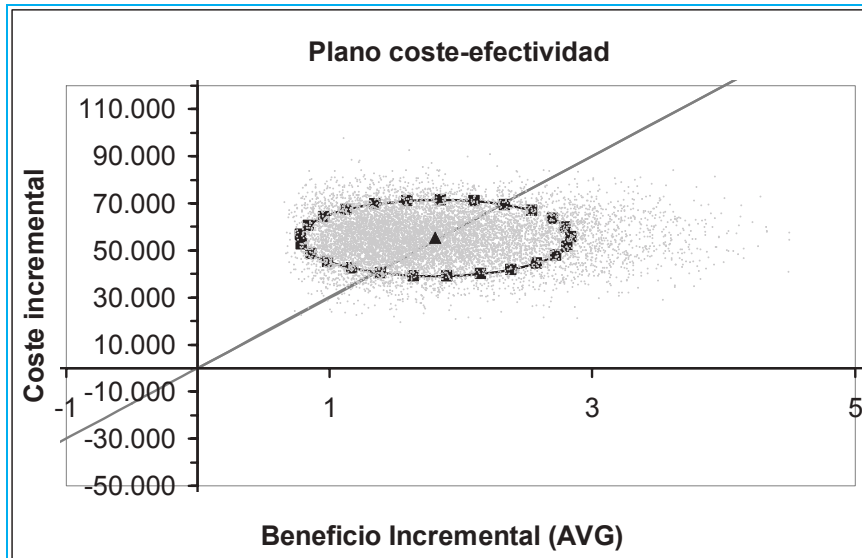
no contempla el cribado del déficit MCAD, el coste medio requerido sería de 138.813 € y se ganarían, 199,87 años de vida.

Gráfica 3.- Representación gráfica de los valores coste-efectividad incremental obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo para un población entre [80.000, 100.000] neonatos anuales.



La gráfica 4 muestra las simulaciones de Monte Carlo, del análisis de sensibilidad probabilístico y multivariante, para un tamaño de población entre 4 y 5 mil neonatos anuales. En este caso, la ratio coste-efectividad incremental medio es de 30.554 €/AVG con un IC de [30.236 €/AVG; 30.877 €/AVG]. Estos valores superan, aunque por poco, el umbral de disponibilidad a pagar propuesto en el presente estudio. Por lo tanto, para tamaños poblacionales más reducidos la incorporación de la detección combinada de PKU y MCADD mediante esta tecnología de cribado es bastante menos favorable. En esta situación, sólo un 43,28% de los resultados obtenidos en las simulaciones mantienen una relación de coste-efectividad aceptable. Los intervalos de confianza para los costes incrementales y los AVG incrementales son [55.038 €; 55.433 €] y [1,80AVG; 1,82AVG] respectivamente.

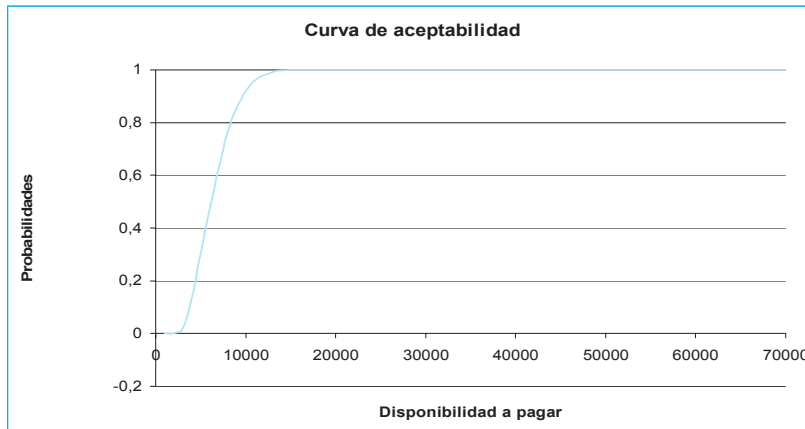
Gráfica 4.- Representación gráfica de los valores coste-efectividad incremental obtenidos mediante simulaciones de Monte Carlo para un población entre [4.000, 5.000] neonatos anuales.



IV.3. Curva de aceptabilidad

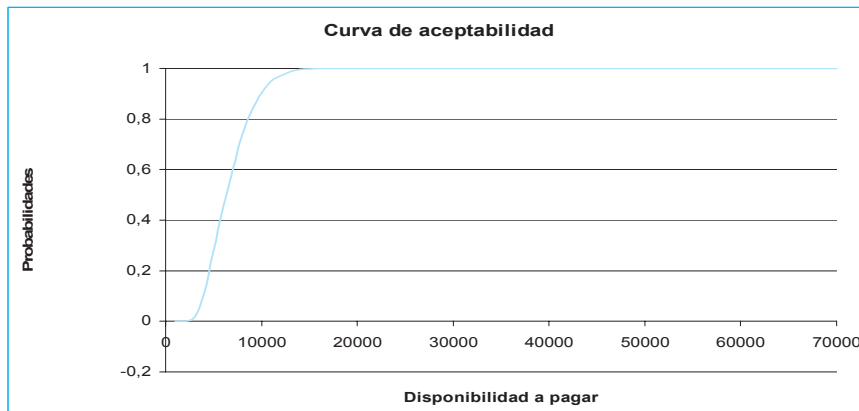
La gráfica 5 muestra la curva de aceptabilidad para poblaciones entre 400 y 490 mil neonatos. A partir de una disponibilidad a pagar de 16.000 € por año de vida ganado, el número de simulaciones con una buena relación coste-efectividad es del 100%. Así cuando la disponibilidad a pagar para implantar el cribado de MCADD por MS/MS alcanza los 30.000 €/AVG, la probabilidad de que la decisión tomada sea la acertada es del 100%.

