

Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



VALLEJO TORRES, L.

Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa / L. Vallejo Torres... [et al.]. – Madrid : Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de la Salud. – 79 p. ; 24 cm. – (Colección : Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie : Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-15-039-8

1. Cribado neonatal 2. Deficiencia de biotinidasa 3.
Efectividad y Coste-efectividad
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio
de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuéllar Pampa L, Couce Pico ML, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E, Pineda Marfa M, Campistol Plana J, Serrano-Aguilar P. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Raquel Zubizarreta, jefa del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia, y a los miembros del Laboratorio de Metabolopatías del Hospital Clínico Universitario de Santiago, así como a Mercedes Espada Sáenz-Torre, coordinadora de la Unidad Central del Programa de Cribado Neonatal del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

Índice

Siglas y Acrónimos	11
Resumen Ejecutivo	13
Executive Summary	15
I. Introducción	17
I.1. Deficiencia de Biotinidasa	20
II. Objetivos	23
III. Metodología	25
III.1. Revisión de la literatura	27
III.2. Modelo conceptual	27
III.3. Estimación de parámetros	29
III.3.1. Estimación de probabilidades	29
III.3.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios	33
III.3.3. Estimación de la efectividad	40
III.3.4. Pérdidas de productividad	42
III.4. Análisis de sensibilidad probabilístico	43
III.5. Análisis de impacto presupuestario	44
IV. Resultados	47
IV.1. Resultados determinísticos	47
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	48
IV.3. Resultados del impacto presupuestario	52
V. Discusión	57

VI. Conclusiones	61
VII. Recomendaciones	63
Contribución de los autores, expertos y revisores externos	65
Declaración de intereses	67
Referencias	69
Anexos	77
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	77

Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencia al nacimiento de la deficiencia de biotinidasa y probabilidades relativas al cribado.....	31
Tabla 2. Probabilidades de complicaciones en pacientes sin tratamiento.....	32
Tabla 3. Salario bruto anual de los diferentes recursos humanos que participan en el programa de cribado	35
Tabla 4. Datos de utilización de recursos para el cribado de DB en la Comunidad de Galicia	36
Tabla 5. Recursos requeridos para la extracción de sangre del test confirmatorio	37
Tabla 6. Costes unitarios.....	40
Tabla 7. Valor de las utilidades de los estados de salud relativos a complicaciones	41
Tabla 8. Cálculo de esperanza de vida con retraso del desarrollo para la población española	42
Tabla 9. Resultados del caso base (coste por prueba País Vasco).....	47
Tabla 10. Resultados del caso base (coste por prueba Comunidad de Galicia).....	47
Tabla 11. Resultados incluyendo costes de productividad.....	48
Tabla 12. Resultados del análisis probabilístico.....	48
Tabla 13. Impacto presupuestario (coste por prueba País Vasco).....	54
Tabla 14. Impacto presupuestario (coste por prueba Comunidad de Galicia).....	55

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del modelo de árbol de decisión simplificada.....	28
Figura 2. Plano coste-efectividad incremental	49
Figura 3. Curva de aceptabilidad coste-efectividad.....	50
Figura 4. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos.....	50
Figura 5. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental.....	51
Figura 6. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVAC incrementales	51
Figura 7. Impacto presupuestario cribado y tratamiento (coste por prueba País Vasco).....	56
Figura 8. Impacto presupuestario cribado y tratamiento (coste por prueba Galicia).....	56

Siglas y Acrónimos

AECNE	Asociación Española de Cribado Neonatal
AECOM	Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo
ANCOVA	Análisis de Covarianza
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
BTD	Biotinidasa
CACE	Curvas de Aceptabilidad sobre el Coste-Efectividad
CC. AA.	Comunidades Autónomas
CIE-9	Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición
CEDEM	Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DB	Deficiencia de Biotinidasa
DUE	Diplomado Universitario en Enfermería
ECM	Errores Congénitos del Metabolismo
GA-I	Acidemia glutárica tipo I
IC	Intervalo de Confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
LCHADD	Deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
MCADD	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NICE	National Institute for Care and Clinical Excellence
RCEI	Razón de Coste-Efectividad Incremental
SAAD	Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia
SNS	Sistema Nacional de Salud
TEL	Técnico Especialista de Laboratorio
TSE	Titulado Superior Especialista
UAM	Universidad Autónoma de Madrid
VEIP	Valor Esperado de la Información Perfecta

Resumen Ejecutivo

Introducción

La homogeneización de los programas de cribado neonatales ofrecidos en las distintas comunidades autónomas de España es uno de los objetivos que persigue el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Tras la decisión de ampliar a siete las metabolopatías incluidas en el programa único de detección precoz ofrecido en la cartera básica común del Sistema Nacional de Salud, se estudia ahora incorporar tres enfermedades adicionales, incluyendo la deficiencia de biotinidasa. Varios son los aspectos que se deben considerar en la decisión de incorporar nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatales, entre los que se incluye el estudio de la eficiencia del programa, comparando los costes y los resultados en salud de la detección precoz de la enfermedad con la detección a través de la manifestación sintomatológica.

Objetivo

Determinar la eficiencia, en términos de coste-efectividad, de incorporar la detección precoz de la deficiencia de biotinidasa en el programa único de cribado neonatal, así como su impacto presupuestario.

Metodología

Se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad que compara dos alternativas: implantar el cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa o realizar la detección clínica de esta enfermedad. El modelo sigue a los neonatos durante toda su vida, reflejando el impacto de los tratamientos preventivos que se puedan instaurar gracias a la detección precoz. La perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud y el Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD), teniendo en cuenta los costes directos sanitarios y de dependencia, expresados en euros de 2013. Se estimaron los costes relativos al programa de cribado incluyendo el coste de las pruebas de cribado, pruebas confirmatorias así como los costes de tratamiento y seguimiento de los afectados detectados precozmente. Estos costes se compararon con los costes derivados de las complicaciones de la

deficiencia de biotinidasa no detectada a través de cribado neonatal. A su vez, comparamos los costes con la efectividad del programa de cribado. La efectividad se midió empleando una medida que combina información sobre la esperanza de vida y la calidad de vida relacionada con la salud, los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Tanto los costes como la efectividad se descontaron al 3%. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

Resultados

Según los resultados de esta evaluación, el programa de cribado de la deficiencia de biotinidasa estaría ligado tanto a un ahorro de costes como a una mejora en la calidad de vida de los individuos. La cuantía del ahorro, teniendo en cuenta la perspectiva del largo, se sitúa entre 1,4 € y 2,4 € por niño cribado cuando el coste de la prueba es de 1,9 € y 0,9 €, respectivamente. Los resultados del análisis del impacto presupuestario que desglosa los costes incrementales año a año, muestran que el ahorro estimado proviene de los costes que se evitan en el largo plazo, de forma que el programa de cribado generaría ahorros a partir de decimoquinto o sexto año de funcionamiento según el coste por prueba sea de 1,9 € o 0,9 €, respectivamente. El análisis de sensibilidad mostró que los resultados son robustos, estimándose una probabilidad del 94% de que el cribado de biotinidasa sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC.

Conclusiones

El cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa se considera coste-efectivo, generando tanto una mejora en la calidad de vida de la población como un ahorro de costes cuando se tienen en cuenta los beneficios de la detección precoz de la enfermedad a largo plazo.

Executive Summary

Introduction

The Ministry of Health, Social Services and Equality aims to reduce the inequalities in the newborn screening programmes offered in the different regions in Spain. After the decision to increase to seven the number of conditions included in the early detection programme offered nationally, decisions makers are now considering the inclusion of three additional conditions, including biotinidase deficiency. Newborn screening programmes have to meet a series of requirements, including providing evidence on the cost-effectiveness of the programme, by comparing the costs and health outcomes of early detection to those related to the clinical diagnosis.

Aims

To evaluate the cost-effectiveness of incorporating biotinidase deficiency to the series of conditions being screened in the newborn screening programme in Spain, and to determine the budget impact of its implementation.

Methods

We developed a cost-effectiveness model that compared two options: including biotinidase deficiency to the diseases screened in the national screening programme and to not include this condition in the early detection programme and diagnose the condition by clinical diagnosis. The model takes into account the life expectancy of the newborns, capturing the impact on the long term of the early detection. The perspective of the analysis was that of the National Health Service and the Health Care System for the Autonomy and Care of Dependent Persons in Spain, expressing the costs in 2013 prices. We estimated the costs related to the screening programme including screening tests, confirmation tests, as well as treatment and follow up costs of those detected by the programme. These costs were compared with those related to the clinical diagnosis of the condition. The differences in the costs were then compared with the difference on the effectiveness. Effectiveness was measured using Quality Adjusted Life Years (QALY),

which combine information on the quality of life and length of life of the individuals. Health outcomes and costs were discounted at a 3% rate. We undertook a probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation.

Results

According to the results of this study, newborn screening for biotinidase deficiency is both cheaper and more effective. When taking the long term perspective, the cost-savings related to the programme per child are 1.4 € and 2.4 €, when the cost of the screening test is 1.9 € and 0.9 €, respectively. The results for the budget impact, which considers the incremental cost per year of the programme, shows that the cost-savings comes from treatment costs avoided in the long run. The programme would generate cost-savings from the 6th or from the 15th year, depending on the price of the test, 1.9 € and 0.9 €, respectively. The results were found to be robust in the sensitivity analysis, estimating that newborn screening for biotinidase deficiency is cost-effective with a probability of 94% and for a willingness to pay per QALY gain of 30,000 €/QALY.

Conclusions

Newborn screening for biotinidase deficiency was found to be cost-effective, leading to both a clinical improvement and a reduction in the long term costs when considering the benefits of early detection in the long run.

I. Introducción

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un grupo numeroso y heterogéneo de enfermedades hereditarias de muy baja frecuencia y base bioquímica que afectan, entre otros procesos, al metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos grasos, de los carbohidratos, de los ácidos orgánicos o del metabolismo energético mitocondrial [1]. Los ECM comprometen gravemente tanto la expectativa como la calidad de vida de las personas afectadas. Además, la extraordinaria baja frecuencia de estas entidades ha dificultado el desarrollo y la disponibilidad de procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, efectivos. Sin embargo, la morbi-mortalidad asociada a algunas de estas enfermedades endocrino-metabólicas, como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo congénito, puede verse reducida cuando se realiza una intervención sanitaria adecuada y en el momento oportuno [2,3].

La Comisión Europea ha llevado a cabo, a lo largo de los diez últimos años, políticas para promover y reforzar las acciones frente a las enfermedades raras o de baja frecuencia [4]. Estas políticas se incorporan progresivamente en España y en el resto de estados miembros, por medio de planes o estrategias específicas [3], en las que se incluye la necesidad de promover programas universales de diagnóstico precoz de los ECM que respeten los principios de equidad y eficiencia.

Durante los últimos años, la situación de la oferta de programas de cribado neonatal en España ha sido heterogénea entre las distintas comunidades autónomas (CC. AA.), tal como han mostrado en sus informes la Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) y la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) [5]. Un documento de consenso elaborado por expertos en ECM de España también señalaba estas diferencias y proponía, entre otras medidas, la definición de los criterios a utilizar para incorporar nuevas patologías al cribado neonatal; la definición de enfermedades a incluir en el cribado de todas las CC. AA.; y la homogeneización de los programas, revisando los diferentes componentes de los programas conjuntamente, definiendo indicadores de calidad y resultados comunes [2].

Es posible que el carácter descentralizado de la planificación y gestión sanitaria, por un lado, y la ausencia de consenso nacional sobre

los criterios que deberían regir el diseño y ejecución de este tipo de programas, por otro, hayan configurado una oferta de programas de cribado de ECM heterogénea, de la que no siempre se ha valorado su efectividad o eficiencia [6–8].

En diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), aprobó el “Documento Marco sobre cribado poblacional” [9], en el que se establecían criterios que pudieran servir de guía a los sistemas de salud de las CC. AA. para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas.

En 2011, la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública establece que las Administraciones Públicas impulsarán acciones de prevención secundaria, como son los programas de detección precoz de la enfermedad. Estas actuaciones se realizarán en condiciones de igualdad, concretándose este derecho en una oferta única de cribados poblacionales. Establece también que la práctica de pruebas de cribado se realizará conforme a criterios científicos y a los principios de equidad, de pertinencia, de precaución, de evaluación, de transparencia, de integralidad y de seguridad. Entre los programas de cribado, el dirigido al cribado neonatal es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de salud pública.

Por otra parte, el Consejo Interterritorial en su reunión de 29 de febrero de 2012, acordó la creación de un Grupo de trabajo con el objetivo de revisar la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) para identificar y priorizar las prestaciones que es preciso detallar, clarificar y/o concretar con el fin lograr una mayor homogeneidad en su contenido, evitando diferencias entre los usuarios del SNS. Los cribados se contaban entre los temas priorizados, iniciándose el trabajo por el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas.

Como resultado de ese trabajo, el CISNS aprobó en julio de 2013 las enfermedades que formarían parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas incluido en la cartera común básica del SNS. Las enfermedades acordadas son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), aciduria glutárica tipo I (GA-I) y la enfermedad de células falciformes.

