

Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



CASTILLA, I.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita / I. Castilla ... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 88 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-15-042-1

1. Cribado neonatal 2. Hiperplasia suprarrenal congénita 3.
Evaluación económica
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:

Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. 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 María del Carmen García López, subdirectora Económico-financiera del Hospital Universitario de Canarias, por la ayuda para estimar algunos de los costes empleados en este trabajo.

Índice

Siglas y Acrónimos	11
Resumen	13
Summary	15
I. Introducción	17
I.1. Hiperplasia suprarrenal congénita	20
II. Objetivos	25
III. Metodología	27
III.1. Sujetos de estudio	28
III.2. Revisión de la literatura	28
III.3. Modelo conceptual	29
III.4. Estimación de los parámetros	31
III.4.1. Estimación de las probabilidades	31
III.4.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios	34
III.4.3. Estimación de la efectividad	40
III.4.4. Pérdidas de productividad	40
III.5. Análisis de sensibilidad probabilístico	41
III.6. Análisis de impacto presupuestario	47
IV. Resultados	49
IV.1. Resultados del caso base	49
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	50
IV.3. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía	55
IV.4. Resultados del análisis de impacto presupuestario	57
V. Discusión	61

V.1. Comparación con otros modelos	62
V.2. Falsos positivos y falsos negativos	64
V.3. Análisis crítico de los beneficios del cribado	66
V.4. Limitaciones	68
VI. Conclusiones	71
VII. Recomendaciones	73
Contribución de los autores y revisores externos	75
Referencias	77
Anexos	85
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	85

Índice de tablas

Tabla 1. Especificidad y sensibilidad del cribado neonatal de HSC	32
Tabla 2. Probabilidades utilizadas en el modelo	33
Tabla 3. Salario bruto anual de los diferentes recursos humanos que participan en el programa de cribado	35
Tabla 4. Recursos requeridos para la extracción de sangre del test confirmatorio	35
Tabla 5. Distribución de casos detectados clínicamente según la edad del niño.....	36
Tabla 6. Hospitalizaciones de niños menores de 1 año con CIE-9 255.2	37
Tabla 7. Peso y altura promedio por edad	37
Tabla 8. Controles y pruebas de seguimiento.....	38
Tabla 9. Costes unitarios.....	39
Tabla 10. Valores para análisis de sensibilidad de una vía.....	43
Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico	44
Tabla 12. Resultados del caso base.....	49
Tabla 13. Resultados incluyendo pérdidas de productividad	49
Tabla 14. Coste y efectividad promedio para los niños afectados en el caso base.....	50
Tabla 15. Resultados del análisis probabilístico.....	50
Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía.....	56
Tabla 17. Impacto presupuestario.....	59
Tabla 18. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos sobre el cribado de la HSC	85
Tabla 19. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos para la historia natural de la enfermedad	87

Índice de figuras

Figura 1. Déficit de 21-hidroxilasa: Formas clínicas.....	21
Figura 2. Esquema general del modelo	31
Figura 3. Probabilidades utilizadas en el modelo	33
Figura 4. Plano coste-efectividad incremental	51
Figura 5. Curva de aceptabilidad coste-efectividad.....	52
Figura 6. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos.....	53
Figura 7. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental	54
Figura 8. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales	55
Figura 9. Diagrama de tornado para el análisis de sensibilidad de 1 vía.....	56
Figura 10. Modificación de la RCEI en función del porcentaje de casos no detectados	57

Siglas y Acrónimos

17-OHP	17- -hidroxiprogesterona
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AECNE	Asociación Española de Cribado Neonatal
AECOM	Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BOC	Boletín Oficial de Canarias
C. A.	Comunidad autónoma
CACE	Curva de aceptabilidad sobre el coste-efectividad
CC. AA.	Comunidades autónomas
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DAP	Disponibilidad a pagar
DE	Desviación estándar
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DUE	Diplomado universitario en Enfermería
ECM	Error congénito del metabolismo
HSC	Hiperplasia suprarrenal congénita
IC	Intervalo de confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de precios de consumo
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
PS	Pérdida salina
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RR. HH.	Recursos Humanos
SAAD	Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia
SNS	Sistema Nacional de Salud
TEL	Técnico especialista en laboratorio
TSE	Titulado superior especialista en Bioquímica Clínica o Análisis Clínicos
VEIP	Valor esperado de la información perfecta
VS	Virilizante simple

Resumen

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 enfermedades incluidas en el programa único de detección precoz ofrecido en cartera básica común del Sistema Nacional de Salud, se estudia ahora incorporar tres enfermedades adicionales, incluyendo la hiperplasia suprarrenal congénita. 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 hiperplasia suprarrenal congénita 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 hiperplasia suprarrenal congénita 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, teniendo en cuenta los costes directos, 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 de tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita no detectada a

través de cribado neonatal. A su vez, comparamos los costes con la efectividad del programa de cribado. La medida de efectividad de la intervención fue la esperanza de vida, teniendo en cuenta las muertes precoces evitadas por el cribado y expresada como años de vida ganados (AVG). Tanto los costes como la efectividad se descontaron al 3%. Se realizó un análisis de sensibilidad de una vía de los parámetros con mayor impacto en los resultados del análisis o rodeados de una mayor incertidumbre en su estimación, y un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

Resultados

Según los resultados de esta evaluación, el programa de cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita es más costoso y más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado es de 1,71 €, y el incremento en la esperanza de vida media de la población es de 0,00022 años, lo que resultaría en un coste incremental por año de vida ganado de 7.899€/AVG, inferior al umbral de 30.000 €/AVG usado habitualmente como referencia en España. El análisis de sensibilidad estimó una probabilidad del 88,5% de que el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC. Sin embargo, existe una alta incertidumbre en torno a la estimación de la sensibilidad de la detección clínica de casos afectos (especialmente de la forma con pérdida salina).

Conclusiones

De acuerdo a la evidencia disponible en el momento de realización de este informe, la implantación del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, asumiendo una sensibilidad clínica para las formas con pérdida salina en ausencia de cribado del 85%. No obstante, la alta incertidumbre que rodea la estimación de la sensibilidad clínica obliga a considerar este resultado con cautela.

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 congenital adrenal hyperplasia. 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.

Objectives

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

Method

We developed a cost-effectiveness model that compared two options: including congenital adrenal hyperplasia to the diseases screened in the national screening programme and to no include this condition in the early detection programme and diagnose the condition by clinical diagnosis. The model takes into account to 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 in Spain, expressing the costs in 2013 prices. We estimated the cost 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 life expectancy, by taking into account deaths avoided by screening, and expressed as life-years gained (LYG). Health outcomes and costs were discounted at a 3% rate.

We undertook a one-way sensitivity analysis on those parameters with the highest impact on the results and those surrounded by the highest uncertainty, and a probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation.

Results

According to the results of this study, newborn screening for congenital adrenal hyperplasia is more costly and more effective than clinical detection. For a lifetime horizon, the incremental costs per newborn are € 1.71, and the incremental life years per newborn are 0.00022, giving an incremental cost effectiveness ratio of € 7,899/LYG, which is below € 30,000/LYG, i.e. the usual threshold used in Spain. The sensitivity analysis estimated that newborn screening for congenital adrenal hyperplasia is cost-effective with a probability of 88.5% and for a willingness to pay per life year gain of € 30,000/LYG. Nevertheless, there is a high uncertainty surrounding the sensitivity of the clinical detection (especially in the salt-wasting form).

Conclusions

According to the available evidence when developing this report, the introduction of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia would be cost effective for a willingness to pay € 30,000/LYG, assuming a clinical sensitivity for the salt-wasting form of 85% when screening is not available. Nevertheless, these results should be considered carefully due to the high uncertainty surrounding the estimation of the clinical sensitivity.

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,

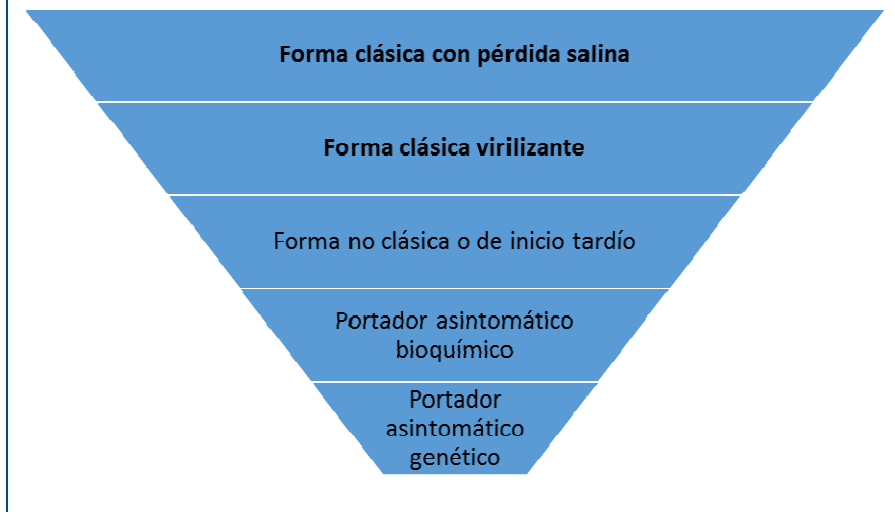
se ha solicitado el estudio del coste-efectividad de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

I.1. Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un error congénito del metabolismo que engloba trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal y que se transmite con herencia autosómica recesiva. Estos ocasionan un déficit de cortisol y de aldosterona, que produce, por una falta del mecanismo fisiológico de retroalimentación negativa, el aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y, secundariamente, una hiperestimulación de la corteza suprarrenal, motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático y de los andrógenos adrenales.

En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas de HSC. La forma más frecuente, y objeto de esta evaluación, es el déficit de 21-hidroxilasa que supone el 95% de los casos. El déficit de 21-hidroxilasa se presenta en dos formas: la forma clásica, que a su vez se puede presentar como forma con pérdida salina (PS) o como forma virilizante simple (VS), y la forma no clásica que puede ser sintomática o asintomática. En las formas clásicas, el déficit enzimático es completo y las manifestaciones clínicas aparecen en la época fetal; en las formas no clásicas, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta. La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1:15.000 y de las formas no clásicas de 1:1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes [13]. La Figura 1 muestra esquemáticamente las formas clínicas del déficit de 21-hidroxilasa.

Figura 1. Déficit de 21-hidroxilasa: Formas clínicas



La forma VS se pone de manifiesto en el momento del nacimiento a través de la virilización de los genitales externos en las niñas. El grado de virilización varía desde una hipertrofia de clítoris aislada hasta una virilización completa con aspecto masculino de los genitales externos, fusión de labios mayores (estriados y pigmentados), y presencia de un seno urogenital con un solo orificio que es uretral y se sitúa en posición casi apical del botón genital. En cambio, no se palpan gónadas en estos labios mayores fusionados. Aunque en las formas más graves puede establecerse una asignación incorrecta de sexo como varón, el útero y los ovarios de estas niñas son normales. La vagina, según el grado de virilización, desemboca en el periné o en la uretra, formando así el seno urogenital. Las niñas con la forma VS pueden ser identificadas precozmente si la virilización de los genitales externos es notable, pero en muchos casos se diagnostican en los primeros años de la infancia por signos derivados del hiperandrogenismo, como la clitoromegalia.