Gráfica 5.- Curva de aceptabilidad según disponibilidad a pagar para 400.000-490.000 neonatos por año.



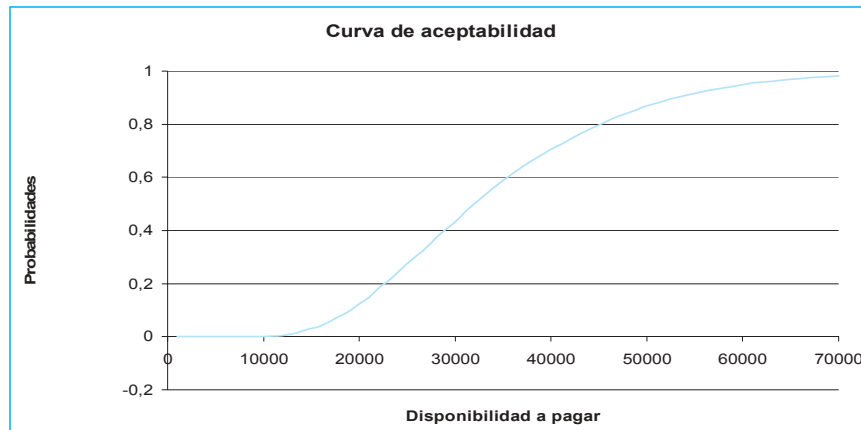
La gráfica 6 muestra la curva de aceptabilidad para una población entre 80 y 100 mil neonatos. En este caso, para garantizar, con una fiabilidad superior al 95%, que la decisión de implantar el cribado combinado de PKU y MCADD por MS/MS va a resultar eficiente, tendríamos que estar dispuestos a pagar al menos 14.000 €/AVG. Fijando la disponibilidad a pagar en 18.000 €/AVG, la probabilidad de estar errando en la decisión, según los resultados obtenidos a partir de la simulación, es nula.

Gráfica 6.- Curva de aceptabilidad según disponibilidad a pagar, para 80.000-100.000 neonatos por año.



La gráfica 7 muestra la curva de aceptabilidad para una población entre 4 y 5 mil neonatos. En este caso, para tamaños de población más reducidos y fijando la disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, las probabilidades de acertar en la decisión de implantar el cribado combinado de PKU y MCADD mediante la nueva tecnología se reducen al 43,28%. Si quisiéramos estar seguros al 95% de acertar en la decisión de implantar la tecnología MS/MS de cribado, deberíamos estar dispuestos a pagar al menos 61.000 €/AVG.

Gráfica 7.- Curva de aceptabilidad según disponibilidad a pagar, para 4.000 - 5.000 neonatos por año.



IV.4. Beneficio neto y valor esperado de la información perfecta

La tabla 4 muestra los resultados del beneficio neto expresado en años de vida ganados y sus respectivos intervalos de confianza para cada uno de los escenarios evaluados, caracterizados por los diferentes tamaños de la población neonatal que han sido considerados en la evaluación económica. Parece evidente que cuanto mayor es el tamaño poblacional considerado para la aplicación del cribado de PKU y MCADD con MS/MS, más favorable es la ratio coste-efectividad y por consiguiente se espera mayor beneficio neto sanitario, ya que se calcula este beneficio para una mayor cantidad de neonatos.

Al igual que ocurre con las ratios coste-efectividad incrementales, los dos primeros escenarios en los que los tamaños poblacionales son superiores a 80.000 neonatos anuales, se obtienen resultados de coste-

efectividad bastante favorables, ya que los intervalos de confianza de los beneficios netos sanitarios no llegan a incluir ni el cero, ni resultados negativos.

Cuando el tamaño poblacional de neonatos está por debajo de 4-5 mil al año, la decisión más apropiada, desde la perspectiva del análisis coste-efectividad es no implantar el programa de cribado combinado mediante la nueva tecnología; ya que el intervalo de confianza del beneficio neto sanitario sólo contiene valores negativos, aunque estos valores están muy próximos a cero y por lo tanto habría que examinar detenidamente la situación antes de realizar la toma de decisiones.

Tabla 4.- Beneficio Neto Sanitario (BNS) según el tamaño poblacional en AVG. (Fijada la disponibilidad a pagar en 30.000 €/AVG)

NACIMIENTOS	BNS (AVG)	IC BNS	
		Lim inf	Lim sup
400.000-490.000	144,02	142,78	145,26
80.000-100.000	27,46	27,23	27,7
4.000-5.000	-0,03	-0,02	-0,05