EL CISNS también estableció que la incorporación de este programa poblacional de cribado neonatal en la cartera común básica de servicios del SNS debe acompañarse del desarrollo de:

- Un Sistema de Información de cribado neonatal que permita a nivel autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de este programa poblacional.
- Un Sistema de gestión de la calidad que permita abordar de manera homogénea en todas las CC. AA. los procesos de cribado, para ello es fundamental la elaboración de protocolos consensuados y su implementación en el SNS.

En este sentido, el 18 de diciembre de 2013 el Consejo Interterritorial del SNS aprobó el documento “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS” [10]. En este documento se definen los objetivos de calidad que deben cumplir las etapas del programa y los requisitos necesarios o recomendables para la consecución de estos objetivos.

Los programas de cribado deben reunir una serie de criterios utilizados internacionalmente [11] y que han sido recientemente revisados y actualizados [12]. En España, el “Documento Marco sobre cribado poblacional” resume y adapta estos criterios, destacando, entre otros factores, la necesidad de mostrar evidencia sobre la eficiencia, o el coste-efectividad, del programa, comparando los costes y los beneficios en salud del cribado frente a la detección mediante diagnóstico clínico [9]. Las evaluaciones económicas de los programas de cribado neonatales requieren la identificación y cuantificación de los costes específicos relacionados con el programa, los costes de seguimiento y tratamiento de los niños detectados pre-sintómicamente así como de los costes de tratamiento de los niños que no se detectan precozmente y pueden desarrollar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La diferencia de estos costes debe a su vez compararse con los beneficios en términos de salud del programa para la población diana en conjunto, es decir, para los recién nacidos. Esta comparación permite considerar si el coste añadido de una intervención sanitaria, como la incorporación de una determinada enfermedad al programa de cribado, está justificado por los beneficios en salud que reporta a la población.

Para continuar aportando información científicamente válida y relevante que pueda guiar el desarrollo y favorecer el establecimiento de una base homogénea para las políticas de cribado neonatal en España,

se ha solicitado el estudio del coste-efectividad de la deficiencia de biotinidasa (DB).

I.1. Deficiencia de Biotinidasa

La biotina es una vitamina esencial que pertenece al complejo vitamínico B hidrosoluble y funciona como coenzima para cuatro carboxilasas que son esenciales para el correcto funcionamiento de la gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos, y del catabolismo de diversos aminoácidos de cadena ramificada. La deficiencia de biotinidasa es un error congénito del metabolismo del reciclaje de la biotina que se transmite con herencia autosómica recesiva [11]. La incidencia de esta enfermedad ha sido estimada en 1:60.000 recién nacidos vivos, en base a un estudio que incluía 14 países y más de 8 millones de niños cribados entre 1984 y 1990. Para el caso del déficit total (también conocido como profundo, y definido como <10% de la actividad biotinidasa medida en suero) la incidencia observada fue de 1:112.271, mientras que para el déficit parcial (10-30% de la actividad) fue de 1:129.282 [12].

Sin tratamiento, la sintomatología clínica de esta condición es variable, pudiendo encontrarse afecciones neurológicas tales como convulsiones, hipotonía, ataxia, atrofia óptica, sordera neurosensorial y retraso del desarrollo psicomotor y mental que en algunos pacientes se presenta con rasgos autistas; también son comunes las afecciones dermatológicas como eccemas, caída del cabello y alopecia; y las afecciones infecciosas y oftalmológicas [13]. Algunos pacientes solo llegan a presentar algunos de estos síntomas mientras que otros desarrollan el espectro sintomático completo. Prácticamente la totalidad de afectados del déficit total experimentan síntomas o están en riesgo de presentarlos si no son tratados [14], aunque existe evidencia de adultos identificados a través de estudios familiares que no habían experimentado ningún síntoma [15]. Los individuos afectados del déficit parcial no tratados pueden presentar cualquiera de los síntomas señalados aunque suelen ser más leves y ocurren principalmente cuando el paciente se encuentra en situación de estrés metabólico.

El tratamiento de la DB total consiste en la administración por vía oral de dosis farmacológicas de biotina (entre 10-40 mg/día, aunque la mayoría de pacientes recibe 10 mg al día). Aunque no existe consenso sobre la necesidad de tratamiento continuado en pacientes con déficit parcial, la recomendación general y aplicada en España es la administración de una dosis de 5 mg de biotina a la semana, dado que

el tratamiento no presenta toxicidad [13]. Además de recibir tratamiento con biotina, los pacientes con DB deben realizar controles periódicos incluyendo exámenes auditivos y oftalmológicos. Varios estudios han mostrado que los niños con DB identificados pre-sintómicamente a través de programas de cribado neonatal y bajo tratamiento no experimentan las manifestaciones clínicas de la DB [14]. Sin embargo, aplicado a pacientes que ya presentan síntomas el tratamiento puede ser solo parcialmente efectivo, persistiendo en la mayoría de los casos los problemas relacionados con retrasos del desarrollo, la atrofia óptica y la sordera neurosensorial.

La prueba de cribado de la DB consiste en la medida de la actividad biotinidasa en sangre en papel utilizando un ensayo enzimático o fluorimétrico semicuantitativo. Esta prueba se realiza en el marco de programas de cribado neonatal en múltiples países incluyendo Estados Unidos, Holanda, Alemania y Suiza. En España el cribado neonatal de la DB ya se realiza en las Comunidades de Galicia y Murcia.

II. Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar el coste-efectividad y el impacto presupuestario de un programa de cribado neonatal poblacional de la deficiencia de biotinidasa en España comparando los resultados en salud y los costes del programa de cribado frente a la detección mediante diagnóstico clínico.

III. Metodología

Esta evaluación compara los costes y los resultados en salud de dos estrategias; incorporar la deficiencia de biotinidasa al grupo de metabolopatías incluidas en el programa de cribado nacional frente a no realizar el cribado neonatal de esta enfermedad e identificar a los afectados tras la manifestación sintomatológica de la enfermedad.

La perspectiva empleada en una evaluación económica delimita la naturaleza de los costes que se incluyen en la evaluación, por ejemplo la perspectiva del sector público, del paciente, o de la empresa privada. Al tratarse este estudio de un informe para el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la perspectiva del análisis fue la perspectiva conjunta del Sistema Nacional de Salud (SNS) y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD), es decir, tenemos en cuenta los costes sanitarios y de dependencia que son incurridos por el sector público. De forma adicional incluimos los costes relacionados con las posibles pérdidas de productividad de pacientes afectados de esta condición.

Los beneficios para el paciente se midieron utilizando la medida “Años de Vida Ajustados por Calidad” (AVAC). Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente y es ampliamente recomendada y utilizada en evaluaciones económicas [16]. Al tratarse de una medida de salud genérica (es decir, no específica para una enfermedad concreta) nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud.

La evaluación se basó en un modelo de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la incidencia de la enfermedad, la eficacia de la prueba de cribado, así como sobre las consecuencias de la enfermedad cuando ésta es identificada precozmente frente al padecimiento de sus manifestaciones clínicas en términos tanto de costes como de efectos en salud. El modelo toma la forma de un árbol de decisión con dos ramas principales donde comparamos las siguientes estrategias: 1) cribado neonatal de deficiencia de biotinidasa frente a 2) la estrategia de no cribar y detectar clínicamente por aparición de síntomas. El modelo representa un horizonte temporal que contempla la esperanza de vida de los individuos.

Realizamos por separado un modelo para la deficiencia parcial y otro para la deficiencia total debido a que tanto la incidencia, el tratamiento y las consecuencias de estas formas de DB son diferentes en cada caso. No obstante, al tratarse de la misma prueba de cribado y diagnóstico, los resultados se muestran conjuntamente considerando una única prueba para ambos grados de deficiencia.

La medida de coste-efectividad utilizada para la presentación de los resultados es la razón de coste-efectividad incremental (RCEI). Este ratio se define como la diferencia de los costes medios de cada alternativa dividida por la diferencia de la efectividad media de cada alternativa.

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Aunque no existe consenso en España sobre cuál debe ser la disponibilidad a pagar de referencia para un financiador por cada unidad de AVAC ganado, en este trabajo se consideró la recomendación general de emplear 30.000 € por año de vida ajustado por calidad [17]. Es decir, se considera que una estrategia es coste-efectiva si ésta genera años de vida ajustados por calidad a un coste inferior de 30.000 € por unidad.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida et al. [18] y las recomendaciones metodológicas estándares, empleando una descripción narrativa acompañada de tablas y gráficos. De acuerdo, a esta guía, los resultados de costes y efectividad se han descontado al 3%.

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar. El análisis probabilístico nos permite, además de estimar los intervalos de confianza de la razón de coste-efectividad incremental, calcular las curvas de aceptabilidad sobre el coste-efectividad (CACE). Las CACE nos indican, teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los parámetros utilizados en el modelo, la probabilidad de que una estrategia sea coste-efectiva para diferentes valores de disponibilidad a pagar por AVAC ganado.

III.1. Revisión de la literatura

Se realizaron varias búsquedas estructuradas en diferentes recursos documentales con diferentes objetivos. Para tratar de identificar toda la información disponible sobre la deficiencia de biotinidasa, se ejecutaron, a través de la plataforma OvidSP [19], estrategias de búsqueda en las bases de datos Medline y Embase. También se realizó una búsqueda en DARE, NHSEED, HTA, a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [20], con el objetivo de localizar estudios de costes y evaluaciones económicas que abordaran el cribado neonatal de la DB. El detalle de las estrategias usadas puede ser consultado en el Anexo 1.

Las búsquedas estructuradas se complementaron con varias búsquedas manuales en las listas de referencias de los documentos resultantes de las estrategias ejecutadas inicialmente. Además, se realizaron varias búsquedas en Internet, a través de Google, con el objetivo de localizar otras fuentes que pudiese aportar datos de interés. Finalmente, se consultó a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales.

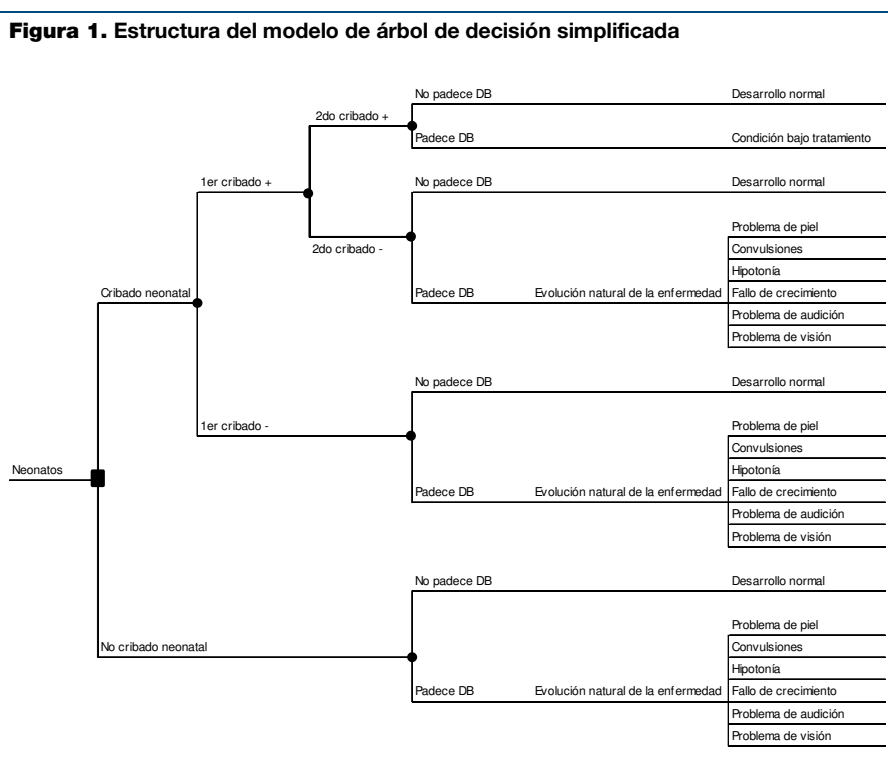
III.2. Modelo conceptual

El modelo se basa en un árbol de decisión que mostramos de forma simplificada en la Figura 1. Se definen dos ramas principales, la rama superior ("Cribado neonatal") representa la inclusión de la DB en el programa de cribado, mientras la rama inferior ("No cribado neonatal") representa que esta enfermedad no se incorporará al programa de cribado, por lo que su detección continuará realizándose tras la manifestación de los síntomas clínicos.

La prueba de cribado, para la que se ha asumido una cobertura del 100% de los neonatos, puede tener un resultado positivo o negativo. Si el resultado es positivo se realiza una segunda prueba, y en caso de dos resultados positivos en la prueba de cribado se realizarán las pruebas diagnósticas confirmatorias. El resultado de estas pruebas diagnósticas puede confirmar que el neonato padece la enfermedad (verdadero positivo), por lo que el paciente comenzaría el tratamiento, o la prueba confirmatoria podría resultar negativa (falso positivo), en este último caso se habría descartado que el neonato padeciera la enfermedad, por lo que podrá desarrollar una vida normal, tras informar a la familia.