La forma VS se manifiesta en los niños a través de la aparición a la edad de 2-4 años de vello púbico y del crecimiento del pene sin aumento de volumen testicular, asociados a aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Este cuadro clínico se debe al aumento de la secreción de andrógenos por la glándula suprarrenal.

El niño afectado presenta al nacimiento una virilización normal y el diagnóstico precoz es difícil de establecer sin cribado.

En la forma PS, que es la expresión más severa de la enfermedad, existe un déficit casi completo de cortisol y de aldosterona que sin un tratamiento precoz, se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal, potencialmente mortal. La pérdida de sal en ausencia de tratamiento sustitutivo se desencadena entre los 8-15 días de vida. Se manifiesta a través de una escasa ganancia ponderal, trastornos digestivos del tipo de vómitos, trastornos de comportamiento con hipotonía, disminución de la actividad espontánea y empeoramiento progresivo del estado general. Desde el punto de vista bioquímico, existe hiponatremia con natriuresis conservada, hiperpotasemia y, a veces, acidosis metabólica. La deshidratación puede ser importante y desembocar en un estado de shock.

El déficit de cortisol puede además manifestarse por hipoglucemias con un riesgo significativo de convulsiones en el recién nacido.

En las formas no clásicas existe un hiperandrogenismo de aparición postnatal. Estos casos no son objeto del programa de cribado neonatal, dado que se trata de formas leves, detectables clínicamente y sin un grave compromiso para la salud [14].

Los programas de detección precoz de la HSC tienen como objetivo fundamental la identificación temprana de neonatos con las formas clásicas y más graves de esta enfermedad (PS y VS). Esta detección temprana podría beneficiar a los neonatos en varios aspectos, como son la anticipación a la aparición de una crisis de pérdida salina grave, potencialmente mortal; evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina (como posibles daños neurológicos); reducir del tiempo que puede transcurrir hasta realizar una correcta asignación de sexo a las niñas con genitales externos virilizados; y evitar la hiperandrogenización en las formas VS (incluyendo la pubertad precoz en los varones, la clitoromegalia y otros datos de hiperandrogenismo en las niñas, así como las posibles implicaciones emocionales y deterioro de talla adulta en ambos sexos) [13].

El tratamiento del déficit clásico de 21-OH se centra en el uso de glucocorticoides, concretamente la hidrocortisona por vía oral, para sustituir la función esteroidea y suprimir el exceso de secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), reduciendo así el exceso de andrógenos de origen adrenal. Los pacientes con pérdida salina requieren, además, la administración de un mineralocorticoide, siendo el más utilizado la 9- α -fluorhidrocortisona o fludrocortisona. Durante el primer año de vida se deben administrar suplementos de cloruro de sodio (1-2 g por día) [13].

Además del tratamiento farmacológico estos pacientes requieren un control clínico estrecho durante la infancia para asegurar un crecimiento correcto, un desarrollo puberal normal, la prevención de efectos adversos derivados de una terapia inadecuada y la ausencia de complicaciones a largo plazo. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos (edad ósea, peso, índice de masa corporal, talla, velocidad de crecimiento y registro de tensión arterial) y determinaciones hormonales [17- -hidroxiprogesterona (17-OHP), testosterona, Δ 4-androstendiona y actividad de renina plasmática].

La prueba de cribado de la HSC consiste en la determinación de 17-OHP en sangre seca impregnada en papel absorbente. La medición de la 17-OHP es una prueba sencilla y de bajo coste que se realiza mediante un inmunoensayo a tiempo retardado, en un proceso automatizado (autoDELFI). Sin embargo, se ha observado una alta tasa de falsos positivos, especialmente entre los niños prematuros [15,16], por lo que es imprescindible ajustar los puntos de corte de los niveles de 17-OHP de acuerdo a las semanas de gestación, peso y sexo del recién nacido [17–24].

La detección precoz de esta enfermedad se realiza en el marco de programas de cribado neonatal en múltiples países incluyendo muchos estados de Estados Unidos, Nueva Zelanda, Japón, Israel, Suecia, Suiza, Francia, Austria, y Holanda [25]. Además, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica (Lawson-Wilkins) recomiendan su inclusión [26]. En España el cribado neonatal de la HSC ya se realiza en las Comunidades de Aragón, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Extremadura, Madrid y la Rioja.

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 hiperplasia suprarrenal congénita 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 hiperplasia suprarrenal congénita al número de enfermedades 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 del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se utilizó la esperanza de vida de los pacientes como medida de efectividad del cribado, expresada como “Años de Vida Ganados” (AVG).

La evaluación se basó en un modelo de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la prevalencia al nacimiento de la enfermedad, la sensibilidad y especificidad 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 HSC frente a 2) la estrategia de no cribar y detectar clínicamente por aparición de síntomas. El modelo representa un horizonte temporal que abarca toda la vida de los individuos.

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 AVG. Aunque no

existe consenso en España sobre cuál debe ser la disponibilidad a pagar de referencia para un financiador por cada unidad de AVG ganado, en este trabajo se consideró la recomendación general de emplear 30.000 € por AVG [27]. Es decir, se considera que una estrategia es coste-efectiva si ésta genera años de vida a un coste inferior de 30.000 € por unidad.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida et al. [28] 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 incremental del coste-efectividad, 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 AVG.

III.1. Sujetos de estudio

La población de estudio son todos los neonatos nacidos en España que tienen acceso potencial a un programa de cribado.

III.2. Revisión de la literatura

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía, tanto para el diseño del modelo de evaluación económica, como para obtener información acerca de los parámetros usados en el mismo.

Dicha revisión se desarrolló a través de varias búsquedas con diferentes objetivos. En primer lugar, se localizaron las referencias disponibles sobre el cribado neonatal de la HSC. Posteriormente, se localizaron referencias correspondientes a publicaciones sobre la historia natural de la HSC.

Se diseñó una estrategia de búsqueda para ser ejecutada de forma estructurada, en diferentes bases de datos documentales que previamente fueron seleccionadas, por lo que fue necesario traducir la

sintaxis de búsqueda para adaptarla a los diferentes recursos utilizados. A través de la plataforma OvidSP, se ejecutaron las estrategias de búsqueda correspondientes en las bases de datos Medline y PreMedline. A través de Elsevier, se ejecutó la estrategia en la base de datos Embase. En tercer lugar, se ejecutaron las búsquedas en NHSEED, HTA, a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), con el objetivo de localizar estudios de costes, evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), que abordaran el cribado neonatal de la HSC. Los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos se muestran en la Tabla 18 y la Tabla 19 del Anexo 1.

Para la búsqueda, se aplicaron los filtros de estudios económicos de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), validados para Medline, Embase. No se usaron por fecha. Los detalles de las estrategias usadas pueden consultarse en el Anexo 2.

Asimismo, se llevaron a cabo varias búsquedas manuales, con el objetivo de complementar las estrategias anteriores, tanto en los listados de referencias de los artículos seleccionados como en Internet, a través de Google. Se intentó localizar literatura gris, pertinente con nuestro objetivo de búsqueda en bases de datos de tesis doctorales, catálogos de universidades, en las páginas de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales y en repositorios de revistas de acceso libre, entre otros recursos disponibles en Internet. Además, se consultó a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales.

Las referencias recuperadas fueron gestionadas a través del programa Reference Manager 10.

III.3. Modelo conceptual

El modelo se basa en un árbol de decisión que mostramos de forma simplificada en la Figura 2. Se definen dos ramas principales, la rama inferior ("Cribado") representa la inclusión de la HSC en el programa de cribado, mientras la rama superior ("No cribado") 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 o por la identificación de hermanos afectos.

En el árbol se consideran las dos formas clásicas de la enfermedad: pérdida salina (PS) y virilizante simple (VS). De los posibles beneficios del cribado, no existe suficiente información publicada para cuantificar su impacto en la morbilidad de los pacientes [19,25]. No

obstante, varios estudios presentan datos que reflejan una reducción en la mortalidad entre los afectos de la forma PS [19,29,30], mientras Brosnan et al. [30] mostraron diferencias en los días de hospitalización debidos a las crisis salinas entre los neonatos detectados mediante cribado y detectados mediante la práctica clínica habitual. Otros efectos que podrían beneficiar también a la forma PS, como la reducción de tiempo hasta una correcta asignación de sexo en niñas gravemente virilizadas, presentan dificultades metodológicas para ser incluidos en este análisis, ya que existe un alto grado de incertidumbre en torno a cómo medir el impacto en la calidad de vida de los propios pacientes o de sus padres. En consecuencia, el modelo de decisión se centra en la reducción de mortalidad para los pacientes afectos de la forma PS y no contempla otras diferencias de efectividad para los pacientes afectos de la forma VS o PS.

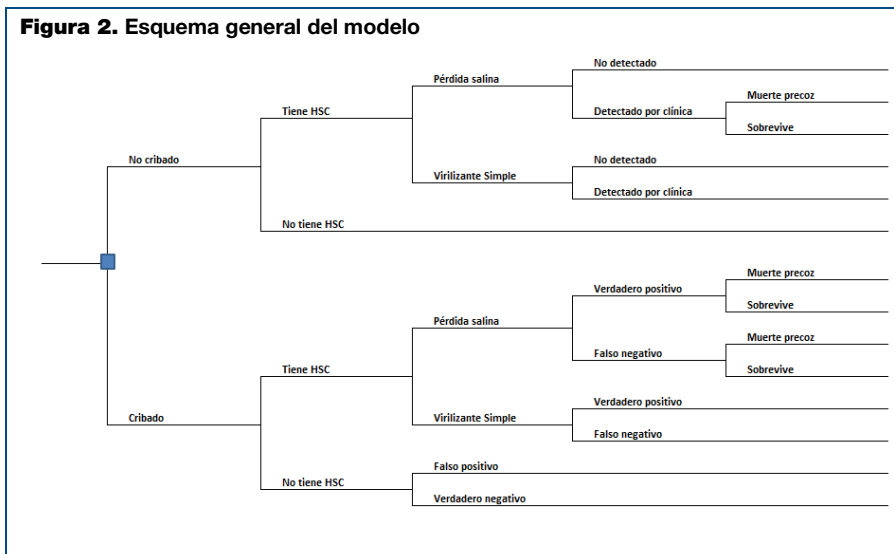
En ausencia de cribado, existe un porcentaje de casos con la forma PS que fallecerían sin ser nunca diagnosticados [31,32].

Como caso base del modelo, a semejanza del programa de cribado neonatal de la HSC en Madrid, se ha supuesto que se toma la muestra de sangre seca para la prueba de cribado a las 48 horas de vida del recién nacido y que se obtiene el resultado a los 8-10 días. Se ha asumido, además, una cobertura del 100% de los neonatos.