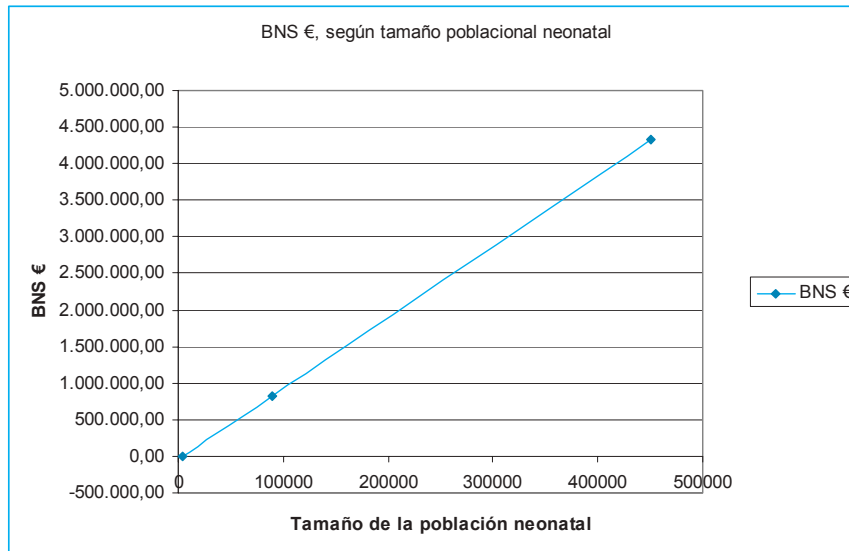
La tabla 5 muestra el beneficio neto sanitario expresado en euros, que obtendría la administración sanitaria, si fijase su disponibilidad a pagar por un año de vida ganado en 30.000 €/AVG, para los distintos tamaños poblacionales. Para tamaños poblacionales grandes se obtienen grandes beneficios. Sin embargo, al reducirse el tamaño poblacional, el beneficio neto llega a hacerse negativo. Además, el intervalo de confianza al 95% del BNS para el grupo poblacional más reducido sólo contiene resultados negativos, por lo que se puede afirmar con un 95% de confianza, que si se implanta el cribado combinado mediante esta tecnología, para estos tamaños poblacionales, se originarán pérdidas de entre unos 580 a unos 1.424 €.

Tabla 5.- Beneficio Neto Sanitario (BNS) según tamaño poblacional en €. (Fijada la disponibilidad a pagar en 30.000€/AVG)

NACIMIENTOS	BNS (€)	IC BNS	
		Lim inf	Lim sup
400.000-490.000	4.320.672,84	4.283.405,44	4.357.940,24
80.000-100.000	823.939,48	816.948,61	830.930,35
4.000-5.000	-1.002,48	-1.424,44	-580,53

La gráfica 8 muestra los resultados para el BNS expresado en euros según los distintos tamaños de la población de neonatos que se han considerado. A medida que aumenta el tamaño de la población se obtiene un mayor BNS hasta alcanzar el beneficio máximo que se obtendría para toda la población neonatal española (4.320.672 €) en un escenario con una única ubicación para el cribado de toda la población.

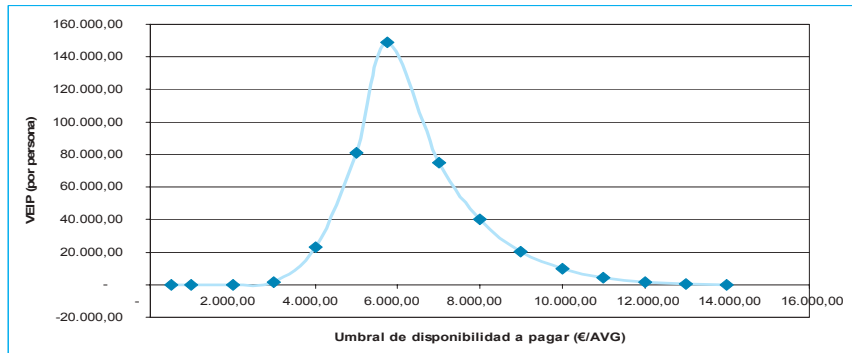
Gráfica 8.- Beneficio neto sanitario expresado en euros según tamaño poblacional.



Las gráficas 9, 10 y 11 muestran los valores esperados de la información perfecta (VEIP) según diferentes umbrales de disponibilidad a pagar, para los distintos tamaños de la población neonatal de referencia que han sido considerados para esta evaluación económica.

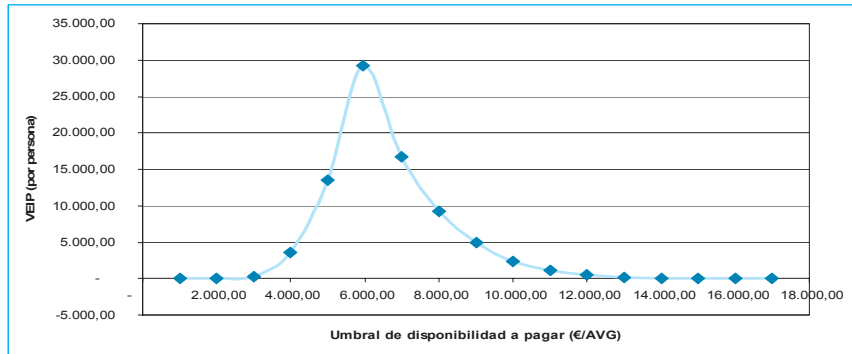
En la gráfica 9, que representa el VEIP para un tamaño poblacional entre 400-490 mil neonatos anuales, se observa que, para una disponibilidad a pagar de unos 6.000 €, habría que hacer frente a casi 150.000 € para llevar a cabo una investigación más amplia que eliminara toda la incertidumbre de la decisión a tomar. Sin embargo, cuando la disponibilidad a pagar asciende a 30.000 €/AVG, que es valor umbral propuesto por algunos autores españoles²¹, no es necesario afrontar ninguna cantidad adicional para llevar a cabo investigaciones adicionales, ya que en este caso en todos los escenarios simulados se alcanzan ratios coste-efectividad favorables y por lo tanto no hay coste de oportunidad en esa decisión.