En principio es posible la aparición de falsos negativos, es decir, de resultados negativos de la prueba de cribado que en realidad se corresponden a un neonato afectado de la condición. Si se produjera tal caso, estos pacientes falsos negativos serían tratados en el modelo y a efectos del curso de la patología de idéntica manera que los pacientes no cribados.

Los pacientes no detectados precozmente mediante cribado no reciben un tratamiento preventivo, por lo que el diagnóstico tiene lugar al aparecer los síntomas de la condición. Estos individuos experimentarán la evolución natural de la condición y sus posibles afecciones. El modelo también contempla la posibilidad de que estos pacientes no lleguen nunca a debutar con un episodio de manifestación clínica de la condición.



III.3. Estimación de parámetros

III.3.1. Estimación de probabilidades

III.3.1.1. Prevalencia al nacimiento y probabilidades relativas al cribado

La experiencia de las comunidades autónomas donde se realiza el cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa, especialmente el amplio recorrido de la Comunidad de Galicia, ofrece la oportunidad de emplear la información obtenida en estas comunidades para evaluar la posible implantación del programa a nivel nacional. El laboratorio de metabolopatías del Hospital Clínico Universitario de Santiago nos ha facilitado información sobre la incidencia, tasas de repeticiones y de sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado observadas en la Comunidad de Galicia (comunicación personal).

Aunque en ocasiones, por conveniencia, se habla de “incidencia” de los ECM, el cálculo de una incidencia real en sentido estricto para este tipo de defectos no es viable, al existir muchos casos perdidos por aborto espontáneo que no es posible contabilizar. En su lugar, para contabilizar los nuevos casos de estas enfermedades se emplea la “prevalencia al nacimiento”, correspondiente al número de casos que presentan la condición de entre los neonatos vivos durante un determinado periodo de tiempo [21]. El programa de cribado en la CC. AA. de Galicia nos aporta datos sobre la prevalencia al nacimiento de la DB. Desde abril de 1987 hasta octubre de 2013 se cribaron un total de 540.963 recién nacidos, identificándose 24 casos, 16 con deficiencia parcial y 8 con deficiencia total. Asumimos en esta evaluación esta prevalencia al nacimiento para el conjunto de la población española, estimando por tanto una prevalencia al nacimiento de 1:33.810 para la forma parcial, y de 1:67.620 para la forma total (Tabla 1). La prevalencia al nacimiento de ambos grados en conjunto sería de 1:22.540.

La tasa de repetición tras la primera prueba de cribado se estimó en base a la información proporcionada para el período entre septiembre de 1994 y octubre de 2013 en el que se analizó un total de 386.840 niños y en el que se repitieron 1.707 determinaciones, es decir el 0,44% de las primeras muestras. Este dato no incluye las muestras inadecuadas analizadas en el mismo periodo.

La tasa de verdaderos positivos y falsos negativos se deriva de la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado tras la realización de la segunda prueba de cribado. La información proporcionada por el programa de Galicia señala no haber experimentado ningún caso de falso negativo en los años en los que se lleva desarrollando el programa. Sin embargo se detectaron 35 falsos positivos tras la realización de la prueba de cribado en la segunda muestra en el periodo donde también identificaron 24 casos de DB. Por tanto la sensibilidad y especificidad de la prueba es estimada en 100% y 99,994%, respectivamente. Estos resultados son muy similares a los presentados en Kwon & Farrel, 2000 [22] quienes realizaron un análisis de las tasas de sensibilidad y especificidad de la prueba de la DB revisando los datos de los programas de cribado de todos los estados de Estados Unidos entre 1994-1995. En consonancia con el caso gallego, no se encontró evidencia de ningún falso negativo, estimándose por tanto una sensibilidad aparente del 100% para la prueba del déficit de la biotinidasa; mientras que la especificidad de la prueba se estimó en un 99,98%.

En cuanto a la efectividad del cribado de la DB, varios son los estudios que han mostrado que los pacientes identificados presintómicamente a través del cribado neonatal y bajo tratamiento no experimentan las manifestaciones clínicas de la DB [23–28]. Sin embargo en algunos estudios se han encontrados casos sintomáticos de pacientes detectados a través de cribado neonatal, pero estos han sido relacionados a la falta de adherencia al tratamiento en familias romaníes en Hungría [29] o a la aparición de síntomas con anterioridad al comienzo del tratamiento en Austria [30]. En el estudio realizado por Couce et al 2011 [13] en España, un paciente con DB parcial identificado en el programa de cribado experimentó convulsiones a los 3 años que cesaron tras la administración de biotina; esto ha fomentado la recomendación de la administración de 5 mg de biotina a la semana en casos de DB parcial. El resto de pacientes no ha presentado sintomatología clínica. Por tanto, asumimos que bajo el protocolo actual español los individuos identificados precozmente siguen la pauta de tratamiento recomendado y no experimentan las afecciones clínicas de la DB.

Tabla 1. Prevalencia al nacimiento de la deficiencia de biotinidasa y probabilidades relativas al cribado

	Valor	Error Estándar	Fuentes	Distribución probabilidad
Prevalencia DB total	1:67.620	0,00001	Comunidad de Galicia	Beta
Prevalencia DB parcial	1:33.810	0,00001	Comunidad de Galicia	Beta
Tasa de repetición	0,00441	0,00011	Comunidad de Galicia	Beta
Sensibilidad prueba de cribado	1,00000	-	Comunidad de Galicia	-
Especificidad prueba de cribado	0,999935	0,00001	Comunidad de Galicia	Beta

Nota: DB = Deficiencia de biotinidasa

III.3.1.2. Probabilidades relacionadas con el curso de la enfermedad

Realizamos una revisión de los estudios que describen series de casos de pacientes afectados de DB que no fueron detectados a través de un programa de cribado [13,24,27,31–37]. A partir de estos datos estimamos la probabilidad de las consecuencias más comunes de la DB sin tratamiento: convulsiones, hipotonía, retraso del desarrollo (para este último nos centramos en el retraso mental), problemas dermatológicos, auditivos y oftalmológicos.

El objetivo inicial fue el de estimar probabilidades de cada uno de estos síntomas por separado para la forma parcial y la forma total de la DB, sin embargo en muchos casos no fue posible realizar esta distinción dado que los estudios o no especifican el grado de deficiencia de los individuos incluidos o el número de pacientes es demasiado bajo y no permite estimar una probabilidad por separado. Por tanto, para aquellas afecciones que se han observado en la literatura en ambas formas de DB pero cuyos estudios no permiten la estimación por separado de su probabilidad en cada una asumimos la misma probabilidad en los dos grados de deficiencia. Si la evidencia explícita (especificando el grado de deficiencia de los pacientes observados) se limita a casos de DB total, asumimos que la probabilidad de esta afección es cero en la DB parcial.

Nuestro modelo permite cualquier combinación de afecciones posibles y asumimos que la ocurrencia de cada afección es

independiente de las otras. Esto podría considerarse una limitación ya que la experimentación de una de las complicaciones podría inducir o estar relacionada con otras complicaciones, pero no poseemos datos sobre estas probabilidades condicionadas.

Los estudios identificados muestran que los niños afectados de DB que no están bajo tratamiento normalmente exhiben síntomas entre la primera semana de vida y los 10 años, con una media de 3,5 meses [14]. En esta evaluación asumimos que los síntomas, cuando aparecen, de la serie de afecciones agudas (convulsiones, hipotonía y problemas de piel) lo hacen durante el primer año de vida, mientras que los síntomas de las afecciones con carácter crónico (pérdida auditiva, atrofia óptica y retraso mental), cuando surgen, se harán evidentes en el segundo año de vida. En el análisis de sensibilidad variamos la edad de aparición de síntomas de las posibles enfermedades crónicas entre los 2 y los 10 años de edad.

Las probabilidades estimadas se presentan en la Tabla 2, que corresponden al meta-análisis, utilizando modelos de efectos fijos, de los valores reportados en los estudios que aportaron datos sobre cada afección.

Tabla 2. Probabilidades de complicaciones en pacientes sin tratamiento				
	Valor	Error Estándar	Fuentes	Distribución probabilidad
Probabilidades de complicaciones en DB total				
Convulsiones	0,5575	0,0467	[13,31,33,36,37]	Beta
Hipotonía	0,5000	0,0913	[13,33,37]	Beta
Problema de piel	0,3429	0,0802	[13,33,36,37]	Beta
Pérdida auditiva	0,6154	0,0603	[24,27,34]	Beta
Atrofia óptica	0,1667	0,0393	[24,32]	Beta
Retraso mental	0,3478	0,0993	[13,35–37]	Beta
Probabilidades de complicaciones en DB parcial				
Convulsiones*	0,5575	0,0467	[13,31,33,36,37]	Beta
Hipotonía	0,0000	No casos identificados		Beta
Problema de piel*	0,3429	0,0802	[13,33,36,37]	Beta

Tabla 2. Probabilidades de complicaciones en pacientes sin tratamiento				
	Valor	Error Estándar	Fuentes	Distribución probabilidad
Probabilidades de complicaciones en DB parcial				
Pérdida auditiva	0,3429	0,0802	[13,33,37]	Beta
Atrofia óptica	0,0000	No casos identificados		Beta
Retraso mental*	0,3478	0,0993	[13,35-37]	Beta

Nota: DB = Deficiencia de biotinidasa *Asumimos la misma probabilidad en la DB parcial y total

III.3.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios

III.3.2.1. Costes del programa de cribado

La prueba de cribado consiste en la medida de la actividad biotinidasa en sangre en papel utilizando un ensayo enzimático colorimétrico o fluorimétrico semicuantitativo. El uso de otras técnicas como la espectrometría de masas en tándem no está considerada una tecnología óptima para el cribado de la DB [38]. En caso de positividad del resultado de cribado se repite el análisis sobre la misma muestra por duplicado y si se confirma ese valor positivo se solicita una nueva muestra de sangre. Tras dos muestras positivas se realizan las pruebas diagnósticas confirmatorias. Las pruebas confirmatorias de diagnóstico definitivo se realizan mediante la determinación enzimática cuantitativa en muestra líquida (suero o plasma) [39], y en algunos casos también se realiza un análisis de mutaciones del gen biotinidasa (BTD). Esto se debe a que, aunque la determinación cuantitativa de la actividad biotinidasa en suero o plasma es suficiente para diagnosticar la enfermedad y conocer su grado de deficiencia, el análisis de mutaciones en el gen BTD se utiliza para caracterizar al paciente desde el punto de vista genético, actuando a su vez como otra prueba confirmatoria.

Los estudios de coste identificados en la revisión de la literatura han estimado un coste por prueba de cribado que oscila entre 0,08 £ en precios de 1989 en Escocia [40], 0,27 dólares canadienses en 1987 [41], 0,12 dólares estadounidenses (USD) en 1998 en Turquía [42], entre 0,15-0,40 USD 1990 en términos globales [43] y 1,83 USD 2004 en Estados Unidos [44].

Para este informe el coste de la prueba de cribado se ha estimado en base a la información proporcionada por varios centros de cribado de España, incluyendo el centro de Galicia y del País Vasco.

Los datos proporcionados por el centro del País Vasco indican un coste por reactivo para el cribado por fluorescencia de la DB de 0,86 €/muestra que incluiría el coste de equipamiento y amortización, y un tiempo de personal requerido de 5 horas de un técnico especialista de laboratorio (TEL), a lo que añadimos 10 minutos de un titulado superior especialista (TSE) en bioquímica clínica o análisis clínicos. Este número de horas se emplea en la evaluación de las muestras y los resultados del número total de las determinaciones realizadas en un día, pero también incorpora un tiempo de incubación de las muestras que el técnico puede emplear en otras tareas. Debido a la dificultad de estimar el tiempo específico, y empleando un enfoque conservador, asumimos la totalidad de este tiempo como parte del coste del programa de cribado. Para la estimación del número medio de muestras analizadas al día tenemos en cuenta el número anual de nacimientos en España (453.637 niños en el año 2012 según el Instituto Nacional de Estadística) y el número de centros de cribado en España (18 centros). En base a estos datos, en promedio, el número de nuevas muestras a analizar al día por centro se estima en 70 determinaciones. Señalamos que los propios centros de cribado indican que el número máximo de determinaciones analizadas al día es superior a estas 70 determinaciones, al incluirse los análisis de repetición de muestras o los análisis realizados por control de calidad. Este número puede alcanzar las 100 determinaciones en el País Vasco, o incluso las 400 en la Comunidad de Madrid. Sin embargo, y de nuevo adoptamos una postura conservadora, consideramos un promedio para todas la Comunidades Autónomas de 70 determinaciones al día que consideraría únicamente las nuevas muestras. Por tanto, el tiempo medio empleado por el TEL y el TSE se estimó en 4,29 minutos y 0,14 minutos por prueba respectivamente.

Los salarios brutos anuales del personal que participa en el programa de cribado son los que se listan en la Tabla 3, y corresponden a la estimación hecha por la comunidad de Madrid. El coste unitario del recurso se calcula como el coste correspondiente a un minuto de trabajo, partiendo de su salario bruto, y asumiendo una jornada laboral de 7,5 horas/días y 250 días laborables/año. Por ejemplo, el coste unitario de un TSE sería $41.000/250/7,5/60 = 0,36$ €/ minuto de trabajo.