Para aquellas muestras con un valor de 17-OHP muy elevado, una vez confirmado este resultado en el laboratorio, se localiza de inmediato a la familia para que acuda ese mismo día a la Unidad de Seguimiento Clínico. El tratamiento comienza inmediatamente, quedando ingresado el recién nacido para realizarle las pruebas diagnósticas confirmatorias necesarias. Si se tiene un valor discretamente superior al límite de normalidad, se solicita una segunda muestra y, una vez confirmado el resultado positivo, se envía a la Unidad de Seguimiento Clínico, en donde se realizarán las pruebas diagnósticas confirmatorias. En el caso en que la prueba confirmatoria sea negativa (falso positivo), se habrá descartado que el neonato padezca la enfermedad, por lo que podrá desarrollar una vida normal, tras informar a la familia.

Un posible resultado de la prueba de cribado es el de un falso negativo, es decir, un resultado negativo de la prueba de cribado que en realidad se corresponde a un neonato afectado de la enfermedad y que sería detectado clínicamente con algo más de retraso.

Figura 2. Esquema general del modelo



III.4. Estimación de los parámetros

En cualquier modelo de evaluación económica, es necesario definir los parámetros que representan el coste y la efectividad de las alternativas comparadas.

III.4.1. Estimación de las probabilidades

La estimación de las probabilidades para este modelo se ha realizado fundamentalmente a partir de la literatura especializada. Debido a la escasez de estimaciones de calidad, se han combinado datos de ensayos clínicos, estudios observacionales y evaluaciones económicas con la opinión de expertos en HSC. Los valores de las probabilidades utilizadas en el modelo se presentan en la Tabla 2 y la Figura 3.

Aunque en ocasiones, por conveniencia, se habla de “incidencia” de este tipo de enfermedades, el cálculo de una incidencia real en sentido estricto 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 [33]. La AECNE tiene los datos de todos

los casos detectados en programas de cribado en España desde 2000, que se resumen en la Tabla 1. De estos casos, se emplearon como base del cálculo para la prevalencia al nacimiento los correspondientes a las formas clásicas, que resultarían en una tasa de 1:16.442. La proporción de casos con forma PS frente al total de presentaciones clásicas sería del 76%, en línea con las cifras de otros estudios observacionales [17,34,35].

Tabla 1. Especificidad y sensibilidad del cribado neonatal de HSC

Recién nacidos	Formas clásicas		Sin clasificar	Otras	Transitoria
	PS	VS			
1.923.699	89	28	46	11	30

Varios estudios han tratado de cuantificar los casos que nunca serían diagnosticados en ausencia de cribado o, lo que es lo mismo, la sensibilidad clínica. Destacan los estudio de Gidlöf et al. [31] y Kovács et al. [36].

Gidlöf et al realizaron una estimación de los casos perdidos en Suecia durante 100 años, asumiendo una prevalencia al nacimiento constante que coincidiría con la observada una vez establecido el cribado neonatal de esta condición. Utilizando los resultados para el periodo más reciente sin cribado de este estudio (1980-1985) para minimizar la posible influencia de la mejora de la práctica clínica en esta estimación, se obtuvo que se dejarían de detectar 7 casos con PS. Esto supone un 21% de casos perdidos, teniendo en cuenta que, en el mismo periodo, se detectaron clínicamente 26 casos [31]. El estudio de Kovács et al no presenta unos resultados tan detallados por periodos, pero se puede calcular el total de casos perdidos con PS durante los 30 años de observación en aproximadamente un 8% [36]. Realizando cálculos análogos para las formas VS, se obtiene un 20% y un 22%, respectivamente, de casos perdidos. Para el caso base de nuestro análisis se tomó el punto medio entre estos estudios, es decir, un 15% de casos nunca diagnosticados de PS y un 21% de VS (85% y 79% de sensibilidad clínica, respectivamente). Se asume en el modelo que los casos PS no diagnosticados no sobreviven a la infancia; mientras los casos VS no diagnosticados se corresponderían con formas más leves y tendrían una esperanza de vida similar a la población general.

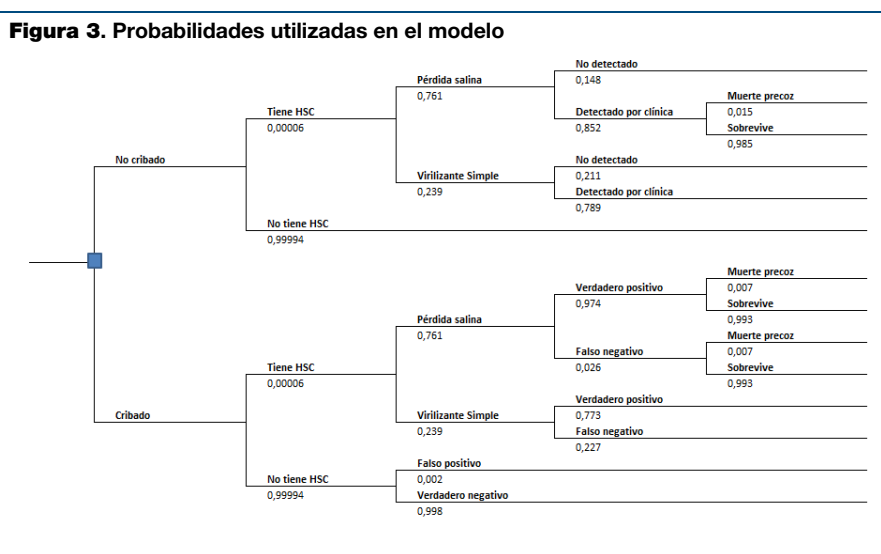
La tasa de mortalidad precoz entre los afectos detectados clínicamente se obtuvo de Grosse y Van Vliet [25], que combinaron los resultados observados por Brosnan et al. [30], Van der Kamp et al. [19], y Thilen y Larsson [37].

La especificidad y sensibilidad del cribado se obtuvieron, por metaanálisis, de todos los estudios identificados en la búsqueda de la literatura que recogían estas medidas [15–20,29,38–42]. Si bien la especificidad se trató de manera conjunta entre las dos presentaciones clásicas, se obtuvieron estimaciones de la sensibilidad para cada una por separado, al observarse que el cribado es más sensible para las formas PS que para las formas VS.

La tasa de mortalidad precoz entre los afectos detectados por cribado se obtuvo nuevamente de Grosse y Van Vliet [25], combinando, en este caso, los resultados observados por Brosnan et al. [30], Van der Kamp et al. [19], y Thilen et al. [29].

Tabla 2. Probabilidades utilizadas en el modelo		
Probabilidad	Valor	Fuente
Prevalencia al nacimiento de la presentación clásica	1:16.442	[5]
Probabilidad de forma PS (frente a VS)	76,07 %	[5]
Probabilidad de permanecer sin detectar en ausencia de cribado (PS)	14,78 %	[31,36]
Probabilidad de permanecer sin detectar en ausencia de cribado (VS)	21,14 %	[31,36]
Especificidad	99,77 %	[15–20,38–41]
Sensibilidad (PS)	97,44 %	[15–17,19,20,29,40,41]
Sensibilidad (VS)	77,27 %	[15–17,19,20,29,40,41]
Probabilidad de muerte precoz con cribado (verdaderos positivos)	0,70 %	[19,29,30]
Probabilidad de muerte precoz con detección clínica	1,54 %	[19,30,37]

PS: Pérdida salina; VS: Virilización simple



III.4.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios

III.4.2.1. Costes del programa de cribado

Para estimar el coste de la prueba de cribado se ha realizado una consulta a los responsables del programa de cribado de la Comunidad de Madrid, que facilitaron el coste del reactivo. La medición de la 17OHP se realiza mediante un procedimiento analítico de inmunofluorescencia a tiempo retardado. Teniendo en cuenta que se analizan en torno a 350 muestras por día, el coste por recién nacido analizado se puede estimar en 1,33€, lo que incluye adquisición, mantenimiento y amortización de los equipos analíticos.

Para estimar con mayor precisión el coste de la prueba de cribado, se realizó una consulta sobre el uso de recursos humanos en la misma comunidad. El tiempo aproximado que dedica un Técnico Especialista en Laboratorio (TEL) cada día para la determinación de 17-OHP es de 5 horas, dedicadas a las siguientes tareas:

1. Preparación de las muestras.
2. Preparación de los equipos.
3. Validación técnica de los resultados
4. Comprobación de datos (edad gestacional, peso al nacimiento, transfusión, tratamiento...)
5. Petición de nuevas muestras

Por su parte, un Titulado Superior Especialista en Bioquímica Clínica o Análisis Clínicos (TSE) dedica a las muestras y resultados diarios aproximadamente 30 minutos.

Dividiendo el total de tiempo que dedican estos recursos entre el total de muestras diarias (350), se obtiene que un TEL dedica 0,86 minutos por muestra, mientras un TSE estaría en torno a 0,09 minutos por muestra. 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 $41.000/250/7,5/60 = 0,36 \text{ € / minuto de trabajo}$.

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

III.4.2.2. Costes relacionados con pruebas diagnósticas

En los casos que dan positivo en el cribado y que son enviados a las Unidades Clínicas de Seguimiento, se realiza, en dicha unidad, una extracción de sangre para determinaciones hormonales en suero y estudio molecular si así lo requiriera, por lo que se incurre en un gasto por la extracción de sangre. El coste de la extracción de sangre 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 4. Se ha asumido el mismo salario para un DUE que el de un TSE.

Tabla 4. 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 €

Fuente: Hospital Universitario de Canarias

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se basa fundamentalmente en la determinación de 17-OHP en suero. En ausencia de cribado, se asumió que sería necesario también medir DHEA, Cortisol, actividad de Renina plasmática, Aldosterona y, únicamente en niñas, Testosterona. Los análisis de hormonas se complementan con una ecografía abdominal y un cariotipo para corroborar el sexo del neonato. La estimación del número de casos en que haría falta corroborar el sexo del

neonato se realizó a partir de las observaciones de Thilen et al. [29], que registraron dificultades para asignar el sexo en 13 de las 36 niñas que identificaron. Para los falsos positivos, se asumió que sólo era necesaria la determinación de 17-OHP en suero, mientras que en los verdaderos positivos se realizó también un cariotipo a las niñas con dificultades para determinar el sexo.

Una vez confirmado el diagnóstico, tanto en los detectados por cribado como los detectados clínicamente, se realiza un estudio genético que confirme la forma de la enfermedad que presenta el individuo.

Se asumió que todos los casos detectados de PS serían identificados en el periodo neonatal (tanto aquellos de detección clínica como los diagnosticados tras una detección por cribado neonatal). Para los casos VS que no se detecten con cribado (ya sea en la rama de detección clínica o los falsos negativos) se supuso una presentación escalonada con la edad, de acuerdo a la distribución que describen Khalid et al. [43] (Tabla 5), de la cual se descontaron las presentaciones con pérdida salina.