Gráfica 9.- Valor esperado de la información perfecta por paciente, según umbral de disponibilidad a pagar, para un tamaño poblacional de 400-490 mil neonatos anuales.



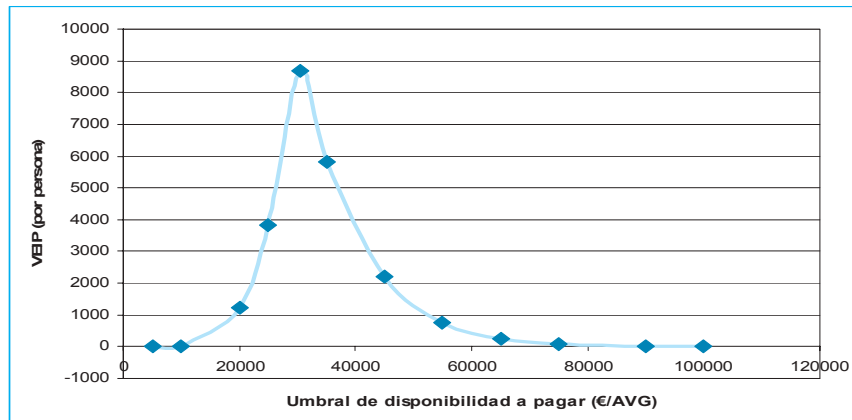
En la gráfica 10, que representa el VEIP para poblaciones de entre 80 y 100 mil neonatos anuales. En ella, se observa que para una disponibilidad a pagar de casi 6.000 € se requiere el mayor coste para llevar a cabo investigaciones más amplias (unos 30.000 €). Sin embargo, partir de un umbral de disponibilidad a pagar superior a los 14.000 €/AVG no es necesario investigar más.

Gráfica 10.- Valor esperado de la información perfecta por paciente, según umbral de disponibilidad a pagar, para un tamaño poblacional de 80-100 mil neonatos anuales.



En la gráfica 10, que representa el VEIP para poblaciones de entre 4 y 5 mil neonatos anuales, se observa que para una disponibilidad a pagar de unos 30.000 €/AVG, habría que hacer frente a unos 9.000€ para llevar a cabo una investigación más amplia para disipar la incertidumbre de la decisión. Sin embargo, a partir de un umbral de disponibilidad a pagar superior a los 55.000 €/AVG esta cantidad se ve reducida a menos de 1.000€.

Gráfica 11.- Valor esperado de la información perfecta por paciente, según umbral de disponibilidad a pagar, para un tamaño poblacional de 4-5 mil neonatos anuales.



V. Discusión

Al revisar la oferta de servicios de cribado neonatal para los ECM en España y compararla con las recomendaciones basadas en el conocimiento científico ofrecido por una revisión sistemática reciente¹, se constata que el desarrollo de esta política de salud no ha estado guiada por criterios de coste-efectividad, situación requerida para este tipo de programas de salud pública. Tampoco se han utilizado criterios de utilidad sanitaria pública, como alternativa para aquellos casos donde la coste-efectividad o bien no esté disponible o no se quiera considerar. En cualquier caso, no se ha establecido el consenso necesario al máximo nivel de política sanitaria entre los diferentes niveles de gobierno del estado español. Esto ha favorecido que las comunidades autónomas hayan desarrollado su propia oferta de servicios de cribado neonatal, utilizando criterios, con frecuencia no conocidos o guiados profesionalmente. La realidad es que existen variaciones en la oferta de cribado neonatal entre CC.AA., no siempre determinadas en base a necesidad, ni a efectividad ni a coste-efectividad; a las que se añaden variaciones en los métodos utilizados, los momentos y lugares para la toma de muestras y los sistemas organizativos para los envíos.

En los últimos años, la irrupción de la tecnología de espectrometría de masas en tándem ha intensificado estas diferencias y suscitó en su día debates profesionales en el seno de la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular (SEQC) en y actualmente en el de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). A partir de la incorporación precoz, por parte de la comunidad de Galicia, del primer espectrómetro de masas en tándem dedicado a cribado neonatal de los ECM, otras Comunidades Autónomas han ido incorporando esta tecnología, buscando evidencias tanto para apoyar esta decisión como para seleccionar los ECM que incluir en el programa de cribado. En la actualidad cada vez se dispone de más y mejores evidencias de efectividad y coste-efectividad que respaldan la incorporación del MS/MS para su aplicación al cribado neonatal de algunos ECM^{15,16}. Lamentablemente estas evidencias procedían de países diferentes en los que tanto la frecuencia de los ECM, como la disponibilidad de recursos para afrontar la gestión clínica de la enfermedad durante su monitorización y los costes del cribado y de la asistencia posterior

podían ser sensiblemente diferentes a la realidad de España y de sus CC.AA.

El Plan de Calidad en el Sistema Nacional de Salud, desarrollado por el Ministerio de Sanidad y Consumo²², ha abordado el análisis de la oferta de cribado neonatal de los ECM para favorecer un desarrollo más homogéneo y eficiente que descansa sobre pruebas científicas. En esta línea se impulsó la elaboración de una revisión sistemática, por parte de Avalia-t, sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem¹. Las conclusiones de esta revisión sistemática sitúan a la MS/MS como una tecnología con potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo, siendo una técnica rápida y altamente sensible y específica en la detección del MCADD y de la PKU, reconociendo a estos dos ECM como los mejores candidatos para ser incluidos en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS. Existen dudas respecto de la acidemia glutárica tipo I. No existen pruebas que apoyen la inclusión del resto de errores congénitos del metabolismo¹.