Tabla 3. Salario bruto anual de los diferentes recursos humanos que participan en el programa de cribado

Tipo de recurso	Salario bruto anual	Coste por minuto
Técnico especialista en laboratorio (TEL)	25.200 €	0,22 €
Titulado superior especialista en Bioquímica Clínica o Análisis Clínicos (TSE)	41.000 €	0,36 €

Fuente: Programa de cribado de la comunidad de Madrid

Considerando tanto los costes del reactivo y de personal, estimamos que el coste de la prueba de cribado en el País Vasco asciende a 1,85 € por muestra.

Los datos proporcionados por la Comunidad de Galicia para la estimación del coste de la prueba de cribado se detallan en la Tabla 4. El laboratorio de metabolopatías del Hospital Clínico Universitario de Santiago nos proporcionó datos desagregados por actividad del personal, así como el coste del reactivo y del equipamiento utilizado, por separado. Puesto que el coste del equipamiento supone una inversión inicial hemos procedido a anualizar el coste con el fin de estimar un coste distribuido en el tiempo y por muestra. Para ello se ha utilizado la fórmula siguiente [45]:

$$E = \frac{K - \frac{S}{(1+r)^n}}{A(n, r)}$$

$$A(n, r) = \frac{1 - (1+r)^{-n}}{r}$$

Donde S es el valor de reventa (estimado en 0 €), n la vida útil del equipo (estimada en 5 años), r la tasa de interés (estimada en 3%), A(n,r) es el factor de anualidad (n años a una tasa de interés r), K el precio de adquisición y E el coste anual equivalente. El coste anual equivalente se dividió entre 21.594 determinaciones anuales, equivalente al número de nacimientos en la Comunidad de Galicia en 2011. En base a esta información el coste total por muestra analizada en la Comunidad de Galicia fue de 0,90 € (Tabla 4).

Por tanto disponemos del coste estimado de la prueba de cribado en el País Vasco en 1,85 € y el coste proporcionado por la Comunidad de Galicia de 0,90 €. Es importante señalar que aunque ambas

comunidades son muy similares en cuanto al número de nacimientos (21.594 versus 21.155 en 2011 en Galicia y País Vasco, respectivamente), la Comunidad de Galicia opera un programa de cribado de la deficiencia de biotinidasa desde 1987 mientras que en el País Vasco no se realiza el cribado poblacional de esta enfermedad y los datos son estimaciones derivadas para su posible implantación. Por tanto, presentamos los resultados de esta evaluación empleando ambos costes por separado dado que equivalen a escenarios diferentes.

Tabla 4. Datos de utilización de recursos para el cribado de DB en la Comunidad de Galicia

	Coste	Coste por muestra
Reactivo	0,1 €	0,1 €
Personal	Minutos/día	Coste por muestra
Técnico - picado muestras	45	0,58 €
Técnico - preparación placas	20	
Técnico - lectura de placas	30	
Técnico - re-análisis muestras	90	
Facultativo - valoración	10	0,05 €
Equipamiento	Coste	Coste por muestra anualizado
Estufa	1.200 €	0,01 €
Pipetas automáticas	900 €	0,01 €
Espectrofotómetro	14.000 €	0,15 €
Total		0,90€

Fuente: Laboratorio de Metabopatías. Hospital Clínico Universitario de Santiago

En los casos que dan positivo en el cribado, consideramos que se toma una nueva muestra y se repite el análisis, por lo que se incurre en un gasto por la extracción de sangre. El coste de la extracción de sangre tanto para la repetición de la prueba de cribado como para las pruebas confirmatorias se calcula en base a los materiales utilizados así como el coste del tiempo requerido por un Diplomado Universitario en Enfermería (DUE) para realizarla. El detalle de estos costes se muestra en la Tabla 5.

Las pruebas confirmatorias se solicitan al centro de referencia correspondiente. Consideramos la realización de las pruebas diagnósticas mediante la determinación cuantitativa en suero/plasma y el análisis de mutaciones en el gen BTB realizadas tras dos resultados

positivos de cribado. En este momento se le realizarán también al niño análisis clínicos (ácidos orgánicos y acilcarnitinas). Estas pruebas se realizarían además de bajo la estrategia del programa de cribado, a aquellos niños identificados por manifestación clínica de la enfermedad en la estrategia de diagnóstico clínico. Los costes de estas pruebas han sido proporcionados por el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) de la Universidad Autónoma de Madrid, y se muestran en la Tabla 6 junto al resto de los costes unitarios empleados en esta evaluación.

Tabla 5. Recursos requeridos para la extracción de sangre del test confirmatorio

Material	Unidades		Precio unitario
Tubo de suero	1		0,19 €
Tubo de PCR	1		0,12 €
Palomilla	1		0,52 €
Tarea	Tipo de recurso necesario	Tiempo medio (minutos)	Coste
Tiempo para la extracción de sangre para la prueba confirmatoria	DUE	8,5	3,10 €
Total			3,93 €

Fuente: Hospital Universitario de Canarias

III.3.2.2. Costes del seguimiento y tratamiento de la enfermedad

En cuanto al tratamiento para la deficiencia de biotinidasa, y aunque existe cierto grado de variación entre pacientes, asumimos la recomendación general que indica un tratamiento para los afectados de DB total de 10 mg/día de biotina mientras que para la DB parcial la dosis es de 5 mg/semana. Con referencia al seguimiento, no existen recomendaciones generales sobre las revisiones que son necesarias para este grupo de pacientes, aunque en la literatura internacional se recomiendan visitas de seguimiento con el médico especialista en enfermedades metabólicas, y controles auditivos y visuales anuales para la DB total y cada dos años en el caso de la DB parcial [14]. Consideramos por tanto que en el caso de la DB total además del tratamiento con biotina se realiza un seguimiento anual que conlleva una consulta con un médico especialista y la realización de controles auditivos (audiometría), oftalmológicos (examen de agudeza visual) y

análisis clínicos (ácidos orgánicos y acilcarnitinas) también anuales. Para el caso de la DB parcial estos controles se realizarán cada dos años. Esta pauta de seguimiento se considera que podría ser espaciada al tener el paciente más edad, pero de forma conservadora asumimos que se mantiene de esta forma durante la vida del paciente. En nuestro modelo tenemos en cuenta que este seguimiento se proporcionará tanto a los identificados a través del programa de cribado como a los niños identificados clínicamente tras manifestación de síntomas.

Para la estimación de los costes relacionados con el curso de la enfermedad en pacientes no detectados precozmente, se tienen en cuenta, fundamentalmente, dos tipos de afecciones: las afecciones agudas que se resuelven tras el diagnóstico apropiado y el comienzo del tratamiento con biotina, y las afecciones con secuelas permanentes que generan costes durante toda la vida del paciente. Estudios sobre casos detectados clínicamente han mostrado que los síntomas relacionados con los problemas de piel, convulsiones e hipotonía se resuelven generalmente en poco tiempo tras ser diagnosticados e iniciar el tratamiento, mientras que otras afecciones como son la atrofia óptica, la sordera neurosensorial y algunos casos de trastornos del desarrollo como el retraso mental son irreversibles [13,24,27,33,34,37]. Descripciones de casos ocurridos en España sostienen esta evidencia [46,47]. Consideramos por tanto que tras un episodio de convulsiones, hipotonía y problema de piel el paciente será diagnosticado de DB y tratado y no volverá a sufrir de estas afecciones, mientras que tras sufrir atrofia óptica, pérdida auditiva o retraso mental el paciente comenzará el tratamiento de biotina y seguimiento pero continuará con las secuelas por la afección sufrida.

Para la estimación del uso de recursos sanitarios relacionado con la afecciones agudas consideramos un coste por episodio de hospitalización por diagnóstico principal del portal estadístico del Sistema Nacional de Salud (SNS) [48], correspondiente al código CIE-9 266 “Carencia de componentes del complejo B”.

Para el caso de la atrofia óptica consideramos los costes derivados de la consulta con el médico oftalmólogo y la realización de las pruebas diagnósticas convencionales como son el examen de agudeza visual, de fondo de ojo y los potenciales evocados visuales. El seguimiento médico de esta afección incluirá además una visita al oftalmólogo y un examen de fondo de ojo anual.

La pérdida de audición conllevará una visita inicial al médico otorrino y una serie de pruebas diagnósticas incluyendo audiometría y audiometría por potenciales evocados. Dependiendo del grado de

sordera el tratamiento puede realizarse a través del uso de audífonos que deberán renovarse cada 4 años hasta los 16 años, y a continuación cada 6 años; o a través de un implante coclear. Consideramos que un tercio de los individuos con problemas de audición serán tratados a través de implantes y dos tercios a través de audífonos, variando este porcentaje en el análisis de sensibilidad. En ambos casos consideramos además un coste anual por controles audiológicos y visitas al otorrino y al logopeda.

Los pacientes que sufren retraso mental recibirán una serie de pruebas diagnósticas que incluyen una resonancia magnética, un electroencefalograma (EEG), una prueba de cariotipo en sangre y un estudio por medio de la técnica de arrays de hibridación genómica comparada (aCGH). Para estos pacientes asumimos que realizarán una visita anual al médico especialista (neurólogo y psicólogo) y una visita también anual al fisioterapeuta.

Las manifestaciones clínicas de la DB con secuelas permanentes también están ligadas a unos costes relacionados al grado de dependencia que pueden sufrir sus afectados. Asumimos en el caso base de esta evaluación que el 50% de los pacientes afectados por atrofia óptica, sordera o por retraso mental optarán a las ayudas por dependencia estipuladas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Debido a la variabilidad e incertidumbre acerca del grado de dependencia que pudieran experimentar estos pacientes, tomamos una postura conservadora en la evaluación y asumimos que optarían a la ayuda por dependencia moderada, nivel más bajo de dependencia considerado actualmente, y con una prestación que equivale a una cuantía de 401,2€ mensuales.

Los costes unitarios y sus fuentes para cada uno de los servicios sanitarios considerados se presentan en la Tabla 6. Siempre que fue posible, los costes unitarios se definieron a partir del coste medio de todas las comunidades autónomas que publicaron la tarifa del servicio considerado en sus correspondientes Boletines Oficiales y que son recogidas en la base de datos eSalud (www.oblikue.com) o provenientes del portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Para aquellos costes reportados para años anteriores de 2013 se aplicó la tasa incremental del índice de precios de consumo publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Tabla 6. Costes unitarios

	Valor	Fuentes
Cribado		
Prueba de cribado de la DB (País Vasco)	1,85 €	País Vasco
Prueba de cribado de la DB (Galicia)	0,90 €	Galicia
Diagnóstico		
Prueba diagnóstica enzimática cuantitativa en suero/plasma	100 €	CEDEM
Análisis de mutaciones del gen BTD	400 €	CEDEM
Tratamiento y seguimiento de la DB		
Biotina MEDEBIOTIN 5 mg 40 comprimidos	3,63 €	Portalfarma
Visita al especialista sucesiva	106,50 €	eSalud
Audiometría	43,90 €	eSalud
Examen de agudeza visual	15,36 €	[49]
Análítica ácidos orgánicos	220 €	CEDEM
Análítica acilcartinina en plasma	231 €	CEDEM
Tratamiento de las consecuencias de la DB		
Ingreso hospitalario CIE-9 266	3.665,56 €	Portal Estadístico MSSSI
Potenciales evocados visuales	129,94 €	eSalud
Audiometría por potenciales evocados	322,49 €	eSalud
Audífono	1.114,53 €	eSalud
Implante coclear	39.457,01 €	[50]
Resonancia magnética	243,73 €	eSalud
Electroencefalograma	83,30 €	eSalud
Cariotipo en sangre	169,78 €	eSalud
Arrays CGH	613,87 €	[51]
Visita fisioterapeuta/logopeda	4,74 €	eSalud
Nota: DB: Deficiencia de biotinidasa; CEDEM: Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares; MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad		

III.3.3. Estimación de la efectividad

Para medir los resultados en salud que conllevarían la implantación de un programa de cribado neonatal de la DB se ha utilizado la medida Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Se obtuvieron utilidades asociadas a las complicaciones de la DB en base a un estudio de Carroll y Downs [52]. En lugar de utilizarlas directamente, se expresaron como pérdidas de utilidad (desutilidades) aplicadas únicamente en los casos que sufren sintomatología clínica. Se aplicó un valor de desutilidad a todas las complicaciones de carácter agudo que se asumió tendrán una duración de un año, y a las de carácter crónico que se consideró

perduran durante la esperanza de vida del individuo. El valor de las utilidades estimadas en el estudio de Carroll y Downs sobre las afecciones de interés para esta evaluación se detalla en la Tabla 7. La mayoría de las utilidades se estimaron distinguiendo tres niveles: leve, moderado y grave. Dada la posible variación en la gravedad de estas complicaciones atribuimos en cada caso el valor del grado moderado de la afección. Únicamente el caso de la hipotonía no fue explícitamente considerado en este estudio por lo que asumimos, de manera conservadora, la utilidad del desorden con mayor valor de calidad de vida, que en este caso es la reacción alérgica.