Tabla 5. Distribución de casos detectados clínicamente según la edad del niño

Rango de edad	Porcentaje de casos detectados
Menos de 1 año	49,12 %
1 a 5 años	12,28 %
5 a 16 años	38,60 %

Fuente: Khalid et al. [43]

III.4.2.3. Costes relacionados con el tratamiento y seguimiento de la enfermedad

Como se explicó al introducir el modelo conceptual, uno de los beneficios del cribado en los neonatos con forma pérdida salina podría ser la reducción de días de hospitalización para los niños detectados mediante cribado frente a los detectados en la práctica clínica habitual. Puesto que el estudio original incluía datos separados para hombres y mujeres [30], se calculó una media ponderada de los días de hospitalización en la rama de cribado (8,69) y en la rama de no cribado (14,8). La diferencia (6,11 días) se computó como un coste extra para todos los neonatos detectados en la rama de no cribado, multiplicándose por el coste de un día de hospitalización. Para calcular este coste, se hizo una consulta al Portal Estadístico del SNS [44], incluyendo todas las hospitalizaciones de los años 2010 y 2011 de los

niños menores de 1 año con código CIE-9 255.2 (trastornos adrenogenitales). Se usaron los datos de duración de la estancia y coste para estimar un coste promedio por día de hospitalización.

Tabla 6. Hospitalizaciones de niños menores de 1 año con CIE-9 255.2

Año	Coste promedio	Duración estancia promedio	Número de casos	Coste/día de estancia	Coste actualizado a 2013 por IPC
2010	5.180,72 €	9	13	575,64 €	622,84 €
2011	5.383,84 €	11	17	489,44 €	512,44 €
Media ponderada					560,28 €

IPC: Índice de precios de consumo

Para el tratamiento farmacológico de la enfermedad, se consultaron las guías de Labarta et al. [13] y Speiser et al. [45], y se calculó el valor promedio de las dosis diarias recomendadas de cada fármaco. Se utilizaron 15 mg/m²/día (10 – 20 mg/m²/día) diarios de hidrocortisona en todos los afectos, tanto de la forma PS como de la forma VS, hasta los 15 años de edad, inclusive. A partir de los 16 años, se sustituyó la hidrocortisona por 0,375 mg/día (0,25 – 0,5 mg/día) de dexametasona. En los casos con la forma PS, se incluyeron también 0,125 mg/día (0,05 – 0,2 mg/día) de fludrocortisona. Para calcular la dosificación de la hidrocortisona, basada en la superficie corporal, se empleó la fórmula

$$Dosis = \sqrt{\frac{Peso * Altura}{3600}}$$

El peso y la altura promedios por edad de la población española se calcularon a partir del estudio de Carrascosa et al. [46] y se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Peso y altura promedio por edad

Edad	Peso promedio (kg)	Altura promedio (cm)
0	3,25	49,73
1	10,04	75,06
2	12,74	87,64
3	14,99	96,36
4	17,17	103,30

Edad	Peso promedio (kg)	Altura promedio (cm)
5	19,53	110,09
6	22,26	116,41
7	25,28	122,68
8	28,96	128,60
9	33,12	134,03
10	36,68	139,44
11	41,75	145,20
12	45,98	151,48
13	50,94	157,01
14	55,91	162,51
15	59,24	165,87
16	61,73	167,66
17	63,58	169,47
18	65,14	170,76
Adulto	65,88	170,60

Fuente: Carrascosa et al. [46]

El seguimiento de la enfermedad es especialmente estrecho en los primeros años de vida, aunque va moderándose al ir alcanzando la madurez. Aunque los parámetros hormonales y bioquímicos usados para el diagnóstico de la enfermedad no son buenos indicadores para el seguimiento [13,45], se controlan durante toda la vida del paciente. La Tabla 8 presenta la frecuencia para cada edad con que se realizan los controles clínicos y de seguimiento.

Concepto	Frecuencia	Edades
Consulta pediatra endocrinólogo (incluyendo exploración física, valoración del estado general, peso, longitud/talla y velocidad de crecimiento) ¹	Semanal (PS) Quincenal (VS)	Primer mes
	Quincenal (PS) Cada 2-3 meses (VS)	Desde el segundo mes
	Mensual (PS)	Desde el tercer mes
	Cada 2 meses (PS)	Desde el sexto mes
	Cada 2-3 meses	2º y 3er años
	Cada 3-4 meses	Hasta inicio de la pubertad
	Cada 3 meses	Pubertad hasta el fin del crecimiento
Consulta endocrinólogo (peso, IMC, tensión arterial y exploración física)	1-2 veces al año	Adulto

Tabla 8. Controles y pruebas de seguimiento		
Concepto	Frecuencia	Edades
Edad ósea	Anualmente	Hasta los 14 años (niñas) Hasta los 16 años (niños)
Pruebas de seguimiento: actividad de renina plasmática, 17-OHP, DHEA-S, ACTH, androstendiona delta-4, testosterona, perfil bioquímica.	Mensual	Hasta los 6 meses
	Cada 3-4 meses	Hasta finalización del desarrollo puberal
Pruebas de seguimiento: 17-OHP, androstendiona delta-4, testosterona (sólo mujeres), perfil bioquímica	1-2 veces al año	Adultos
iones (sodio y potasio) ²	Semanal (PS)	Primer mes

NOTAS:

¹ En los casos VS, durante el primer año, serían dos visitas el primer mes, y cada 2-3 meses el resto del año.

² Están incluidos en el perfil de bioquímica, pero se hacen con mayor frecuencia durante el primer mes en los casos PS

Fuente: Labarta et al. [13], Speiser et al. [45], y expertos clínicos

Todas las niñas de la forma clásica de la HSC tienen una virilización de los genitales, en mayor o menor grado, que, en la mayoría de las ocasiones, requiere de cirugía para su reconstrucción. Esta intervención tiene lugar entre los 8 y 12 meses de edad, e implica una revisión alrededor de los 9 años por parte del cirujano.

La Tabla 9 resume los costes unitarios de los diferentes recursos sanitarios empleados en el modelo. 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). 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 9. Costes unitarios		
Concepto	Valor	Fuente
Prueba de cribado de la HSC (incluyendo RR. HH.)	1,55 €	Madrid
Ecografía abdominal	126,98 €	eSalud
Extracción de sangre (incluyendo tiempo de DUE)	3,93 €	Canarias
Determinación de 17-OHP	17,63 €	eSalud
Determinación de DHEAS	22,30 €	eSalud
Determinación de cortisol	9,17 €	eSalud
Determinación de aldosterona	18,57 €	eSalud
Determinación de testosterona	15,55 €	eSalud

Tabla 9. Costes unitarios		
Concepto	Valor	Fuente
Determinación de actividad de renina plasmática	22,44 €	eSalud
Cariotipo para determinación de sexo	133,94 €	eSalud
Estudio genético	600 €	Madrid*
Día adicional de hospitalización	560,28 €	Pestadístico
Determinación de androstendiona delta-4	10,74 €	eSalud
Determinación de iones (sodio + potasio)	6,70 €	eSalud
Determinación de ACTH	17,37 €	eSalud
Perfil de bioquímica	35,82 €	eSalud
Determinación de edad ósea	19,76 €	eSalud
Primera consulta especialista	106,52 €	eSalud
Consulta especialista sucesiva	142,91 €	eSalud
Cirugía de reconstrucción del aparato genital femenino	3.273,23 €	eSalud
Hidrocortisona (Hidroaltesona 30 comprimidos de 20 mg)	3,00 €	Portalfarma
Fludrocortisona (Astonin 40 comprimidos de 0,1 mg)	5,62 €	Portalfarma
Dexametasona (100 ml, 4 mg/ml)	33,60 €	Portalfarma

Fuentes: eSalud [47], Pestadístico [44], Portalfarma [48]
* Estimación

III.4.3. Estimación de la efectividad

Para capturar la diferencia de mortalidad entre los pacientes detectados mediante cribado y los detectados clínicamente, se midió la efectividad de la intervención como años de vida ganados (AVG).

En el modelo, se asumió que las muertes precoces se producían en los primeros días de vida, coincidiendo con la crisis por pérdida salina. En consecuencia, se consideró una esperanza de vida igual a 0 para estos individuos. En el resto de casos, se supuso la misma esperanza de vida que la población general, en línea con otros estudios como Yoo y Grosse [49], o Van Vliet y Czernichow [50]. El dato utilizado fue la esperanza de vida para los niños nacidos en España en 2011, 82,27 años, obtenido de las tablas de mortalidad del INE [51].

III.4.4. Pérdidas de productividad

Debido a las muertes precoces ligadas a la forma PS de la HSC, este estudio incorpora el análisis de 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) [52], 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 [53]. Por tanto estimamos el impacto de añadir estos costes en nuestra evaluación, pero presentamos los resultados incluyendo estos costes por separado.

Basándonos en el enfoque del capital humano [54], 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) [55]. 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).

III.5. Análisis de sensibilidad probabilístico

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización 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 [56]. 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 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. 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 uniforme, mientras que los costes unitarios se modelaron mediante una distribución gamma. Para reflejar la incertidumbre en los costes unitarios provenientes de varias fuentes, se calculó la desviación estándar. En aquellos costes para los que no se disponía de más un dato, se introdujo un error estándar del 20%. El listado completo de parámetros que se variaron en el análisis de sensibilidad y las

distribuciones de probabilidad usadas para cada uno se muestran en la Tabla 11.

Se realizaron 1000 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 HSC 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 [57]. 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 anuales, similar a la estimación anual para 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 [56], modelando como variable dependiente los resultados del modelo, tanto de costes como de AVG. De esta manera, se calculó el porcentaje de la variabilidad de costes y efectividad explicados por cada uno de los parámetros del modelo.

Partiendo de los resultados del ANCOVA, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía sobre los parámetros que causaban una mayor variabilidad en los resultados, o sobre los que se tenía una mayor incertidumbre en su estimación. La Tabla 10 muestra los parámetros y los valores utilizados para este análisis.