Para aproximar los resultados de la evaluación económica al contexto español hemos utilizado todas las fuentes de información disponibles en España que eran requeridas para alimentar el modelo. Para ello hemos obtenido información procedente de un programa de cribado neonatal que se ejecuta en España por medio de MS/MS, en el momento de redactar este trabajo. El recientemente implantado programa del País Vasco (feb 2007), aporta información actual sobre la adquisición y gestión de la MS/MS. Otros datos requeridos por el modelo fueron extraídos a partir de la revisión de la literatura internacional por no estar disponibles en nuestro contexto^{1,3,15,16}. Además, hemos utilizado la opinión y las recomendaciones realizadas por expertos nacionales en la materia para estimar la posible variabilidad de cada uno de los parámetros del modelo, al objeto de llevar a cabo el análisis de sensibilidad estocástico y multivariante para dar consistencia y aplicabilidad a nuestros resultados^{15,16}. Por otro lado se han comparado las estimaciones con los datos publicados por el programa de cribado desarrollado en Galicia desde hace aproximadamente nueve años, el cuál ofrece la oportunidad de conocer cifras de incidencia real para los ECM más relevantes²³.

A partir de los datos originados en España y mediante la aplicación del análisis probabilístico, hemos tratado de generar información más próxima, real y representativa del contexto español, para informar la toma de decisiones sobre la posible incorporación del MS/MS al cribado

neonatal y la selección de los ECM que podrían incluirse en una oferta de servicios más amplia a financiar con fondos públicos. Tan sólo Pandor et al¹⁵ realizó una evaluación económica sobre MS/MS para el cribado neonatal de los ECM que incluyó un análisis de sensibilidad probabilístico con el método de Monte Carlo. Van der Hilst et al¹⁶ llevó a cabo el análisis de sensibilidad mediante los métodos de Bootstrap y de Monte Carlo. Nuestros resultados coinciden con los ofrecidos por estos dos estudios anteriores al afirmar que la MS/MS es una tecnología que proporciona ratios de coste-efectividad favorables en su utilización para el cribado neonatal de la PKU y del MCADD. Pandor et al¹⁵ obtiene un ratio coste-efectividad incremental de unas -17.298 libras esterlinas por año de vida ganado; mientras que Van Der Hilst et al¹⁶ refiere un ratio coste-efectividad incremental de 7.159 dólares americanos (precios de 2004). Las diferencias entre ambos resultados quedan explicadas, al menos parcialmente, en base a los diferentes tamaños poblacionales utilizados en cada estudio. Los resultados aún más favorables ofrecidos por Pandor et al¹³ parecen tener relación con la incorporación, en el modelo de evaluación, de las mejoras de la sensibilidad y especificidad ofrecida por la MS/MS en el cribado de PKU. En esta misma dirección apuntan los resultados de nuestro trabajo (aprox. 5.750 €/AVG), en el que se ha realizado un análisis más amplio para poblaciones neonatales de diferente tamaño, al objeto de hacer posible la utilización de esta información tanto por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, como por parte de las diferentes comunidades autónomas en España.

La incorporación de la MS/MS como tecnología de cribado para la PKU y el MCADD podría ser proporcionar ratios de coste-efectividad más favorables que los resultados obtenidos a partir de este modelo, dada la superior sensibilidad y especificidad de esta tecnología, frente a la fluorometría, para el cribado de la PKU. Habría que esperar, por tanto, una reducción de costes relacionados con la disminución de los casos de falsos positivos y negativos¹, tal y como apunta Pandor et al¹⁵ en los resultados de su evaluación económica.

Esta nueva evaluación económica, además de ser la primera realizada en España sobre este tema, es la única que parece haberse ocupado de establecer un punto de corte para el tamaño poblacional válido necesario para que la implantación del MS/MS proporcione ratios de coste-efectividad favorables (unos 5.000 neonatos anuales); aportando este valor adicional al conocimiento científico sobre este tema.

Otros estudios publicados también señalan al MS/MS como una tecnología coste-efectiva para el cribado neonatal de los ECM^{15, 24, 25, 26,}

^{27, 28, 29, 30}. Sin embargo, estos estudios no permiten extraer conclusiones al no realizar los análisis de sensibilidad probabilísticos que cubran el amplio espectro de posibles valores que podrían tomar los parámetros incluidos en los modelos desarrollados. Esta importante limitación no disipa suficientemente la incertidumbre que está presente en la decisión de implantar o no esta tecnología, si bien, los resultados ofrecidos por estos estudios también apoyan la decisión de implantar la MS/MS como tecnología de cribado.

En nuestro estudio, la realización del análisis de sensibilidad probabilístico permite estimar, mediante la obtención de curvas de aceptabilidad, cual es la probabilidad de acertar en la decisión, para un determinado umbral de disponibilidad a pagar. Además, el cálculo del valor esperado de la información perfecta, permite saber a cuanto ascendería el coste máximo de una nueva investigación para disipar toda la incertidumbre en la decisión. Por otro lado, la estimación del beneficio neto sanitario permite conocer cual es beneficio esperado para la población, expresado tanto en años de vida ganados como en unidades monetarias (€ en este caso). Además, la obtención de intervalos de confianza al 95% para todos los resultados obtenidos en el estudio, mejora el grado de confianza con el que se informa la toma de decisiones; más allá de la que ofrece una simple estimación puntual o los análisis de sensibilidad univariantes no probabilísticos, que aportan intervalos de resultados muy poco precisos.