Tabla 7. Valor de las utilidades de los estados de salud relativos a complicaciones

	Valor	Error Estándar	Fuente	Distribución probabilidad
Convulsiones – Desorden moderado	0,840	0,210	[52]	Beta
Hipotonía – Reacción alérgica moderada	0,930	0,170	[52]	Beta
Problema de piel – Reacción alérgica	0,930	0,170	[52]	Beta
Pérdida auditiva – Pérdida auditiva moderada	0,910	0,180	[52]	Beta
Atrofia óptica – Pérdida de visión moderada	0,850	0,220	[52]	Beta
Retraso mental – Moderado	0,790	0,220	[52]	Beta

Como hemos indicado, en nuestro modelo el paciente puede sufrir cualquier combinación de las afecciones agudas y crónicas descritas. Por tanto tenemos en cuenta la posibilidad de aparición de comorbilidades en la manifestación de las complicaciones. Empleamos tres metodologías alternativas descritas por Ara y Brazier [53] para la incorporación del ajuste por comorbilidades en los valores de las utilidades: el valor mínimo, la combinación aditiva y la combinación multiplicativa de las desutilidades.

La esperanza de vida al nacimiento de la población española general ha sido obtenida del INE [54], estimándose en 82,27 años para individuos nacidos en 2011. Esta esperanza de vida se aplica a todos los pacientes con excepción de los pacientes que sufren de retraso mental. Para modelar la pérdida de años de vida en la población que padece retraso mental, se ha acudido a la literatura y empleado la misma aproximación que en Carroll y Downs [44]. Estos dos autores realizaron un modelo de evaluación económica en el que consideraban diferentes esperanzas de vida en función del grado de retraso en el normal desarrollo del niño, basándose en las estimaciones de Bittles et

al. [55]. Nos centramos en nuestro estudio para el caso del retraso mental moderado. Dado que en la evaluación de Carroll y Downs [56] se partía de una esperanza de vida de 77,2 años para la población general, se ha calculado la diferencia de edad frente a la estimación para la población española, tal como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Cálculo de esperanza de vida con retraso del desarrollo para la población española

	Carroll y Downs [56]	España
Población general	77,2	82,2
Población con retraso mental	67,6	72,7

III.3.4. Pérdidas de productividad

Debido a la naturaleza invalidante de las consecuencias permanentes ligadas a la DB no tratada, el análisis de costes de este estudio tiene en cuenta de manera adicional los costes debidos a las pérdidas de productividad de estos pacientes. Es importante señalar que no existe unanimidad sobre la necesidad de inclusión de los costes de productividad en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. La guía británica de referencia realizada por el National Institute for Care and Clinical Excellence (NICE) [57], explícitamente señala que los costes de productividad no deben incluirse en los análisis coste-efectividad, mientras que la guía española aboga por una perspectiva social y señala la necesidad de incluir estos costes cuando es probable que tengan un impacto relevante sobre los resultados del análisis [16]. Por tanto estimamos el impacto de añadir estos costes en nuestra evaluación, pero presentamos los resultados incluyendo estos costes por separado.

Nos centramos en las posibles pérdidas de productividad de aquellos pacientes que sufran sordera, atrofia óptica o retraso mental. Para ello, y basándose en el enfoque del capital humano [58], se ha estimado una ganancia media anual del trabajador de 23.998,08 €, actualizando por IPC los resultados de la encuesta de estructura salarial del Instituto Nacional de Estadística (INE) [59]. Este coste de oportunidad se contabiliza en aquellas ramas del modelo en que el paciente deja de ser productivo entre los 18 años y la edad de jubilación (67 años). Debido de nuevo a la variabilidad y la falta de información específica, asumimos que el 50% de los individuos que sufren sordera, atrofia óptica o retraso mental son los que además sufrirán estas

pérdidas de productividad, variando este porcentaje en el análisis probabilístico.

III.4. Análisis de sensibilidad probabilístico

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la imposición de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para propagar y cuantificar esta incertidumbre sobre los resultados del modelo, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de 2º orden [60]. Para realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas, mostradas en las Tablas 1, 2 y 7, dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando.

En general, para modelar las probabilidades se utilizaron distribuciones de probabilidad beta, que se definen a partir de dos parámetros, alfa y beta, que representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento, respectivamente. A partir de esos parámetros estimamos la media y el error estándar que presentamos en las Tablas. El uso de esta distribución asegura que los valores simulados de las probabilidades se encuentren siempre entre 0 y 1. El uso de recursos sanitarios se modeló con una distribución de probabilidad gamma, mientras que los costes unitarios se modelaron mediante una distribución uniforme; en ambos casos los límites superior e inferior se derivaron de variar el valor base en un 20%, salvo para el caso del coste del cribado que se varió entre 1€ y 4€. Para modelar las utilidades relacionadas con los estados de salud se utilizaron distribuciones de probabilidad beta. El tiempo hasta la aparición de los síntomas de las enfermedades crónicas se varió entre 2 y 10 años de edad bajo una distribución uniforme.

Para cada intervención en estudio se realizaron 1.000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad del cribado y el no cribado, respectivamente. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad.

Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad, que estiman las probabilidades de que la introducción del programa de cribado de la deficiencia de biotinidasa sea coste-efectiva con respecto

a la alternativa existente de no cribar para una determinada disponibilidad a pagar.

Para dar una medida cuantitativa de la incertidumbre existente en las estimaciones de las soluciones del modelo (originada por la incertidumbre de las estimaciones de sus parámetros), se calculó el valor esperado de la información perfecta (VEIP) mediante la metodología propuesta por Karl Claxton (1999) [61]. El VEIP indica, para cada disponibilidad a pagar, el coste de oportunidad que se produciría en caso de errar en la decisión de financiar o no el programa de cribado. Este coste de oportunidad puede interpretarse como un techo de gasto a las investigaciones adicionales que permitan erradicar la incertidumbre sobre esta decisión. Por lo tanto, si el VEIP es mayor que el coste esperado para obtener esta información adicional, puede afirmarse que es coste-efectivo realizar una investigación que erradica completamente la incertidumbre. Para disponibilidades a pagar que no presenten ninguna incertidumbre en la decisión, es decir, valores que en la curva de aceptabilidad presentaban una probabilidad de no errar próxima al 0% (existe poca incertidumbre sobre la no eficiencia de la nueva alternativa) o al 100% (existe poca incertidumbre sobre la eficiencia de la nueva alternativa), el VEIP se aproxima a 0 €. Por el contrario, el VEIP se incrementa según aumenta la incertidumbre existente sobre la decisión a tomar. Puesto que el VEIP depende del tamaño de la población que vaya a beneficiarse de la tecnología evaluada, se calculó para una población de 450.000 neonatos relativo al número de nacimientos anuales en España.

Para determinar qué parámetros estaban causando mayor variabilidad en los resultados del modelo se aplicaron modelos ANCOVA a los resultados de las simulaciones de Monte Carlo [60], modelando como variable dependiente los resultados del modelo, tanto de costes como de AVAC. De esta manera, se calculó el porcentaje de la variabilidad de costes y efectividad explicados por cada uno de los parámetros del modelo.

III.5. Análisis de impacto presupuestario

Realizamos una estimación del impacto presupuestario de la implantación de un programa de cribado poblacional de la deficiencia de biotinidasa en España y para cada una de las CC.AA. durante los primeros 20 años de funcionamiento.

Para ello estimamos los costes incrementales derivados de cribar una nueva cohorte de neonatos cada año, así como los costes incrementales (positivos o negativos) de los siguientes años incorporando costes de seguimiento, tratamiento y posibles ahorros debido al control de la enfermedad. Por tanto, mientras que el análisis de coste-efectividad tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el análisis de impacto presupuestario desglosa año a año los resultados considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención.

IV. Resultados

IV.1. Resultados determinísticos

La Tabla 9 presenta los resultados del caso base teniendo en cuenta el coste por prueba de cribado estimado en el País Vasco bajo las tres metodologías utilizadas para estimar la efectividad. El coste promedio por niño no cribado asciende a 3,96 €, mientras que el coste por niño cribado es de 2,53 €. La diferencia de efectividad medida en AVAC es de aproximadamente 0,00015 a favor del programa de cribado para el método del mínimo AVAC, y de 0,00017 cuando se aplica el método aditivo y el multiplicativo en la combinación de comorbilidades. Por tanto, el programa de cribado de la deficiencia de biotinidasa estaría ligado tanto a un ahorro de costes de 1,43 € por niño y a una mejora en la calidad de vida media. En estos casos se considera que la estrategia de cribar “domina” a la estrategia de no cribar (es más económica y clínicamente mejor) por lo que no se calcula la razón de coste-efectividad incremental (RCEI). Empleando el coste por prueba de cribado estimado en la Comunidad de Galicia en lugar del coste estimado en el País Vasco, el ahorro por niño cribado aumenta a 2,38 € (Tabla 10), manteniéndose la misma diferencia en AVAC.

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	2,53 €	3,96 €	-1,43 €	
AVAC (mínimo)	62,63287	62,63271	0,00015	Cribado domina
AVAC (aditivo)	62,63287	62,63269	0,00017	Cribado domina
AVAC (multiplicativo)	62,63287	62,63269	0,00017	Cribado domina

Nota: AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI = Razón de coste-efectividad incremental

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	1,58 €	3,96 €	-2,38 €	
AVAC (mínimo)	62,63287	62,63271	0,00015	Cribado domina
AVAC (aditivo)	62,63287	62,63269	0,00017	Cribado domina
AVAC (multiplicativo)	62,63287	62,63269	0,00017	Cribado domina

Nota: AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI = Razón de coste-efectividad incremental

Este resultado se acentúa si se tienen en cuenta las posibles pérdidas de productividad de los niños que sufren las complicaciones con secuelas permanentes de la DB no tratada. En este caso, y empleando el coste por prueba de 1,85 €, más conservador, el ahorro medio por niño cribado sería de 9,12 € (Tabla 11), manteniéndose de nuevo la misma diferencia en AVAC.

Tabla 11. Resultados incluyendo costes de productividad				
Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	2,69 €	10,69 €	-9,12 €	
AVAC (mínimo)	62,63287	62,63271	0,00015	Cribado domina
AVAC (aditivo)	62,63287	62,63269	0,00017	Cribado domina
AVAC (multiplicativo)	62,63287	62,63269	0,00017	Cribado domina

Nota: AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI = Razón de coste-efectividad incremental

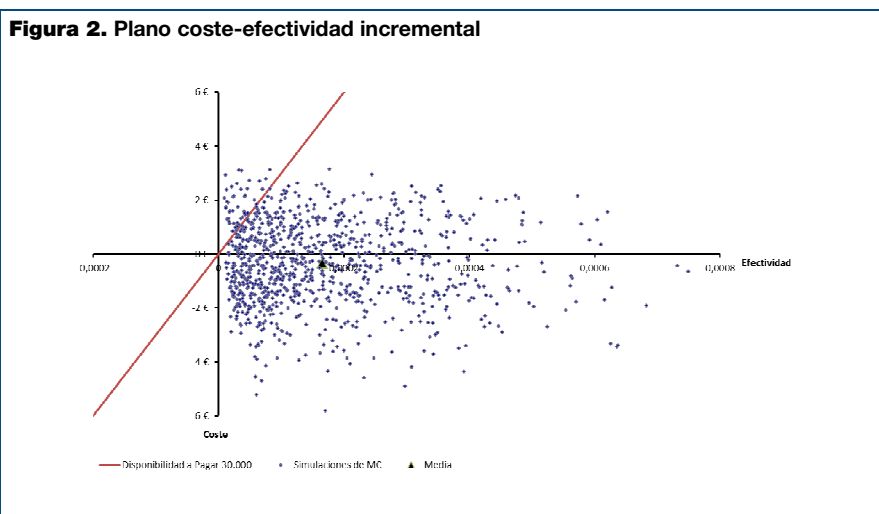
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 12 presenta los resultados del análisis probabilístico con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los parámetros, el ahorro incremental del programa de cribado se estima en 0,33 € [IC 95%: -3,45 €; 2,37 €] por niño, mientras los AVAC incrementales serían 0,00018 [IC 95%: 0,00002; 0,00049]. La diferencia entre el coste incremental determinístico y probabilístico se debe principalmente a la incertidumbre incorporada en el precio de la prueba, que se varió entre 1 y 4 € en el análisis de sensibilidad.