Tabla 10. Valores para análisis de sensibilidad de una vía		
Concepto	Mínimo	Máximo
Prevalencia al nacimiento	0,0001 (1:10.000)	0,00005 (1:20.000)
Proporción de casos PS (frente a VS)	50%	80%
Probabilidad de no detección sin cribado (PS)	0%	25%
Probabilidad de muerte precoz con cribado	0%	1,5%
Probabilidad de muerte precoz sin cribado	0,7%	4%
Coste de reactivo para el cribado	1 €	5 €
Días adicionales de hospitalización sin cribado	0	12

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

Probabilidades					
Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente	
Prevalencia al nacimiento de la presentación clásica	0,000060820	0,000005623	Beta	[5]	
Probabilidad de forma PS (frente a VS)	0,760683761	0,0392778	Beta	[5]	
Especificidad	0,997655821	0,000015097	Beta	[15–20,38–41]	
Sensibilidad (PS)	0,974409449	0,007006138	Beta	[15–17,19,20,29,40,41]	
Sensibilidad (VS)	0,772727273	0,029782022	Beta	[15–17,19,20,29,40,41]	
Probabilidad de muerte precoz con cribado	0,006993007	0,006944275	Beta	[19,29,30]	
Probabilidad de muerte precoz con detección clínica	0,015384615	0,010753281	Beta	[19,30,37]	
Probabilidad de incertidumbre en la asignación de sexo	0,361111111	0,078964562	Beta	[29]	
Probabilidad de diagnóstico según rango de edad (VS)	< 1 año	0,49122807	-	Dirichlet	[43]
	1 a 5 años	0,122807018	-		
	5 a 16 años	0,385964912	-		
Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente	
Probabilidad de permanecer sin detectar en ausencia de cribado (PS)	0	0,25	Uniforme	Supuesto	
Probabilidad de permanecer sin detectar en ausencia de cribado (VS)	0	0,25	Uniforme	Supuesto	
Costes unitarios					
Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente	
Coste del reactivo para el cribado	1,33 €	0,27 €	Gamma	Madrid	
Ecografía abdominal	126,98 €	79,78 €	Gamma	eSalud	
Extracción de sangre (sólo fungibles)	0,83 €	0,17 €	Gamma	Canarias	

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico**Costes unitarios**

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Determinación de 17-OHP	17,63 €	5,64 €	Gamma	eSalud
Determinación de DHEAS	22,30 €	10,55 €	Gamma	eSalud
Determinación de cortisol	9,17 €	2,04 €	Gamma	eSalud
Determinación de aldosterona	18,57 €	5,36 €	Gamma	eSalud
Determinación de testosterona	15,55 €	8,41 €	Gamma	eSalud
Actividad de renina plasmática	22,44 €	2,81 €	Gamma	eSalud
Cariotipo para determinación de sexo	169,57 €	66,71 €	Gamma	eSalud
Estudio genético	600 €	120 €	Gamma	Madrid
Coste por día adicional de hospitalización	560,28 €	112,06 €	Gamma	Pestadístico
Determinación de androstendiona delta-4	10,74 €	1,17 €	Gamma	eSalud
Determinación de ACTH	17,37 €	6,73 €	Gamma	eSalud
Perfil bioquímica	35,82 €	33,83 €	Gamma	eSalud
Hemograma	4,19 €	1,47 €	Gamma	eSalud
Determinación de sodio en sangre	3,34 €	3,10 €	Gamma	eSalud
Determinación de potasio en sangre	3,36 €	3,13 €	Gamma	eSalud
Determinación de edad ósea	19,76 €	6,89 €	Gamma	eSalud
Primera consulta especialista	106,52 €	34,02 €	Gamma	eSalud
Consulta especialista sucesiva	142,91 €	58,60 €	Gamma	eSalud
Cirugía de reconstrucción del aparato genital femenino	3.273,23 €	915,44 €	Gamma	eSalud
Coste por minuto TEL	0,22 €	0,04 €	Gamma	País Vasco
Coste por minuto TSE/DUE	0,36 €	0,07 €	Gamma	País Vasco

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

Pérdida de productividad anual	23.998,08 €	4.799,62 €	Gamma	INE	
Uso de recursos					
Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente	
Días adicionales de hospitalización	0	12,2181818	Uniforme	[30]	
Minutos de DUE para toma de muestra de sangre	3,5	13,5	Uniforme	Expertos	
Minutos diarios de TEL para cribado de HSC	250	350	Uniforme	Madrid	
Minutos diarios de TSE para cribado de HSC	20	40	Uniforme	Madrid	
Dosis diaria de hidrocortisona (mg/m ²)	10	20	Uniforme	[13]	
Dosis diaria de fludrocortisona	0,05	0,2	Uniforme	[13]	
Dosis diaria de dexametasona	0,25	0,5	Uniforme	[13]	
Frecuencia anual de consulta especialista	Primer año VS	8	9	Uniforme	Expertos
	2-3 años	3	4	Uniforme	Expertos
	4-11 años	2	3	Uniforme	Expertos
	Adultos	1	2	Uniforme	Expertos
Seguimiento de parámetros hormonales y bioquímicos	1	2	Uniforme	Expertos	

Fuentes: eSalud [47], Pestadístico [44], Portalfarma [48]
PS: Pérdida salina; VS: Virilización simple

III.6. Análisis de impacto presupuestario

Realizamos una estimación del impacto presupuestario de la implantación de un programa de cribado poblacional de la HSC en España y para cada una de las CC.AA. durante los primeros 10 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 del caso base

La Tabla 12 presenta los resultados del caso base de esta evaluación. Los costes y años de vida se dividen entre el total de niños, tanto afectados por la enfermedad como sanos. El coste promedio por niño asciende a 1,20 € cuando no hay cribado, mientras que el coste por niño es de 2,91 € si se implanta el cribado de la HSC. Los años de vida promedio por niño se estimaron en 30,40408 y 30,40429 para la estrategia de no cribado y cribado, respectivamente. Por tanto, el programa de cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita estaría ligado a un incremento en los costes medios por neonato de 1,71 € y a un incremento en la esperanza de vida media de estos neonatos de 0,00022 años. El coste incremental por AVG se estimó en 7.899 €/AVG, situándose por debajo de la disponibilidad a pagar de referencia utilizada en este tipo de estudios.

Tabla 12. Resultados del caso base				
Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	2,91 €	1,20 €	1,71 €	7.898,63 €/AVG
AVG	30,40429 AVG	30,40408 AVG	0,00022 AVG	

RCEI: Razón de coste-efectividad incremental; AVG: Años de vida ganados

Si se incorporan los costes asociados a la pérdida de productividad, la opción de cribar la enfermedad pasaría a ser menos costosa que no cribar, convirtiéndose en la alternativa dominante. La Tabla 13 presenta el detalle de estos resultados.

Tabla 13. Resultados incluyendo pérdidas de productividad				
Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	3,03 €	3,98 €	-0,95 €	Cribado domina
AVG	30,40429 AVG	30,40408 AVG	0,00022 AVG	

RCEI: Razón de coste-efectividad incremental; AVG: Años de vida ganados

En la Tabla 14 se presentan los resultados únicamente para los niños que padecen la enfermedad. Los costes descontados para toda la vida

de los individuos con PS presentan un ligero ahorro con cribado, pero son mucho más elevados en los niños con la forma VS, ya que muchos más sujetos se benefician de un seguimiento clínico y un tratamiento adecuado. Además, se observa una mejora notable de efectividad para los niños con la forma PS. Si se analizan los resultados para las dos formas clásicas de la enfermedad conjuntamente, se obtiene un ligero sobrecoste por niño afecto y un aumento notable de la efectividad.

Tabla 14. Coste y efectividad promedio para los niños afectados en el caso base

Forma de la HSC	Medida de resultado	Cribado	No cribado
PS	Coste	21.917,27 €	21.956,91 €
	AVG	30,19169	25,51228
VS	Coste	18.606,66 €	12.369,72 €
	AVG	30,40430	30,40430
PS + VS	Coste	21.124,99 €	19.662,54 €
	AVG	30,24257	26,68302

PS: Pérdida salina; VS: Virilización simple
AVG: Años de vida ganados

IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 15 presenta los resultados del análisis probabilístico con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Los valores promedios redondeados de estos parámetros están en línea con lo estimado en el análisis del caso base: el coste incremental del programa de cribado se estimó en 1,66 € [IC 95%: 1,13 €; 2,30 €] por niño, mientras los AVG incrementales se estimaron en 0,00019 [IC 95%: 0,00002 AVG; 0,00037 AVG]. El coste incremental por AVG ganado varía ligeramente y se estima en 8.917,73 €/AVG con un intervalo de confianza al 95% entre 3.030,57 y 118.750,02 €/AVG.

Tabla 15. Resultados del análisis probabilístico

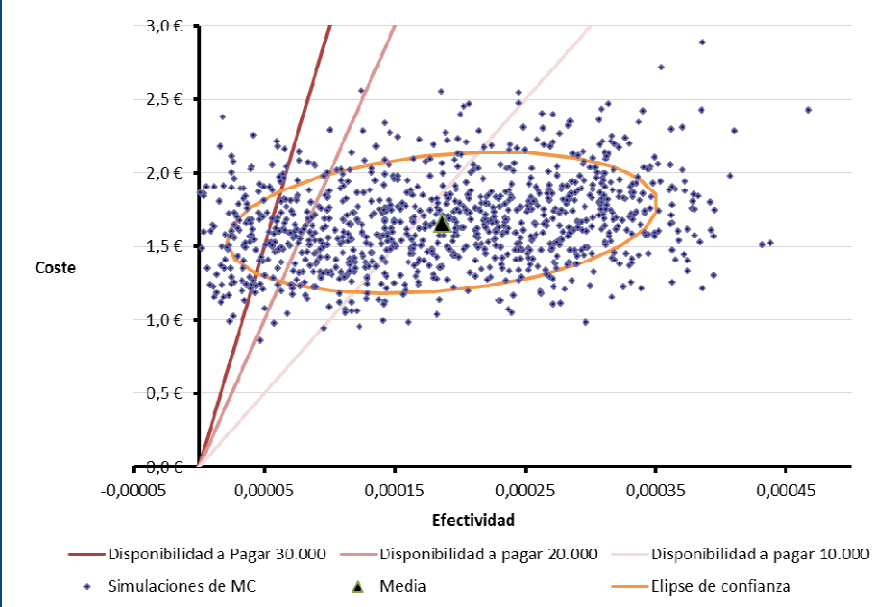
Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]	RCEI [IC 95%]
Coste	2,89 € [2,23 €; 3,68 €]	1,23 € [0,82 €; 1,83 €]	1,66 € [1,13 €; 2,30 €]	8.917,73 €/AVG [3.030,57; 118.750,02]
AVG	30,40429 AVG	30,40411 AVG	0,00019 AVG	

Tabla 15. Resultados del análisis probabilístico

Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]	RCEI [IC 95%]
	[30,40427; 30,40430]	[30,40392; 30,40428]	[0,00002; 0,00037]	

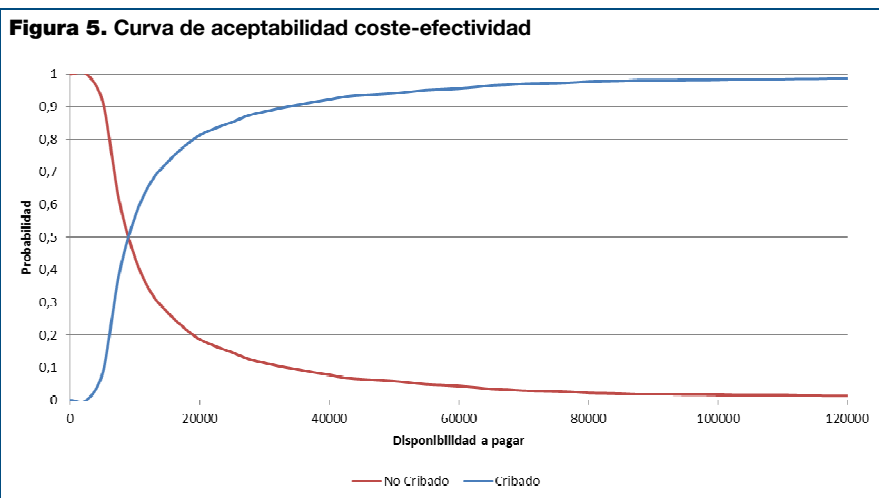
RCEI: Razón de coste-efectividad incremental
AVG: Años de vida ganados

La Figura 4 representa, en el plano coste-efectividad, los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. Observamos que en todas las simulaciones resulta más efectivo realizar el programa de cribado (los puntos de las simulaciones se encuentran a la derecha del eje vertical donde la diferencia en efectividad es positiva), pero también es más costoso implantar el programa, al situarse las simulaciones por encima del eje horizontal.