Las evaluaciones económicas publicadas con anterioridad sobre este tema, si bien coinciden al señalar la aceptable relación de coste-efectividad de la MS/MS para el cribado neonatal de los ECM, ofrecen valores diferentes. La explicación más importante que explica estas diferencias reside en las suposiciones de inversión inicial, los tamaños poblacionales y el horizonte temporal elegidos para la realización de los correspondientes análisis.

Antes que nosotros, otros autores concluyeron que esta tecnología no ofrecía ratios de coste-efectividad favorables para cualquier rango del tamaño poblacional¹⁵. Esta evaluación económica informa, con un alto grado de confianza, que para poblaciones menores a 5 mil neonatos anuales esta tecnología no alcanzaría relaciones de coste-efectividad favorables. Esta circunstancia acontece en algunas de las comunidades españolas, que tienen tasas de nacimientos por debajo de estos valores¹⁷. Consecuentemente, la implantación de la MS/MS para cribado neonatal sería discutible en estos lugares.

Es posible, sin embargo, que una vez demostrado que la incorporación del cribado combinado de la PKU y del MCADD, mediante

la tecnología MS/MS es efectiva y alcanza ratios de coste-efectividad favorables, nos vemos tentados a incluir otros ECM en el programa de cribado y así ampliar la oferta de servicios de cribado y mejorar aun más la relación coste-efectividad del programa. Llegados a este punto hemos de tener en consideración otros factores diferentes a la coste-efectividad, antes de decidir si incorporar otros ECM al programa de cribado neonatal. La reciente revisión realizada por Avalia-t nos informa que existe incertidumbre sobre la posible incorporación de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I; no existiendo pruebas que apoyen la inclusión del resto de errores congénitos. Resultados aún más restrictivos han sido recientemente publicados para el caso particular de la tirosinemia tipo I³¹. La decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debería basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad del programa de cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección e intervención de forma precoz^{1,30}. Por ello siguen siendo necesarios estudios adicionales y de calidad que nos ayuden a establecer la sensibilidad y la especificidad de la MS/MS en la detección de otros ECM, evaluando la efectividad a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento convencional y del impacto potencial del diagnóstico precoz mediante esta tecnología.

Recientemente se ha revisado la experiencia del programa ampliado de cribado neonatal de los Estados Unidos de Norte América en el periodo 2001-2006³². Esta evaluación destaca que sólo se ha producido un aumento de casos de un 32% con respecto a los casos diagnosticados con anterioridad a la implantación del programa ampliado a 29 patologías mediante MS/MS. Además, todos estos niños requerían de expertos locales, habitualmente no disponibles, en el diagnóstico y manejo de las enfermedades diagnosticadas. Estos hallazgos insisten en la necesidad de que los sistemas de sanitarios garanticen, antes de ampliar los programas de cribado, el control, manejo y vigilancia de aquellos trastornos de más baja prevalencia. El éxito continuado de los programas ampliados de cribado neonatal está estrechamente ligado al desarrollo de programas de vigilancia y seguimiento que aseguren el conocimiento continuado de la evolución clínica de los pacientes a largo plazo. Además, los programas de vigilancia, sobre la mayoría de estos trastornos, pueden servir de plataformas de investigación tanto para estudios observacionales como experimentales enfocados a la mejora de los tratamientos e intervenciones médicas³³.

La información que, por primera vez, está disponible en España sobre la efectividad¹ y coste-efectividad del MS/MS para el cribado neonatal de los ECM, debería ser utilizada por las CC.AA. y por las autoridades del Ministerio para el desarrollo de políticas de salud basadas en el conocimiento científico de efectividad y eficiencia social; así como para el establecimiento de criterios consensuados que contribuyan a reducir algunas variaciones que afectan a diferentes aspectos de los programas de cribado de ECM existentes actualmente en España.

Las limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a la metodología usada. A estas se añaden la necesidad de haber tenido que recurrir a datos procedentes de la literatura internacional para incorporar en el modelo la información sobre las probabilidades de transición. Otra limitación tiene que ver con la falta de información sobre la posible variabilidad para algunos parámetros del modelo, que pueden haber afectado a los análisis de sensibilidad. Además, no se han podido utilizar los AVACS, como medida de efectividad, al no disponer de esta información para la población española; por lo que como medida de efectividad hemos tenido que utilizar los años de vida ganados. Es asimismo discutible el valor umbral de 30.000 € por año de vida ganado (AVAC) sugerido por algunos investigadores españoles²⁰ como punto de corte para financiar las nuevas tecnologías sanitaria con fondos públicos. No parece que los decisores políticos en España estén atendiendo a este tipo de consideraciones para tomar decisiones sobre la inclusión o no de nuevas tecnologías a la cartera de servicios. Además, recientemente, en Holanda parece haberse iniciado un debate político y profesional que sitúa el valor umbral cercano a los 80.000€ por AVAC³⁴.

Las recomendaciones recientes de ampliar los programas de cribado neonatal deben basarse en modelos que aseguren su coste-efectividad, debiendo tenerse en consideración, además, los criterios de equidad y éticos³⁵. Dada la complejidad y la baja frecuencia de los trastornos susceptibles de poder ser incluidos en estos programas en el futuro, muchos de ellos mal conocidos en su evolución y pronóstico, se debería asegurar que junto a la incorporación tecnológica se cumplen los requisitos para el seguimiento adecuado de todos los casos. En continuidad, debería garantizarse tanto la accesibilidad como la competencia de los servicios asistenciales destinados a su seguimiento y control clínico.