Tabla 12. Resultados del análisis probabilístico			
Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]
Coste	3,12 € [1,50 €; 4,87 €]	3,45 € [1,80 €; 5,96 €]	-0,33 € [-3,45 €; 2,37 €]
AVAC	61,79532 [54,16520; 66,36705 AVAC]	61,79516 [54,16505; 66,36661 AVAC]	0,00018 [[0,00002; 0,00049 AVAC]

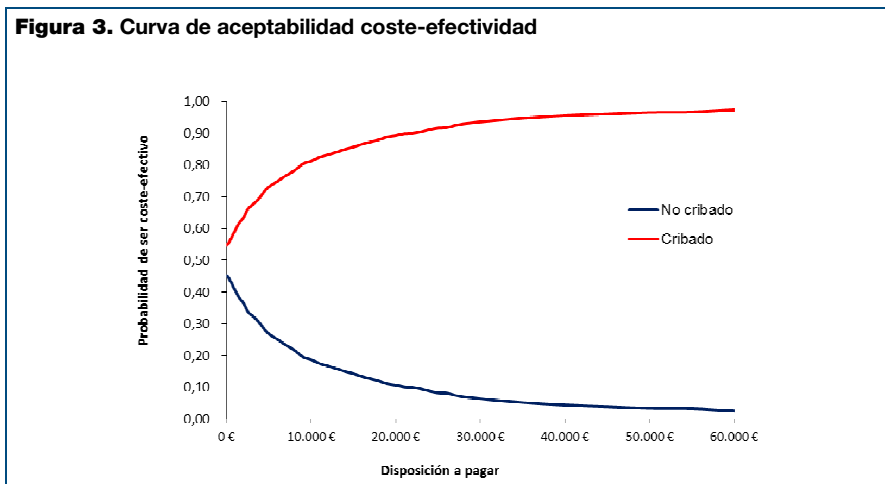
Nota: AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI = Razón de coste-efectividad incremental

La Figura 2 representa, en el plano coste-efectividad, los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. En línea con lo presentado por los intervalos de confianza, observamos que todas de las simulaciones resulta al menos más efectivo realizar el programa de cribado (los puntos de las simulaciones se encuentran a la derecha del eje vertical debido a que no existen falsos negativos ni existe una desutilidad relacionada al programa de cribado), y en su mayoría también resultaría menos costoso a largo plazo realizar el programa, al situarse un porcentaje elevado de simulaciones por debajo del eje horizontal. Utilizando como referencia la línea de disponibilidad a pagar de 30.000€ por AVAC observamos además que la gran parte de los puntos de las simulaciones quedan por debajo de esta línea, indicando que en la amplia mayoría de los pares simulados el coste por AVAC del programa de cribado está por debajo de esta disponibilidad a pagar.



La Figura 3 muestra la curva de aceptabilidad para diferentes valores de disponibilidad a pagar, es decir, la probabilidad de que el programa de cribado de DB sea coste-efectivo. Se observa como, para cualquier disponibilidad a pagar, la probabilidad de que el programa de cribado sea coste-efectivo en comparación con no cribar es siempre más elevada, alcanzando una probabilidad de 94% para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC.

Figura 3. Curva de aceptabilidad coste-efectividad

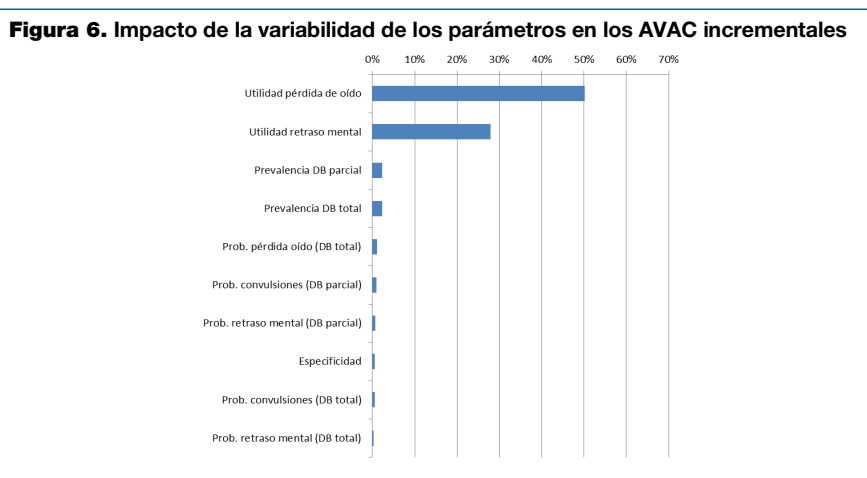
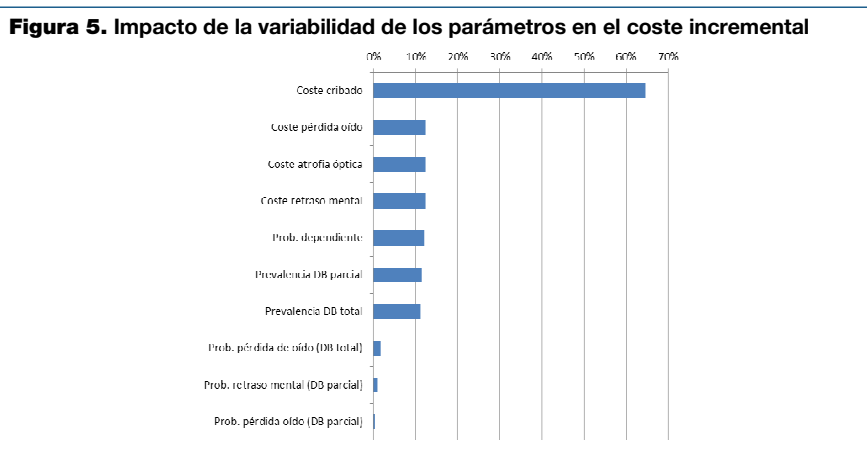


La Figura 4 representa el VEIP para una población de neonatos de 450.000 al año. Para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, se incurriría en un coste de oportunidad de aproximadamente 20.000 € por haber errado en la decisión de financiar el programa de cribado. En consecuencia, se podría financiar una investigación que permitiera erradicar la incertidumbre en los parámetros del modelo, siempre que su coste fuese inferior a esos 20.000 €. Este coste de oportunidad es considerablemente bajo debido al bajo nivel de incertidumbre sobre el resultado de coste-efectividad del programa de cribado.

Figura 4. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos



Tras analizar mediante modelos ANCOVA los parámetros que tienen mayor impacto en la variabilidad de los resultados incrementales obtenidos, la Figura 5 muestra los 10 parámetros que suman un mayor impacto en la variabilidad de los costes, mientras la Figura 6 hace lo mismo para los AVAC. Se observa que el coste de la prueba de cribado, la prevalencia al nacimiento de la DB tanto parcial como total, así como los costes de las tres complicaciones crónicas contribuyen considerablemente a la variabilidad observada en los costes incrementales. Asimismo, vemos que son las utilidades relacionadas con la pérdida de oído y con el retraso mental y de nuevo las prevalencias lo que principalmente explica la variación de los AVAC entre alternativas.



IV.3. Resultados del impacto presupuestario

Los resultados del análisis del impacto presupuestario para los primeros 20 años de funcionamiento de un programa de cribado de la DB se presentan en las Tabla 13 y 14. Se muestran los costes incrementales por niño cribado así como los costes incrementales poblacionales por cada Comunidad Autónoma y para el conjunto de España, y utilizando el coste por prueba de cribado estimado por el País Vasco y por Galicia. Para el cálculo de los costes poblacionales se ha empleado el número de nacimientos por Comunidad Autónoma en 2011 publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Los costes considerados en el impacto presupuestario no incluyen los costes por pérdidas de productividad.

Los costes incrementales han sido calculados de forma acumulativa, de manera que mientras que el coste incremental en el año 1 tiene en cuenta únicamente los costes incrementales de cribar una primera cohorte de neonatos, los costes en el año 2 incluyen, además de los costes relativos a esta cohorte de un año de edad, el coste de cribar a una nueva cohorte de neonatos nacidos en ese año, y así sucesivamente para cada año.

Teniendo en cuenta el coste proporcionado por el País Vasco, observamos como mientras que el coste incremental por niño en el análisis de coste-efectividad indicaba un ahorro de 1,43 € cuando se tiene en cuenta la esperanza de vida de los individuos, el coste incremental para el primer año de funcionamiento del programa de cribado tiene un valor positivo de 1,36 € por niño, que equivale a 635.000 € para el conjunto de neonatos nacidos en España. Esto se debe a que los ahorros generados por el programa de cribado se derivan principalmente de la reducción de costes a largo plazo de los individuos que no experimentan las secuelas más graves y permanentes de la DB al ser detectados precozmente. Este coste incremental inicial es sin embargo ya inferior al coste de la prueba de cribado al contabilizar algunos de los beneficios que ocurren en el primer año de vida como son evitar posibles crisis agudas relativas a convulsiones, hipotonía y problemas de piel.

El coste incremental por niño y población disminuye según se tienen en cuenta los beneficios económicos a largo plazo, llegando a generar un ahorro neto a partir del decimoquinto año. En el caso de que el coste por prueba de cribado sea el proporcionado por la Comunidad

de Galicia, observamos que el programa de cribado generaría un ahorro neto de recursos a partir del sexto año de su funcionamiento. Este ahorro superaría los 200.000 € a nivel nacional al décimo año, aumentando de manera progresiva y sobrepasando los 600.000 € tras veinte años de funcionamiento.

Tabla 13. Impacto presupuestario (coste por prueba País Vasco)**Coste incremental neto del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa por niño, por Comunidad Autónoma y por año (coste por prueba 1,9 €)**

Año	Por niño	ANDAL	ARAG	ASTUR	BALEA	CANAR	CANT	CLEON	C-MAN	CATAL	VAL	EXTR	GAL	MAD	MUR	NAV	PVASC	RIOJ	España
1	1.357	121.539	17.114	10.562	15.289	23.646	7.253	26.956	28.995	110.267	67.107	13.488	29.307	97.749	23.626	9.157	28.711	4.305	635.070
2	1.263	113.066	15.921	9.825	14.223	21.998	6.747	25.077	26.974	102.580	62.429	12.547	27.264	90.934	21.979	8.519	26.710	4.005	590.796
3	1.168	104.592	14.728	9.089	13.157	20.349	6.242	23.198	24.952	94.893	57.751	11.607	25.221	84.119	20.332	7.880	24.708	3.705	546.522
4	1.057	94.666	13.330	8.226	11.908	18.418	5.649	20.996	22.584	85.887	52.270	10.506	22.827	76.136	18.402	7.132	22.363	3.353	494.655
5	0.962	86.193	12.137	7.490	10.842	16.770	5.144	19.117	20.563	78.200	47.591	9.565	20.784	69.322	16.755	6.494	20.362	3.053	450.381
6	0.868	77.720	10.944	6.754	9.777	15.121	4.638	17.238	18.541	70.512	42.913	8.625	18.741	62.507	15.108	5.856	18.360	2.753	406.107
7	0.773	69.247	9.751	6.018	8.711	13.473	4.132	15.358	16.520	62.825	38.235	7.685	16.698	55.693	13.461	5.217	16.358	2.453	361.833
8	0.662	59.321	8.353	5.155	7.462	11.541	3.540	13.157	14.152	53.819	32.754	6.583	14.304	47.709	11.531	4.469	14.013	2.101	309.967
9	0.568	50.848	7.160	4.419	6.396	9.893	3.034	11.278	12.131	46.132	28.076	5.643	12.261	40.895	9.884	3.831	12.012	1.801	265.693
10	0.473	42.375	5.967	3.682	5.330	8.244	2.529	9.398	10.109	38.445	23.397	4.703	10.218	34.080	8.237	3.193	10.010	1.501	221.418
11	0.379	33.902	4.774	2.946	4.265	6.596	2.023	7.519	8.088	30.758	18.719	3.762	8.175	27.266	6.590	2.554	8.009	1.201	177.144
12	0.268	23.975	3.376	2.083	3.016	4.665	1.431	5.318	5.720	21.752	13.238	2.661	5.781	19.282	4.661	1.806	5.664	849	125.278
13	0.173	15.502	2.183	1.347	1.950	3.016	925	3.438	3.698	14.065	8.560	1.720	3.738	12.468	3.013	1.168	3.662	549	81.004
14	0,078	7.029	990	611	884	1.368	419	1.559	1.677	6.377	3.881	780	1.695	5.653	1.366	530	1.661	249	36.730
15	-0,016	-1.444	-203	-125	-182	-281	-86	-320	-344	-1.310	-797	-160	-348	-1.161	-281	-109	-341	-51	-7.545
16	-0,127	-11.370	-1.601	-988	-1.430	-2.212	-679	-2.522	-2.712	-10.316	-6.278	-1.262	-2.742	-9.144	-2.210	-857	-2.686	-403	-59.411
17	-0,222	-19.843	-2.794	-1.724	-2.496	-3.861	-1.184	-4.401	-4.734	-18.003	-10.956	-2.202	-4.785	-15.959	-3.857	-1.495	-4.688	-703	-103.685
18	-0,316	-28.316	-3.987	-2.461	-3.562	-5.509	-1.690	-6.280	-6.755	-25.690	-15.635	-3.142	-6.828	-22.774	-5.504	-2.133	-6.689	-1.003	-147.959
19	-0,411	-36.789	-5.180	-3.197	-4.628	-7.158	-2.195	-8.160	-8.777	-33.377	-20.313	-4.083	-8.871	-29.588	-7.151	-2.772	-8.691	-1.303	-192.233
20	-0,505	-45.262	-6.373	-3.933	-5.694	-8.806	-2.701	-10.039	-10.798	-41.065	-24.992	-5.023	-10.914	-36.403	-8.799	-3.410	-10.692	-1.603	-236.507