Figura 4. Plano coste-efectividad incremental

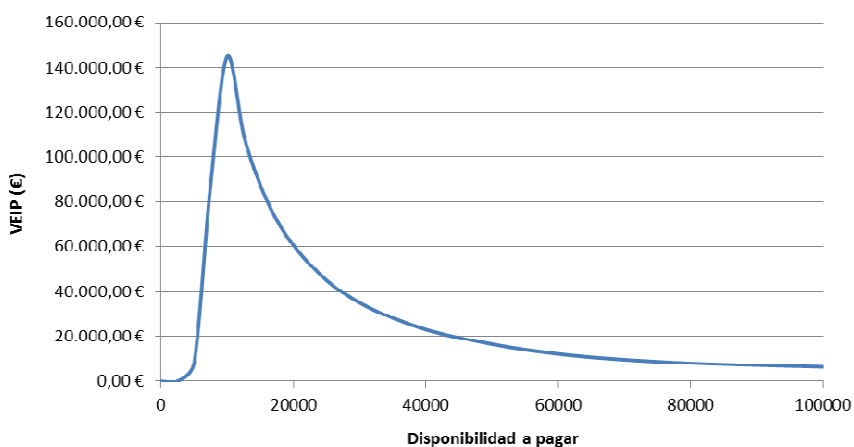
La Figura 5 muestra la curva de aceptabilidad, es decir, la probabilidad de que incorporar el cribado neonatal de la HSC sea coste-efectivo, para diferentes valores de disponibilidad a pagar. Según el decisor está dispuesto a pagar más por cada año de vida ganado se observa cómo aumenta la probabilidad de que la incorporación de esta intervención se considere eficiente (línea azul). Por el contrario, según se decrementa lo que está dispuesto a pagar el decisor por la mejora en salud de los individuos, no incorporar el cribado tiene más probabilidades de ser

coste-efectivo (línea roja). Así, se observa que desde que se superen los 10.000 €/AVG, incorporar el cribado tiene la mayor probabilidad de ser coste-efectivo. Si tenemos en cuenta la disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVG, el cribado neonatal de la HSC tiene una probabilidad alta de ser coste-efectivo, en torno al 88,5%.

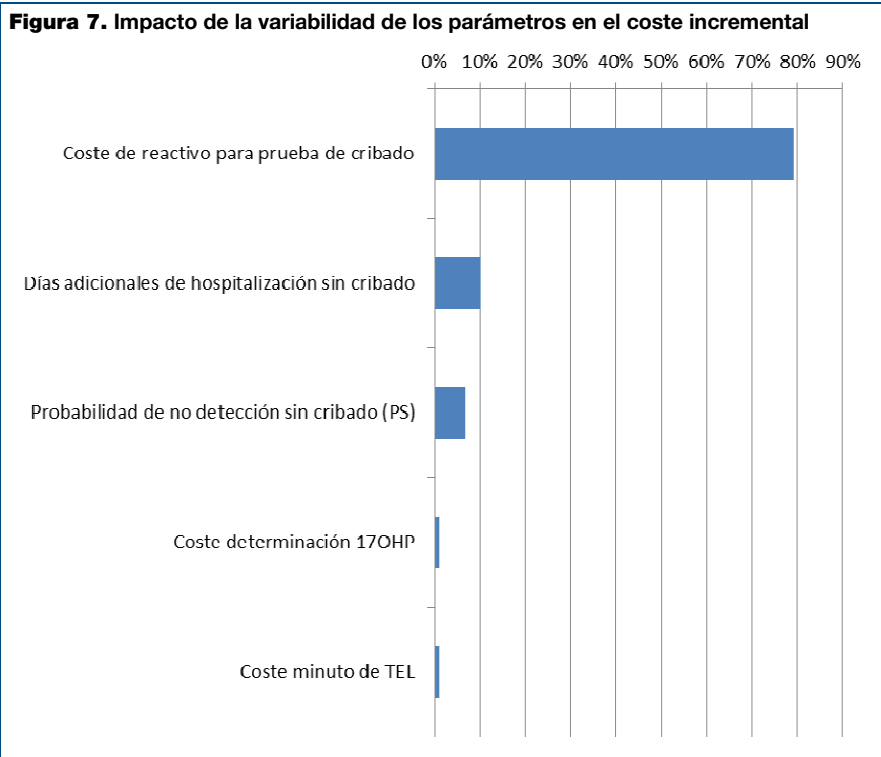


La Figura 6 representa el VEIP para una población de neonatos de 450.000 al año. Para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, se incurriría en un coste de oportunidad de aproximadamente 34.981 € por haber errado en la decisión de no financiar el programa de cribado. En consecuencia, se podría financiar una investigación para tratar de erradicar la incertidumbre en los parámetros del modelo, siempre que su coste fuese inferior a esos 34.981 €.

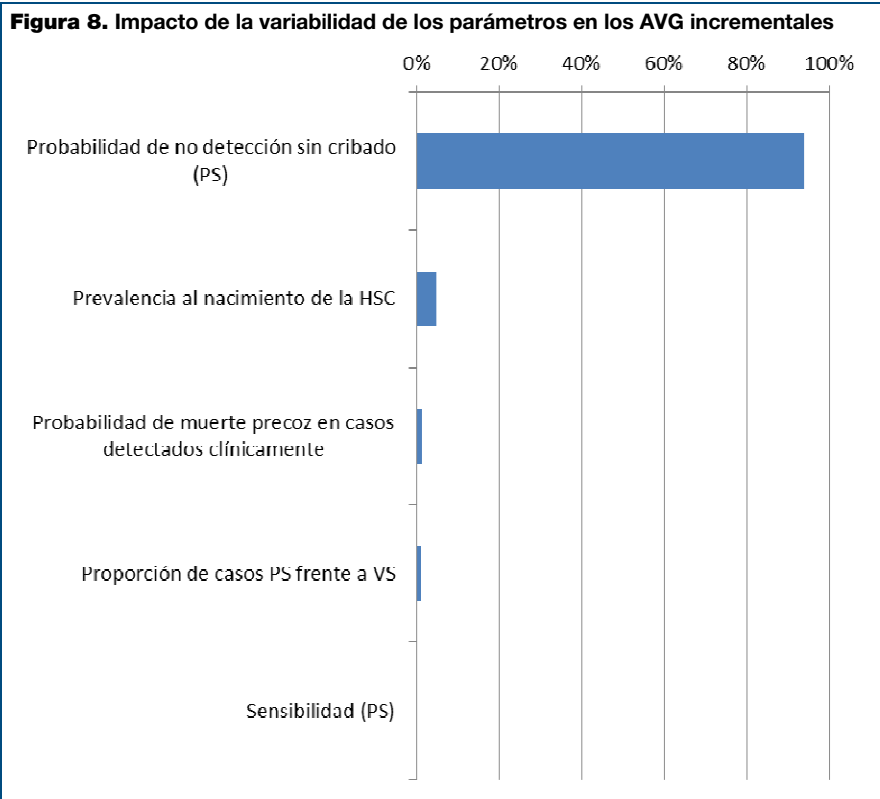
Figura 6. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos



Tras analizar mediante modelos ANCOVA los parámetros que tienen mayor impacto en la variabilidad de los resultados incrementales obtenidos, la Figura 7 muestra los 5 parámetros con un mayor impacto en la variabilidad de los costes, mientras la Figura 8 hace lo mismo para los AVG. Se observa que el coste del reactivo utilizado en la prueba de cribado explica la mayor parte de la variación en los costes entre la estrategia de cribar y no cribar la HSC, seguido de los días adicionales de hospitalización en ausencia de cribado neonatal y de la probabilidad de no detección de casos PS.



En cuanto a la diferencia en efectividad, vemos que la no detección de casos con la forma PS en la rama sin cribado tiene un altísimo impacto en la variabilidad de los AVG incrementales. Ningún otro parámetro tiene un impacto que supere el 2%.



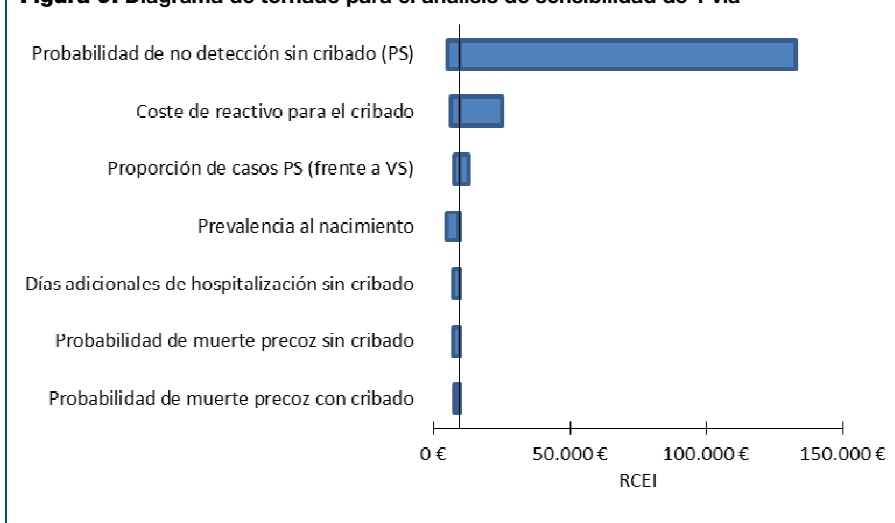
IV.3. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía

La Tabla 16 presenta los resultados del análisis de sensibilidad de una vía para los parámetros sobre los que existía mayor incertidumbre o que tenían mayor impacto en la variabilidad de los resultados. Se observa claramente como los resultados son muy sensibles a variaciones en la probabilidad de no detección de formas PS en ausencia de cribado y el coste del reactivo para el cribado, aunque es únicamente el primer parámetro el que podría modificar el sentido de los resultados, al resultar en una RCEI superior a 30.000 €/AVG. El diagrama de tornado de la Figura 9 muestra gráficamente esta información.

Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía

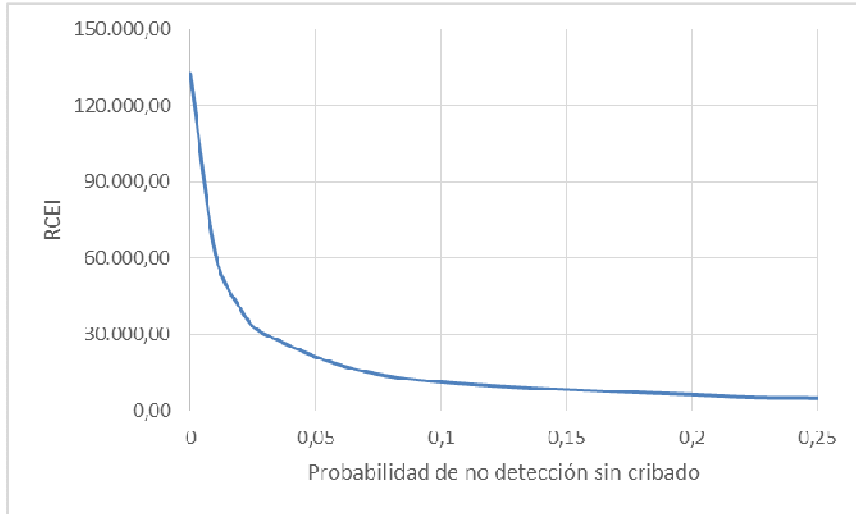
Parámetro	Valor	Coste incremental	Efectividad incremental (AVG)	RCEI (€/AVG)
Prevalencia al nacimiento	0,0001	1,77 €	0,00036	4.974,30
	0,00005	1,70 €	0,00018	9.536,37
Proporción de casos PS (frente a VS)	0,5	1,81 €	0,00014	12.737,93
	0,8	1,70 €	0,00023	7.458,33
Probabilidad de no detección sin cribado (PS)	0	1,56 €	0,00001	132.533,09
	0,25	1,82 €	0,00036	5.071,75
Probabilidad de muerte precoz con cribado	0	1,72 €	0,00023	7.599,68
	0,015	1,71 €	0,00021	8.308,91
Probabilidad de muerte precoz sin cribado	0,007	1,71 €	0,00021	8.264,25
	0,04	1,73 €	0,00025	7.048,05
Coste de reactivo para el cribado	1	1,38 €	0,00022	6.377,85
	5	5,41 €	0,00022	24.987,24
Días adicionales de hospitalización sin cribado	0	1,87 €	0,00022	8.625,87
	12	1,56 €	0,00022	7.225,84

PS: Pérdida salina; VS: Virilización simple
RCEI: Razón de coste-efectividad incremental
AVG: Años de vida ganados

Figura 9. Diagrama de tornado para el análisis de sensibilidad de 1 vía

La Figura 10 presenta en detalle cómo variaría el resultado del análisis para diferentes valores de la probabilidad de no detección de casos PS en ausencia de cribado. Aproximadamente por debajo de un 3% de casos no detectados, es decir, una sensibilidad clínica superior al 97%, la incorporación del cribado neonatal de la HSC dejaría de ser coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG.

Figura 10. Modificación de la RCEI en función del porcentaje de casos no detectados



IV.4. Resultados del análisis de impacto presupuestario

Los resultados del análisis del impacto presupuestario para los primeros 10 años de funcionamiento de un programa de cribado de la HSC se presentan en la Tabla 17. Se muestran los costes incrementales por niño cribado así como los costes incrementales poblacionales por cada Comunidad Autónoma y para el conjunto de España. 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 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.

Observamos que el coste incremental por niño cribado en el primer año se estima en 1,53 €, que equivale a 715.936 € para el conjunto de

neonatos nacidos en España. Los costes por CC.AA. varían entre los 137.015 € en Andalucía y los 4.853 € en la Rioja. Los costes incrementales sólo sufren un pequeño incremento en el tiempo, debido a la acumulación de los costes de las nuevas cohortes de niños cribados así como de los costes de tratamiento y seguimiento de niños identificados en años anteriores. Estos costes incrementales incluyen los costes de tratamiento y seguimiento de los niños cuyas muertes se han evitado debido a la efectividad de la detección precoz.

Tabla 17. Impacto presupuestario

Coste incremental neto del cribado neonatal de la HSC por niño, por Comunidad Autónoma y por año																			
Año	Por niño	ANDAL	ARAG	ASTUR	BALEA	CANAR	CANT	CLEON	C-MAN	CATAL	VAL	EXTR	GAL	MAD	MUR	NAV	PVASC	RIOJ	España
1	1,53 €	137.015	19.293	11.906	17.235	26.657	8.176	30.389	32.687	124.308	75.652	15.205	33.039	110.195	26.634	10.323	32.367	4.853	715.936
2	1,55 €	138.806	19.546	12.062	17.461	27.006	8.283	30.786	33.114	125.933	76.641	15.404	33.471	111.636	26.982	10.458	32.790	4.917	725.295
3	1,56 €	139.701	19.672	12.140	17.573	27.180	8.337	30.985	33.328	126.745	77.136	15.503	33.687	112.356	27.156	10.525	33.002	4.948	729.974
4	1,57 €	140.597	19.798	12.218	17.686	27.354	8.390	31.183	33.541	127.558	77.630	15.603	33.903	113.076	27.331	10.593	33.213	4.980	734.653
5	1,58 €	141.492	19.924	12.296	17.799	27.528	8.444	31.382	33.755	128.370	78.125	15.702	34.119	113.796	27.505	10.660	33.425	5.012	739.333
6	1,59 €	142.388	20.050	12.373	17.911	27.703	8.497	31.581	33.969	129.183	78.619	15.801	34.334	114.517	27.679	10.728	33.636	5.043	744.012
7	1,60 €	143.283	20.176	12.451	18.024	27.877	8.550	31.779	34.182	129.995	79.114	15.901	34.550	115.237	27.853	10.795	33.848	5.075	748.691
8	1,61 €	144.179	20.302	12.529	18.137	28.051	8.604	31.978	34.396	130.808	79.608	16.000	34.766	115.957	28.027	10.863	34.060	5.107	753.371
9	1,62 €	145.074	20.428	12.607	18.249	28.225	8.657	32.176	34.610	131.620	80.103	16.100	34.982	116.677	28.201	10.930	34.271	5.139	758.050
10	1,63 €	145.970	20.554	12.685	18.362	28.399	8.711	32.375	34.823	132.433	80.597	16.199	35.198	117.397	28.375	10.998	34.483	5.170	762.729

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

V. Discusión

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

Estimamos los costes del programa de cribado, incluyendo los costes de la realización de las pruebas de cribado a todos los neonatos, la realización de pruebas de confirmación a los casos positivos, así como los costes de tratamiento y seguimiento durante toda la vida de los niños detectados precozmente. Estos costes fueron comparados con los costes que conlleva la no detección precoz de los afectados de la HSC. A su vez comparamos los resultados en salud con y sin cribado, medidos a través de los Años de Vida Ganados (AVG), debido a las muertes que se evitarían con un programa de cribado al instaurar un tratamiento preventivo que evite posibles crisis de pérdidas salinas en niños afectados de esta forma de la HSC.

En base a la evidencia científica disponible, los resultados del caso base de nuestra evaluación indican que la inclusión de la HSC en un programa de cribado neonatal sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, incurriendo en un gasto adicional para el SNS de en torno a 7.900 € por cada año de vida ganado. Si incorporamos al análisis los costes por pérdida de productividad asociados a las muertes precoces no evitadas, el cribado ahorraría costes al conjunto de la sociedad.

El análisis de sensibilidad señala que la probabilidad de que el cribado de la HSC sea coste-efectivo es alta, superando el 80% para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG. Sin embargo, la elevada incertidumbre en torno a la estimación de algunos de los parámetros clave del modelo obliga a considerar estos resultados con precaución. Más específicamente, no existe evidencia científica robusta que apoye la estimación del número de casos que nunca se detectarían en ausencia de cribado. Tanto el ANCOVA, como el análisis de sensibilidad de una vía han mostrado que variaciones en esta estimación podrían modificar completamente las conclusiones de este trabajo.

En los resultados del análisis del impacto presupuestario que desglosa los costes incrementales año a año, se observa que el coste inicial por neonato no es muy elevado (1,53 €), incrementándose hasta llegar a los 1,63 € en el décimo año de implantación. Este incremento, que tiene una tendencia a irse moderando, responde al aumento en el número de neonatos supervivientes y, por lo tanto, en el coste adicional que debe dedicarse a su tratamiento y seguimiento.

V.1. Comparación con otros modelos

La revisión de la literatura ha permitido identificar otros modelos de evaluación económica del cribado neonatal de la HSC específicamente, o que incluían esta condición junto con otras.

Brosnan et al. [58], tal como se citó anteriormente, compararon los costes de un programa de cribado en dos etapas (una muestra al nacimiento y la otra a las 2 semanas de vida) con la detección clínica de la enfermedad en el estado de Texas, usando dólares americanos de 1994. El diseño del protocolo de cribado que proponían respondía al objetivo de tratar de detectar el mayor número de formas de la HSC. Sus resultados son difícilmente comparables con los del presente estudio, tanto porque los costes que presentan son de hace casi 20 años, como porque la medida de efectividad que emplearon fue la diferencia en casos diagnosticados con y sin cribado. Sus conclusiones fueron que, en términos de casos detectados, un programa basado en una única etapa era efectivo para las formas con PS. Sin embargo, también concluyeron que, aunque la segunda etapa del cribado permitía detectar y comenzar a tratar antes a los casos con formas VS, esta estructura era menos coste-efectiva que la alternativa con una única etapa.

Carrol y Downs [59] analizaron el coste-utilidad de varias condiciones detectables con MS/MS, galactosemia, hipotiroidismo congénito y la propia HSC, entre otras. Su análisis, expresando los costes como dólares de 2004, resultó en un RCEI de 20.357 \$/AVAC, por lo que se concluiría que el cribado de la HSC es coste-efectivo. Aunque afirman que descontaron costes y efectividad al 3%, en las tablas de resultados, la efectividad del cribado de la HSC es de 77,19 AVAC, por lo que parece no haber sido descontada. La mayor limitación de sus resultados es que la mayoría de parámetros están estimados a partir de la opinión de expertos, desde el coste del tratamiento (10.000 \$), la aplicación de un 10% de mortalidad los primeros 5 años de vida, hasta la asunción de que el cribado reduce la mortalidad en un 80%. Además, asumieron una sensibilidad de 1, concluyendo que no habría falsos negativos.

Autti-Rämö et al. [60] incluyeron la HSC en un análisis conjunto del coste-efectividad de la MCADD, LCHADD, fenilcetonuria y acidemia glutárica tipo 1. Expresaron sus resultados en euros de 2002, descontados al 5%, aunque no especifican si descontaron la efectividad. Los resultados no se muestran por enfermedad y únicamente concluyen que el cribado de todo el conjunto tendría una

RCEI de entre 5.500 €/AVAC y 25.000 €/AVAC, por lo que, para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, se considerarían coste-efectivas. Como resultados particulares de la efectividad del cribado, afirman que prevendría la muerte de un niño (varón) cada 2 años en Finlandia; y que, cada año, un niño (varón) evitaría ser tratado en cuidados intensivos. La comparación de estos resultados con los del presente estudio no es posible, al no poder diferenciar el impacto relativo de cada una de las condiciones en el coste-efectividad del cribado.

El modelo desarrollado por Yoo y Grosse [49] analizaba el coste-efectividad del cribado de la HSC. Sus resultados, en dólares americanos de 2005, mostraban una RCEI de 255.700 \$/AVG en el caso base, que se incrementaban hasta los 292.000 \$/AVG en el análisis de sensibilidad probabilístico. Al igual que en el presente estudio, costes y efectividad se descontaron al 3%. Aunque los autores trataron de justificar que, en ciertos casos, se ha llegado a emplear una disponibilidad a pagar de 300.000 \$/AVG en Estados Unidos, lo cierto es que estos valores están muy por encima de las disponibilidades a pagar usadas más habitualmente.