VI. Conclusiones

- El cribado neonatal combinado de la PKU y el MCADD mediante la implantación de la MS/MS, ofrece una ratio de coste-efectividad favorable
- Cuando se disponga de evidencias de la efectividad del cribado neonatal de otros ECM, su incorporación al Programa de cribado con MS/MS contribuirá a mejorar la relación coste-efectividad de esta tecnología.
- La ratio de coste-efectividad se hace más favorable cuanto mayor es el volumen anual de muestras neonatales a procesar con la MS/MS, manteniéndose más o menos constante a partir de los 30-40 mil neonatos anuales.
- Los resultados de este informe respaldan la incorporación de la detección combinada de PKU y MCADD mediante MS/MS en las Comunidades Autónomas españolas en las que el número de nacidos vivos anuales está por encima de los 5.000
- Los programas de cribado neonatal basados en MS/MS para la detección combinada de PKU y MCADD en ámbitos territoriales con menos de 5 mil neonatos por año, no alcanzan ratios de coste-efectividad favorables.

VII. Recomendaciones

El tamaño de la población es una variable determinante a la hora de tomar decisiones sobre la incorporación de la MS/MS para el cribado neonatal de los ECM en un determinado lugar; especialmente si se desea llevar a cabo una asignación de recursos eficiente. Por esto, las CC.AA. cuyo número de nacimientos anuales está por debajo de los 5.000, podrían establecer acuerdos con otras CC.AA. geográficamente próximas, al objeto de compartir recursos y establecer mecanismos de coordinación que mejoren la eficiencia a la vez que se garantiza la calidad del programa de cribado.

Incluso en aquellas CC.AA. con número de nacimientos superiores a los 5.000 anuales existe la posibilidad de mejorar la eficiencia en el diseño de los programas de cribado de ECM, compartiendo recursos con otras CC.AA. cercanas geográficamente que estuvieran igualmente interesadas en la mejora de la eficiencia. Así por ejemplo, Ceuta y Melilla podrían adherirse al programa de cribado andaluz, o las asociaciones entre cantabros y asturianos o entre navarros y riojanos tendrían todo el sentido.

Es necesario alcanzar consensos sobre los esquemas organizativos que caracterizan a los programas de cribado neonatal de los ECM; incluyendo desde el lugar de toma de la muestra (hospital vs. centros de salud), momento de la toma de la muestra y de realización de las pruebas de MS/MS, y establecimiento de los puntos de corte para la interpretación de los resultados de la MS/MS. Cada una de estas variantes afectan tanto a la efectividad del programa (tasas de cobertura, validez de los resultados), como a sus costes; repercutiendo sobre su coste-efectividad. Sería oportuno favorecer el desarrollo de consensos sobre la acreditación de todos los laboratorios de cribado neonatal, cuyo alcance incluya todas las técnicas utilizadas para el cribado neonatal mediante procedimientos estandarizados como puede ser la norma UNE EN ISO 15189: "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia". El adecuado abordaje de cada uno de estos aspectos puede contribuir a la mejora de la calidad de los resultados y a la relación coste-efectividad del programa de cribado.

La incorporación de otros ECM al programa de cribado neonatal debe basarse, además de en las capacidades de los equipamientos, en la capacidad global del programa de cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección e

intervención de forma precoz¹. Por ello siguen siendo necesarios estudios adicionales y de calidad que nos ayuden a establecer la sensibilidad y la especificidad de la MS/MS en la detección de otros ECM, evaluando la efectividad a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento convencional y del impacto potencial del diagnóstico precoz mediante esta tecnología.

VIII. Contribución de los autores:

- *Juan Manuel Ramos Goñi*. Investigador adscrito a la Fundación Canaria de Investigación y Salud ha contribuido en el diseño del estudio, desarrollo del modelo, estimación de parámetros, interpretación de resultados y redacción este informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud: ha contribuido en el diseño del estudio, interpretación de resultados y redacción de este informe.
- *Mercedes Espada Sáenz-Torres*. Unidad de Química Clínica del Laboratorio Normativo de Salud Pública del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco ha contribuido en el diseño del estudio, estimación de parámetros y redacción de este informe.
- *Manuel Posada de la Paz*. Jefe de Área del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III ha contribuido en la redacción de este informe.

Revisores externos

- *Teresa Pàmpol Ros*. Instituto de Bioquímica Clínica. Corporación Sanitaria Clínica. Barcelona.
- *Elena Dulín Iñiguez*. Laboratorio de Cribado Neonatal Comunidad de Madrid. Hospital Universitario Gregorio Marañón.
- *Julio López Bastida*. Investigador adscrito al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
- *Juan Oliva Moreno*. Profesor Dpt. de Análisis económico y Finanzas. Universidad de Castilla la Mancha.