Nota: ANDAL = Andalucía, ARAG = Aragón, ASTUR = Principado de Asturias, BALEA = Islas Baleares, CANAR = Islas Canarias, CANT = Cantabria, CLEON = Castilla y León, C-MAN = Castilla-La Mancha, VAL = Comunidad Valenciana, EXTR = Extremadura, GAL = Galicia, MAD = Madrid, MUR = Región de Murcia, NAV = Navarra, PVASC = País Vasco, RIOJ = La Rioja

Tabla 14. Impacto presupuestario (coste por prueba Comunidad de Galicia)**Coste incremental neto del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa por niño, por Comunidad Autónoma y por año (coste por prueba 0,9 €)**

Año	Por niño	ANDAL	ARAG	ASTUR	BALEA	CANAR	CANT	CLEON	C-MAN	CATAL	VAL	EXTR	GAL	MAD	MUR	NAV	PVASC	RIOJ	España
1	0,398	35.650	5.020	3.098	4.484	6.936	2.127	7.907	8.505	32.344	19.684	3.956	8.596	28.672	6.930	2.686	8.422	1.263	186.279
2	0,303	27.177	3.827	2.362	3.419	5.287	1.622	6.028	6.483	24.656	15.006	3.016	6.553	21.857	5.283	2.048	6.420	963	142.005
3	0,209	18.704	2.634	1.625	2.353	3.639	1.116	4.148	4.462	16.969	10.327	2.076	4.510	15.043	3.636	1.409	4.418	662	97.731
4	0,098	8.777	1.236	763	1.104	1.708	524	1.947	2.094	7.963	4.846	974	2.117	7.059	1.706	661	2.074	311	45.864
5	0,003	304	43	26	38	59	18	68	73	276	168	34	73	245	59	23	72	11	1.590
6	-0,091	-8.169	-1.150	-710	-1.028	-1.589	-487	-1.812	-1.949	-7.411	-4.510	-907	-1.970	-6.570	-1.588	-615	-1.930	-289	-42.684
7	-0,186	-16.642	-2.343	-1.446	-2.093	-3.238	-993	-3.691	-3.970	-15.098	-9.189	-1.847	-4.013	-13.384	-3.235	-1.254	-3.931	-589	-86.958
8	-0,297	-26.568	-3.741	-2.309	-3.342	-5.169	-1.585	-5.893	-6.338	-24.104	-14.669	-2.948	-6.406	-21.368	-5.165	-2.002	-6.276	-941	-138.825
9	-0,391	-35.041	-4.934	-3.045	-4.408	-6.818	-2.091	-7.772	-8.360	-31.791	-19.348	-3.889	-8.450	-28.182	-6.812	-2.640	-8.278	-1.241	-183.099
10	-0,486	-43.514	-6.127	-3.781	-5.474	-8.466	-2.597	-9.651	-10.381	-39.479	-24.026	-4.829	-10.493	-34.997	-8.459	-3.278	-10.279	-1.541	-227.373
11	-0,581	-51.987	-7.320	-4.518	-6.540	-10.115	-3.102	-11.530	-12.402	-47.166	-28.705	-5.769	-12.536	-41.811	-10.106	-3.917	-12.281	-1.841	-271.647
12	-0,691	-61.913	-8.718	-5.380	-7.788	-12.046	-3.695	-13.732	-14.770	-56.172	-34.185	-6.871	-14.929	-49.794	-12.035	-4.665	-14.626	-2.193	-323.513
13	-0,786	-70.387	-9.911	-6.117	-8.854	-13.694	-4.200	-15.611	-16.792	-63.859	-38.864	-7.811	-16.973	-56.609	-13.682	-5.303	-16.628	-2.493	-367.787
14	-0,881	-78.860	-11.104	-6.853	-9.920	-15.343	-4.706	-17.491	-18.813	-71.546	-43.542	-8.751	-19.016	-63.424	-15.330	-5.941	-18.629	-2.793	-412.062
15	-0,975	-87.333	-12.297	-7.589	-10.986	-16.991	-5.212	-19.370	-20.835	-79.234	-48.221	-9.692	-21.059	-70.238	-16.977	-6.580	-20.631	-3.093	-456.336
16	-1,086	-97.259	-13.695	-8.452	-12.234	-18.922	-5.804	-21.571	-23.203	-88.239	-53.701	-10.793	-23.452	-78.221	-18.906	-7.328	-22.976	-3.445	-508.202
17	-1,181	-105.732	-14.888	-9.188	-13.300	-20.571	-6.310	-23.451	-25.224	-95.926	-58.380	-11.734	-25.496	-85.036	-20.553	-7.966	-24.977	-3.745	-552.476
18	-1,275	-114.205	-16.081	-9.924	-14.366	-22.219	-6.815	-25.330	-27.245	-103.614	-63.058	-12.674	-27.539	-91.850	-22.200	-8.604	-26.979	-4.045	-596.750
19	-1,370	-122.678	-17.275	-10.661	-15.432	-23.868	-7.321	-27.209	-29.267	-111.301	-67.737	-13.614	-29.582	-98.665	-23.847	-9.243	-28.980	-4.345	-641.025
20	-1,465	-131.151	-18.468	-11.397	-16.498	-25.516	-7.826	-29.088	-31.288	-118.988	-72.415	-14.554	-31.625	-105.480	-25.494	-9.881	-30.982	-4.645	-685.299

Nota: ANDAL = Andalucía, ARAG = Aragón, ASTUR = Principado de Asturias, BALEA = Islas Baleares, CANAR = Islas Canarias, CANT = Cantabria, CLEON = Castilla y León C-MAN = Castilla-La Mancha,

VAL = Comunidad Valenciana, EXTR = Extremadura, GAL = Galicia, MAD = Madrid, MUR = Región de Murcia, NAV = Navarra, PVASC = País Vasco, RIOJ = La Rioja

Las Figuras 7 y 8 muestran gráficamente la información proporcionada en las tablas, separando el coste anual del programa de cribado a nivel nacional y los ahorros generados año a año.

Figura 7. Impacto presupuestario cribado y tratamiento (coste por prueba País Vasco)

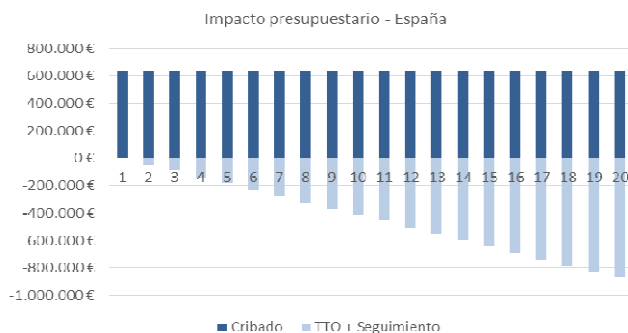
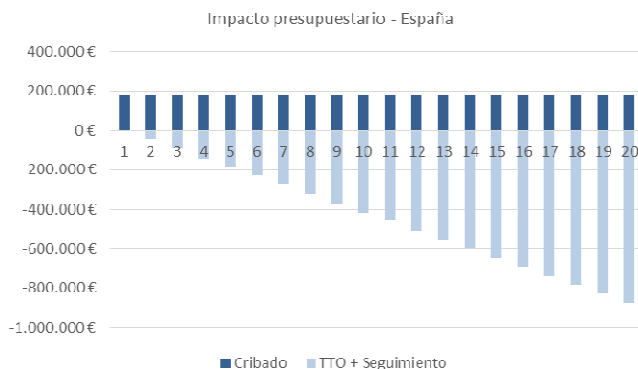


Figura 8. Impacto presupuestario cribado y tratamiento (coste por prueba Galicia)



V. Discusión

En este informe se ha estimado la eficiencia, en términos de coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa.

Estimamos los costes del programa de cribado incluyendo los costes de la realización de las pruebas a todos los neonatos, la repetición de pruebas y la realización de pruebas de confirmación, así como los costes de tratamiento y seguimiento de los niños detectados precozmente durante su esperanza de vida estimada. Estos costes fueron comparados con los costes que conlleva la no detección precoz de los afectados de la deficiencia de biotinidasa, relacionados principalmente con las manifestaciones sintomatológicas de la enfermedad que en algunos casos ocasiona secuelas graves y permanentes. A su vez comparamos los resultados en salud con y sin cribado, medidos a través de los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) que considera las desutilidades en materia de calidad de vida ocasionada por las posibles complicaciones de la enfermedad.

En base a la evidencia científica identificada, los resultados de nuestra evaluación indican que la inclusión de la DB en un programa de cribado neonatal estaría ligada a un ahorro económico y a una mejora en la calidad de vida media de la población. La cuantía del ahorro teniendo en cuenta la perspectiva del largo plazo se sitúa entre 1,4 € y 2,4 € por niño cribado cuando el coste de la prueba es de 1,9 € y 0,9 €, respectivamente. En los resultados del análisis del impacto presupuestario que desglosa los costes incrementales año a año, se observa como el ahorro estimado proviene de los costes que se evitan en el largo plazo, de forma que el programa de cribado generaría ahorros a partir del decimoquinto o sexto año de funcionamiento según el coste por prueba sea de 1,9 € o 0,9 €, respectivamente.

El análisis de sensibilidad señala que la probabilidad de que el programa de cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa sea coste-efectivo es muy alta, alcanzando el 94% cuando se aplica la disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC. Las variables que explican la variación en los costes incrementales son las relacionadas con el coste de la prueba de cribado principalmente, así como la prevalencia de la DB y los costes de las afecciones crónicas relacionadas con la DB. En cuanto a la variación en la efectividad,

observamos que los valores aplicados para estimar la calidad de vida de los individuos con pérdida de oído y con retraso mental explican la mayor parte de la variación observada.

Las conclusiones de esta evaluación se mantienen robustas si el coste de la prueba de cribado está por debajo de los 3 € por muestra, es decir, la inclusión de la DB en el programa de cribado dominaría a la estrategia de no cribar si el coste por prueba es inferior a 3 € por muestra. Incluso en el caso de que la prueba costara hasta un máximo de 8 € por muestra, nuestra evaluación concluiría que el cribado de la DB es coste-efectivo para una disposición a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC. En este caso, el cribado de la DB no ahorraría costes, pero su coste incremental estaría justificado por los beneficios en salud que reporta a la población. A partir de los 8 € por muestra la inclusión de la DB en el programa de cribado no se consideraría coste-efectivo. Estos valores están considerablemente por encima del coste por prueba estimado en este estudio, de 0,9 € y 1,9 €, de acuerdo a los datos proporcionados por la Comunidad de Galicia y del País Vasco, respectivamente. La prevalencia al nacimiento es otro de los factores que explican de manera notable los resultados de esta evaluación. La prevalencia empleada en este estudio y estimada a través del programa de cribado de la Comunidad de Galicia es considerablemente superior a las publicadas en otros países y a las estimaciones de prevalencias globales. Sin embargo, si empleáramos las prevalencias publicadas por Wolf, 1991 [12] de 1:112.271 para el déficit total y de 1:129.282 para el déficit parcial, nuestra evaluación continuaría considerando coste-efectivo el cribado de la DB. La diferencia en las estimaciones de prevalencia al nacimiento de esta enfermedad puede deberse a que el cribado neonatal detecte casos leves y sin consecuencias clínicas que pasan desapercibidos en contextos sin programas de cribado. Esto podría considerarse una limitación del programa ya que estos casos no requerirían tratamiento y la no detección evitaría la ansiedad relacionada con el conocimiento del padecimiento de la condición. Ligado con este hecho está la controversia acerca de la necesidad de tratar a los afectados de la forma parcial de la enfermedad. En la actualidad existe mucha incertidumbre sobre la efectividad del tratamiento, la dosis óptima y seguimiento requerido en estos casos. Por tanto, el mayor beneficio de los programas de cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa se sitúa en los niños que padecen la forma total. Sin embargo, en este estudio comprobamos que aunque supusiéramos que no existe beneficio en los niños detectados precozmente con la forma parcial (es

decir, forzamos a cero la probabilidad de que sufran cualquier consecuencia clínica con y sin tratamiento) el programa de cribado continuaría considerándose coste-efectivo. Esto es debido a que la prueba de cribado es la misma para la forma parcial y total y a que el coste del tratamiento recomendado es muy bajo. Por tanto la detección y tratamiento de ambas formas podría estar justificada debido a que no afecta de forma significativa la relación de coste-efectividad del programa y a la existencia de casos de forma parcial de la DB en la literatura que han debutado con síntomas clínicos y que han mejorado significativamente bajo el tratamiento.

Este estudio tiene una serie de limitaciones. Al tratarse la deficiencia de biotinidasa de una enfermedad rara la información existente sobre el efecto del cribado, las consecuencias clínicas de la DB y los recursos sanitarios empleados es bastante limitada. En este estudio hemos intentado identificar y sintetizar toda la información disponible, pero en su mayoría provienen de estudios de series de casos con un número reducido de pacientes. Además en esta evaluación fue necesario tener en cuenta un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, ya que muchas de las consecuencias de la DB tienen un carácter permanente, con la consiguiente incertidumbre sobre los efectos y resultados en el largo plazo. En cuanto a la epidemiología y la práctica clínica en España relacionada con la DB, en algunos casos hemos tenido que realizar una serie de supuestos que se presentan de forma explícita en la evaluación. Algunos ejemplos son la extrapolación de la prevalencia al nacimiento estimada en la comunidad de Galicia para la totalidad de la población española, o los supuestos referentes a las ayudas por dependencia para los afectados por las consecuencias más graves y permanentes de la DB. En cuanto al impacto presupuestario, es importante señalar que los costes incrementales estimados para el primer año no se corresponden necesariamente con el coste de la inversión inicial necesaria para la puesta en marcha del programa de cribado en aquellas comunidades donde no se realiza, ya que el coste por prueba ha sido anualizado. Para este cálculo sería necesario estimar la infraestructura y equipamiento necesario en cada comunidad teniendo en cuenta las necesidades y los recursos ya disponibles. Los datos proporcionados en este estudio en cuanto a los costes del equipamiento, reactivos, y el tiempo del personal requerido facilitarían esta estimación. Finalmente, merece la pena señalar que los modelos de decisión de coste-efectividad son inevitablemente una simplificación de la realidad. Las evaluaciones

económicas deben de tener en cuenta los aspectos más relevantes en cuanto a las diferencias en costes y efectividad entre estrategias, pero la disponibilidad de datos y la estructura de los modelos no permiten considerar la totalidad de las posibles situaciones.

El resultado de esta evaluación está en línea con lo hallado en las evaluaciones económicas del cribado de DB publicadas en la literatura. Carroll et al. [44] realizaron un análisis de coste-efectividad de la inclusión de una serie de enfermedades en el programa de cribado de Estados Unidos, incluyendo la deficiencia de biotinidasa. Los autores concluyen que en el largo plazo el cribado de la deficiencia de biotinidasa ahorra costes y genera una mejora en salud de la población, recomendando por tanto su cribado. No obstante, la citada evaluación asume el uso de espectrometría de masas en tándem para el cribado de la DB, que no está considerada actualmente una tecnología óptima para el cribado de esta condición [38]. En la evaluación económica realizada en Francia por Schoos et al. [62] se concluye que el cribado de la DB también domina a la estrategia de no cribar, al ser menos costosa y asumir que los resultados en salud son superiores con el cribado.

VI. Conclusiones

Los resultados de esta evaluación señalan que el cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa es coste-efectivo. Se estima que la inclusión de esta metabolopatía en el programa de cribado nacional estaría ligada a una mejora en la calidad de vida de la población y a un ahorro de costes sanitarios y de dependencia cuando se tiene en cuenta sus beneficios a largo plazo.

VII. Recomendaciones

Con la evidencia disponible en el momento de realización de este informe, se recomienda incorporar la detección precoz de la deficiencia de biotinidasa al programa de cribado neonatal nacional.

Contribución de los autores, expertos y revisores externos

Autores

- *Laura Vallejo Torres*. Investigadora del Departamento de Economía de las Instituciones, Estadística Económica y Econometría, Universidad de la Laguna. Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) Tenerife, España – Diseño e implementación del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Iván Castilla*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España – Análisis de resultados, diseño del modelo y redacción de este informe.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Documentalista de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España – Elaboración de las estrategias de búsqueda y localización de bibliografía.
- *María Luz Couce Pico*. Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, La Coruña, España – Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Celia Pérez-Cerdá*. Especialista en Bioquímica Clínica. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular-SO, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España – Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Elena Martín Hernández*. Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras y Metabólicas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España – Asesoramiento y redacción de este informe.

- *Mercé Pineda*. Neuropediatra. Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España – Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Jaume Campistol Plana*. Neuropediatra. Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España– Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Análisis de resultados y redacción de este informe.

Revisores externos

- *Manuel Posada* - Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III
- *Domingo González Lamuño* - Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Cantabria; Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo, Asociación Española de Pediatría
- *Mercedes Espada Sáenz-Torre* - Unidad Química Clínica Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Salud, Gobierno Vasco
- *Arantzazu Arrospide Elgarresta* - Unidad de Investigación Sanitaria Gipuzkoa Oeste

Declaración de intereses

Los autores y miembros del comité de expertos del presente informe, así como sus revisores externos, declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Referencias

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 No 2006/07.; 2006.
2. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges. 2008.
3. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009. 2009.
4. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España. Bilbao: 2012.
5. Marin Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernandez Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro [Internet]. Madrid: 2009. Disponible en: http://sid.usal.es/idocs/F8/FDO24646/PROGRAMAS_CRIBADO_NEONATAL_Documento_de_consenso.pdf
6. Pollitt RJ. Introducing new screens: why are we all doing different things? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007 Aug;30(4):423–9.
7. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007 Aug;30(4):439–44.
8. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. Diagnóstico precoz. In: *Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica*. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991:158-75.; 1991.
9. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1968 Oct;65(4):281–393.

10. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid928749>. 2012;
11. Pintos-Morell G. [Biotinidase deficiency: the two faces of metabolic screening]. *Med. Clin. (Barc)*. 2011 Oct 22;137(11):497–9.
12. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis*. 1991 Jan;14(6):923–7.
13. Couce ML, Pérez-Cerdá C, García Silva MT, García Cazorla A, Martín-Hernández E, Castiñeiras D, et al. [Clinical and genetic findings in patients with biotinidase deficiency detected through newborn screening or selective screening for hearing loss or inherited metabolic disease]. *Med. Clin. (Barc)*. 2011 Oct 22;137(11):500–3.
14. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have”. *Genet. Med*. 2012 Jun;14(6):565–75.
15. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2005 Jan;28(6):903–12.
16. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac. Sanit*. 2013;24(2):154–70.
17. Sacristán JA, Oliva J, Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac. Sanit*. 2002;16(4):334–43.
18. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur. J. Health Econ*. 2010 Oct;11(5):513–20.
19. Ovid Technologies Inc. Ovid SP website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/>

20. University of York. Centre for Reviews and Dissemination website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk>
21. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. *Am. J. Epidemiol.* 1982 Nov;116(5):743–7.
22. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000 Jul;154(7):714–8.
23. Warner-Rogers J, Waisbren SE, Levy HL. Cognitive function in early treated biotinidase deficiency: Follow-up of children detected by newborn screening. *Screening.* 1995 Oct;4(3):125–30.
24. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev. Med. Child Neurol.* 2004 Jul;46(7):481–4.
25. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004 Mar;37(3):295–9.
26. Scriver CR. Community genetics and dignity in diversity in the Quebec Network of Genetic Medicine. *Community Genet.* 2006 Jan;9(3):142–52.
27. Genc GA, Sivri-Kalkanoğlu HS, Dursun A, Aydin HI, Tokatli A, Sennaroglu L, et al. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007 Feb;71(2):333–9.
28. Thodi G, Schulpis KH, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, et al. High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene.* 2013 Jul 25;524(2):361–2.
29. László a, Schuler E a, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Várkonyi a, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003 Jan;26(7):693–8.

30. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl a, Seidl R, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur. J. Pediatr.* 2001 May;160(5):277–82.
31. Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology.* 1993 Jul 1;43(7):1351–1351.
32. Salbert BA, Astruc J, Wolf B. Ophthalmologic Findings in Biotinidase Deficiency. *Ophthalmologica.* 1993;206(4):177–81.
33. Joshi S, Al-Essa MA, Archibald A, Ozand PT. Biotinidase deficiency: a treatable genetic disorder in the Saudi population. *East. Mediterr. Health J.* 1999 Nov;5(6):1213–7.
34. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J. Pediatr.* 2002 Feb;140(2):242–6.
35. Möslinger D, Mühl A, Suormala T, Baumgartner R, Stöckler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur. J. Pediatr.* 2003 Dec;162 Suppl :S46–9.
36. Grünewald S, Champion MP, Leonard J V, Schaper J, Morris AAM. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics.* 2004 Aug;35(4):211–6.
37. Ye J, Wang T, Han LS, Qiu WJ, Zhang HW, Zhang YF, et al. Diagnosis, treatment, follow-up and gene mutation analysis in four Chinese children with biotinidase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S295–302.
38. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):e934–63.
39. Iqbal F, Item CB, Vilaseca M a, Jalan A, Mühl A, Couce ML, et al. The identification of novel mutations in the biotinidase gene using denaturing high pressure liquid chromatography (dHPLC). *Mol. Genet. Metab.* 2010 May;100(1):42–5.

40. Kennedy R, Girdwood RW, King MD. Neonatal screening for biotinidase deficiency. A pilot study in Scotland. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989 Jan;12(3):344–5.
41. Dunkel G, Scriver CR, Clow CL, Melançon S, Lemieux B, Grenier a, et al. Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989 Jan;12(2):131–8.
42. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr.* 1998;87(June):1102–3.
43. Wolf B, Heard G. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics.* 1990;
44. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006 May;117(5 Pt 2):S287–95.
45. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford University Press; 2005.
46. Campistol J, Vilaseca MA, Ribes A, Riudor E. Déficit de biotinidasa. Forma de presentación y respuesta al tratamiento. *An Esp Pediatr.* 1996;44:389–92.
47. Casado de Frías E, Campos-Castelló J, Careaga Maldonado J, Pérez Cerdá C. Biotinidase deficiency: result of treatment with biotin from age 12 years. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1997 Jan;1(5-6):173–6.
48. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Portal de consulta interactiva del SNS. 2013.
49. Sender MJ, Monserrat S, Badia X, Maseras M, De ML, Martorell P, et al. Cámara de retina no midriática: estudio de coste-efectividad en la detección temprana de la retinopatía diabética. 2013;121(12):446–52.
50. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Implantes Cocleares: actualización y revisión de estudios coste-utilidad. Inst. Salud Carlos III - Minist. Sanid. y Consum. 2003;

51. Wordsworth S, Buchanan J, Regan R, Davison V, Smith K, Dyer S, et al. Diagnosing idiopathic learning disability: a cost-effectiveness analysis of microarray technology in the National Health Service of the United Kingdom. *Genomic Med.* 2007 Jan;1(1-2):35–45.
52. Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. *J. Pediatr.* 2009 Jul;155(1):21–5, 25.e1–5.
53. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509–18.
54. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población española. 2012.
55. Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2002 Jul;57(7):M470–2.
56. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006 May;117(5 Pt 2):S287–95.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013 [Internet]. 2013. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pmg9>
58. Tranmer JE, Guerriere DN, Ungar WJ, Coyte PC. Valuing patient and caregiver time: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2005 Jan;23(5):449–59.
59. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de estructura salarial. 2010.
60. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
61. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ.* 1999;8:269–74.

62. Schoos R, Verloes A, Bourguignon JP, Koulischer L. [Programs of systematic screening in neonatology. Pharmacoeconomic aspects]. *Rev. Med. Liege.* 1998 May;53(5):311-5.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline y PreMedline / OvidSP		
1	*Biotinidase Deficiency/	74
2	(Biotinidase deficiency or BIOT or BTD deficiency).tw.	598
3	(late-onset biotin-responsive multiple carboxylase deficiency or late-onset multiple carboxylase deficiency).tw.	21
4	1 or 2 or 3	607
5	*Mass Screening/mt [Methods]	13306
6	*Blood Specimen Collection/mt, st [Methods, Standards]	2395
7	*Neonatal Screening/mt, st [Methods, Standards]	1797
8	(newborn screening or screening tests or screening or tests or blood test).tw.	746967
9	(Screening adj5 Biotinidase Deficiency).tw.	57
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	751720
11	4 and 10	121
12	4 not 10	486
13	limit 11 to (humans and (english or Spanish))	100
14	remove duplicates from 13	93
15	limit 12 to (humans and (english or Spanish))	262

Embase/ Elsevier

#11	#8 NOT #4	675
#10	#9 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	113
#9	#4 AND #8	180
#8	#5 OR #6 OR #7	855
#7	'late-onset biotin-responsive multiple carboxylase deficiency':ab,ti OR 'late-onset multiple carboxylase deficiency':ab,ti	23
#6	'biotinidase deficiency':ab,ti OR biot:ab,ti OR 'btd deficiency':ab,ti	840
#5	'biotinidase deficiency'/mj	136
#4	#1 OR #2 OR #3	927216
#3	(screening NEAR/5 'propionic acidemia'):ab,ti	5
#2	'newborn screening':ab,ti OR 'screening tests':ab,ti OR screening:ab,ti OR tests:ab,ti OR 'blood test':ab,ti	919894
#1	'mass screening'/mj OR 'blood specimen collection kit'/mj OR 'newborn screening'/mj	27550

DARE, NHS EED, HTA / CRD

1	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES	2030
2	MeSH DESCRIPTOR Blood Specimen Collection EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	36
3	MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	156
4	((newborn screening or screening tests or screening or tests or blood test))	10351
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10389
6	MeSH DESCRIPTOR Biotinidase Deficiency EXPLODE ALL TREES	0
7	(Biotinidase deficiency or BIOT or BTD deficiency)	7
8	(late-onset biotin-responsive multiple carboxylase deficiency or late-onset multiple carboxylase deficiency)	0
9	(late-onset biotin-responsive multiple carboxylase deficiency)	0
10	(late-onset multiple carboxylase deficiency)	0

DARE, NHS EED, HTA / CRD

11	#5 AND #7	5
----	-----------	---