- *Francisco J. Vázquez Polo.* Catedrático Dpt. De Métodos cuantitativos. Fac. Ciencias Económicas y Empresariales de la Univ. de Las Palmas de Gran Canaria.
- *Lucinda Paz Valiñas.* Investigadora adscrita a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t)
- *Gerardo Atienza Merino.* Investigador adscrito a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t)

IX. Bibliografía

1. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en Tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07.
2. Makni H, St Hilaire C, Roob L, Larouche K, Blanquaert I. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme: rapport technique. [Internet]. Montreal: AETMIS 07-03A 182p. [consultado 10 mayo de 2007] Disponible en:
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/download.php?f=e840657794bdbf406fd87107dac7ee35>
3. Terry G. J. Derks, MD, Dirk-Jan Reijngoud, PhD, Hans R. Waterham, PhD, Willem-Jan M. Gerver, MD, PhD, Maarten P. Van Den Berg, MD, PhD, Pieter J. J. Sauer, MD, PhD, and G. Peter- A. Smit, MD, PhD. The natural history of Medium-Chain Acyl Coa Dehydrogenase deficiency in the Netherlands: Clinical presentation and outcome *J Pediatr* 2006;148:665-70.
4. R J Pollit. Introducing news screens: Why we are all doing different things. *J Inher Metab Dis* (2007) 30:423-429
5. O. A. Bodamer, G. F. Hoffmann and M. Lindner. Expanded newborn screening in Europe. *J Inher Metab Dis* (2007) 30:439-444
6. Diagnóstico precoz. En: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica*. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991:158-75.
7. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess*. 1999;3(8):i-iv, 1-104.
8. Cribaje. En: Muir Gray JA. *Atención Sanitaria Basada en la Evidencia Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria*. Madrid: Churchill Livingstone. 1997. p. 51-9.

9. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
10. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme. [Internet]. [Internet]; UK National Screening Committee, 2003 [consultado 19 de abril de 2007] Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/>
11. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months' experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(432):48-51.
12. Rashed MS, Rahbeeni Z, Ozand PT. Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. *Semin Perinatol.* 1999;23(2):183-93.
13. Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Fraga Bermudez JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2 ed. Madrid: Ergón 2006. p. 47-61.
14. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr.* 2005;94(8):1126-36.
15. Abdullah Pandor, Joe Eastham, James Chilcott, Suzy Paisley, Catherine Beverley. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 22:3 (2006), 321–326.
16. Christian S. Van Der Hilst, MSC, Terry G.J. Derks, MD, PhD, Dirk-Jan Reijngoud, PhD, G. Peter A. Smit, MD, PhD, and Elisabeth M. Tenvergert, PhD. Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands. *J Pediatr* 2007;151:115-20
17. Instituto Nacional de Estadística INE (www.ine.es)
18. Marion Haas, PhD, Meredyth Chaplin, BAPPSC, Pamela Joy, PhD, Veronica Wiley, PhD, Carly Black, BPSYCH, and Bridget Wilcken, MBCHB. Healthcare Use and Costs of Medium-chain

Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency in Australia: Screening Versus No Screening *J Pediatr* 2007;151:121-6

19. Comunicación "Programa de Cribado Neonatal por Espectrometría de masas en tándem. Resultados 2000-2003". J.A. Cocho, D.E. Castiñeiras; M.D. Bóveda; M. Rebollido; A.J. Iglesias; C.Colón; J.R. Alonso-Fernández; M.L. Couce; J.M. Fraga. V Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid del 5 al 7 de noviembre de 2003.
20. Bastida López, J. et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de Salud, D.L. 2008. 95 p.; 24cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Consumo. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCO ; 2006/22)
21. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. What is an efficient health technology in Spain? *Gac Sanit.* 2002 Jul-Aug;16(4):334-43ç.
22. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/>)
23. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública. Servizo de Programas Poboacionais de Cribado. Actualización do Programa Galego para a Detección Precoz de Enfermidades Endócrinas e Metabólicas en Periodo Neonatal. Resultados 1995-2005; 2006. Report No.: SERIE II: Sección E. ENDÓCRINAS E METAB: Informe 3.
24. Mark J. C. Nuijten, Marja H. Pronk, Mark J. A. Brorens, Yechiel A. Hekster, Jacques H. M. Lockfeer, Peter A. G. M. de Smet, Gouke Bonsel and Ary van der Kuy. Reporting Format for Economic Evaluation Part II: Focus on Modelling Studies. *Pharmacoeconomics* 1998 Sep; 14 (3)
25. Laura N. Venditti, Charles P. Venditti, Gerad T. Berry, Paige B. Kaplan, Edward M. Kaye, Henry Glick and Charles A. Stanley. Newborn screening by tandem mass spectrometry for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase: A Cost-effectiveness analysis. *Pediatric* 2003;112;1005-1015.
26. Aaron E. Carrol and Stephen M. Downs. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatric* 2006;117;S287-S295.

27. Khai Tran, Srabani Banerjee, Huimin Li, Hussein Z. Noorani, Shaila Mensinkai, Kent Dooley. Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *Clinical biochemistry* 40 2007; 235-241.
28. Lisa Feuchtbaum and George Cunningham. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatrics* 2006;117;S280-S286.
29. Lauren E Cipriano, BSc, BA, Anthony Rugar, PhD, Gregory S. Zaric PhD. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: Result from a decision-analytic model. *Value in Health* 2007; 10(2):83-97.
30. Ralph P. Insinga, BA, Ronald H. Laessig, PhD, and Gary L. Hoffman, BA. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin newborn screening panel.
31. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem* 2008;54:657--64.
32. Impact of Expanded Newborn Screening - United States, 2006. *MMWR*, September 19, 2008 / 57(37);1012-1015.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5737a2.htm>
33. Kemper AR, Boyle CA, Aceves J, et al. Long-term follow-up after diagnosis resulting from newborn screening: statement of the U.S. Secretary of Health and Human Services' Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetics Disease in Newborns and Children. *Genet Med* 2008;10:259--61.
34. Wija Oortwijn, Ger Van Der Kilt. Problematic notions in Dutch health care package decisions. V Annual Meeting HTAi 2008.
35. Elena Dulín-Íñiguez, Mercedes Espada, Iñaki Eguileor-gurtubai. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-5