Los beneficios del cribado incluidos en el presente trabajo son muy similares a los que plantean Yoo y Grosse, que se centraban en las muertes evitadas y en los días adicionales de hospitalización. Sin embargo, existen algunas diferencias notables entre las asunciones de uno y otro modelo, y también los resultados son muy diferentes. Yoo y Grosse únicamente incluyeron los costes sanitarios a corto plazo, subestimando la carga de la enfermedad durante la vida de los niños afectos. Realizar la misma suposición en el caso base de nuestro modelo, haría que la RCEI bajara hasta los 7.100 €/AVG, lo que no cambiaría nuestras conclusiones. Otra diferencia notable es la sensibilidad de la detección clínica de los casos con PS. En nuestro modelo se asume que la sensibilidad de la práctica clínica sería de aproximadamente un 85%, producto de descontar el 15% de casos no detectados estimados en base a los estudio de Gidlöf et al. [31] y Kovács et al. [36]. Sin embargo, Yoo y Grosse usaron como estimación de la sensibilidad clínica un 55%, basándose en los datos publicados sobre reconocimiento temprano de la HSC [17,29,58]. Consideramos que este valor subestima la tasa real de detección clínica, ya que se basa en los resultados de casos detectados antes de disponer de los resultados del cribado. Es posible que otros muchos casos se detectaran mediante la práctica clínica, no necesariamente antes de lo

que se detectarían con el cribado, pero sí lo suficientemente pronto como para poder iniciar un tratamiento con una cierta efectividad.

Otra diferencia significativa entre el modelo de Yoo y Grosse y el desarrollado para este trabajo es el tratamiento de las probabilidades de muerte precoz en las formas PS. Yoo y Grosse tomaron como probabilidad de muerte en ausencia de cribado el 4,2%, resultado de sumar el 2,2% de mortalidad reportado por Thilen y Larson para Suecia entre 1969 y 1986 [37], con el 2% de mortalidad entre los casos no detectados de Strnadová et al. [32]. La elección de la tasa de mortalidad del estudio sueco se basa, según los autores, en que es la tasa más alta reportada entre países desarrollados con similar prevalencia de HSC con PS. En nuestro modelo, la mortalidad efectiva en la rama de no cribado es del 16,1% en el caso base (sumando las muertes entre los casos identificados mediante la práctica clínica y los casos nunca diagnosticados).

Yoo y Grosse aplican una reducción del 80% en el riesgo de mortalidad entre los neonatos cribados, lo que resultaría en una probabilidad efectiva del 0,84%. La probabilidad usada en nuestro modelo para la misma rama (0,70%) supone una reducción mucho mayor de la mortalidad atribuible al cribado. Empleando la misma reducción que Yoo y Grosse, nos encontraríamos con una tasa de mortalidad del 3,2% entre los neonatos cribados, que produciría una RCEI de unos 9.000 €/AVG, lo que no modificaría nuestras conclusiones.

V.2. Falsos positivos y falsos negativos

Cabe destacar que, pese a que la prueba de cribado tiene un coste reducido, la tasa de rellamadas por falsos positivos es considerablemente alta, pudiendo alcanzar valores de un 1% a un 3% si no se realiza ningún ajuste adicional [61]. En consecuencia, desde hace años, la práctica habitual en programas de cribado neonatal de la HSC bien establecidos es el ajuste de los puntos de corte por semanas de gestación, peso y/o sexo del recién nacido [17–21].

Los valores límite de 17OHP varían de un centro a otro (técnicas de determinación diferentes) y en función del término, sexo y el peso al nacer. Por otra parte, algunos falsos positivos se deben a la determinación simultánea de otros esteroides (sulfatos y glucorónidos), cuyos valores varían en función de la técnica de determinación utilizada. Por el contrario, la corticoterapia materna durante el embarazo o en el período neonatal precoz puede normalizar las concentraciones de

17OHP en papel secante en recién nacidos que sufren HSC y, por tanto, dar resultados falsamente negativos.

El uso de la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (MS/MS) también ha demostrado ser efectivo en la reducción de los falsos positivos [22–24]. Sin embargo, su inclusión como una técnica de cribado de primera línea no es viable, al tratarse de una prueba lenta (en torno a 12 minutos [24]). En todo caso, podría plantearse su uso como una prueba de confirmación de los positivos en laboratorios que ya dispusieran de este equipamiento, evitando rellamadas. Otras técnicas de segunda línea, como el estudio genético, aunque efectivas, no son aplicables a la práctica clínica habitual por implicar una carga de trabajo prohibitiva [62].

Algunos programas de cribado, como el descrito por Brosnan et al. [58] han tratado de implantar una detección en dos fases, con una primera muestra tomada al nacimiento y la segunda a las dos semanas. Las conclusiones, tras evaluar el programa durante un año, habiendo cribado a 325.521 neonatos, fueron que las dos fases mejoran los resultados en cuanto a la detección de casos con la forma VS, pero no aportan una mayor tasa de detección para los casos con la forma PS.

El valor de especificidad usado en el modelo, 99,77%, es resultado de la combinación de los estudios publicados que incluían esta información, independientemente del protocolo de cribado utilizado en cada uno [15–20,38–41]. El peor resultado de especificidad de esos estudios era del 99,27% [41]. Asumir una especificidad del 100%, suponiendo una mejora de la técnica o el protocolo, incluso sin incorporar un posible sobrecoste, podría llevar a obtener una RCEI de aproximadamente 7.600 €/AVG, por lo que no se modificarían nuestras conclusiones. No obstante, reducir la tasa de falsos positivos podría ayudar a evitar ansiedad innecesaria en los padres [63].

Con respecto a los falsos negativos, se ha observado que la sensibilidad de la prueba de cribado es mejor para las formas PS que en las VS [16]. Puesto que son precisamente los casos con PS los más susceptibles de beneficiarse por el cribado, esto ha llevado a plantear que los falsos negativos de PS podrían corresponderse con presentaciones más leves de la enfermedad [38,39]. En cualquier caso, incluso asumiendo una sensibilidad perfecta, el resultado final de nuestro análisis apenas variaría unos pocos cientos de euros por AVG.

V.3. Análisis crítico de los beneficios del cribado

Generalmente, los argumentos para la implantación del cribado de la HSC responden a cuatro aspectos fundamentales:

1. Detectar casos que, en ausencia de cribado, no serían diagnosticados y podrían desembocar en una muerte precoz.
2. Prevenir la asignación incorrecta de sexo o, al menos, reducir el periodo hasta la correcta asignación.
3. Favorecer la instauración de un tratamiento temprano que permita mejorar el desarrollo y la morbilidad de los afectos.
4. Reducir los tiempos de hospitalización para los niños afectos de la forma PS.

De todos estos aspectos, esta evaluación económica incorpora el primero y el cuarto. La medición del impacto del cribado en cualquiera de estos aspectos comparte una limitación: la ausencia de estudios que permitan discriminar el efecto del cribado con el efecto de la mejora de la práctica clínica y una mayor preparación de los profesionales para identificar estos casos cuando se presentan. Brosnan et al. [30] publicaron los resultados de un estudio retrospectivo comparando la población cribada del estado de Texas con las poblaciones no cribadas de los estados de Oklahoma y Arkansas durante 5 años. Aunque ofrecen resultados sobre una reducción en los días de hospitalización y en el tiempo hasta diagnóstico, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad o en la morbilidad a largo plazo. Van der Kamp et al. [19], por su parte, compararon dos regiones en Holanda con y sin cribado, obteniendo un resultado estadísticamente significativo en la reducción de días de hospitalización en los varones.

La mejora en la práctica clínica parece estar también detrás de la disminución en las tasas de mortalidad por esta enfermedad. Por ejemplo, Kovacs et al. [36] observaron en Hungría una tasa de mortalidad infantil del 11,3% en el periodo de 1969 a 1998. No obstante, al analizar con mayor detenimiento la evolución de estos datos, se observa que la tasa del periodo de 1969 a 1983, cuando no se hacía un tratamiento completo con esteroides, era del 22%; mientras en el periodo de 1983 a 1998 se redujo al 4,5%.

Habitualmente, se acepta que, en ausencia de cribado, se detectan más mujeres que hombres, y que esta discrepancia sería una evidencia indirecta de una mayor mortalidad no reconocida entre los varones [64–66]. No obstante, un gran número de estudios poblacionales, incluso de hace más de 30 años, no reproducen este mismo comportamiento y presentan números similares en ambos sexos [19,20,30,35,37,67,68]. La estimación de los casos no detectados sin cribado realizada en el presente trabajo se corresponde con el punto medio entre otras dos estimaciones: la realizada por Kovács et al. [36] y la propuesta por Gidlöf et al. [31]. Los primeros interpretan que existe realmente esta discrepancia en la tasa de detección según el sexo, ofreciendo un valor estimado de casos que no se detectarían del 8% entre las formas PS (incluyendo muertes súbitas sin diagnóstico de HSC) y el 22% en las formas VS. Los segundos, tras analizar las series históricas de casos de HSC durante 100 años en Suecia, sugieren que se perderían casos en los dos sexos por igual. En este segundo estudio, asumiendo que la incidencia “real” de la HSC se ha mantenido constante durante todo el periodo del estudio y que coincide con la incidencia observada en presencia de cribado, se alcanza un 21% de casos no diagnosticados entre las formas PS y un 20% en las formas VS para el último periodo en el que no hubo cribado en Suecia (1980-1985). El uso de este intervalo de tiempo y no de todo el periodo observado persigue minimizar el posible impacto de la mejora de la práctica clínica. Sin embargo, no es descartable que esta tasa pueda haberse reducido en los últimos 30 años. Al no existir estudios que cuantifiquen el impacto real de los casos perdidos en cada una de estas regiones, no existe ninguna evidencia que defienda la bondad de una estimación frente a la otra.

Hemos identificado dos estudios adicionales que tratan de cuantificar los casos nunca diagnosticados de la forma PS: Strnadová et al. [32] y Hird et al. [69]. Ambos estudios comparten aspectos de diseño y están enfocados al análisis de muestras de sangre seca de niños fallecidos por causas desconocidas. Estas muestras se habrían almacenado para el cribado neonatal de otras enfermedades. Strnadová et al. [32] analizaron muestras de todos los niños fallecidos por causas desconocidas entre los 7 días y los 12 meses de vida. El citado estudio abarca todos los niños nacidos entre 1989 y 2001 en Austria y la República Checa y encontró 3 casos de niños afectados de HSC, lo que suponía un 2% de mortalidad adicional sobre los casos detectados.

Hird et al. [69] estudiaron las muertes súbitas en población infantil producidas en el Noroeste de Inglaterra entre 1994 y 2006 y no encontraron evidencia de que existieran casos no diagnosticados de

varones con HSC. Dando por válido el caso más extremo (no existen casos no detectados), deberíamos considerar el cribado como no coste-efectivo, con una RCEI de más de 120.000 €/AVG. En cualquier caso, ambos escenarios están representados en el análisis de sensibilidad probabilístico.

La asignación incorrecta de sexo, dada la mejora en la práctica clínica habitual, podría seguir resultando un problema en los casos de niñas totalmente virilizadas. Realmente el cribado no “evita” la asignación incorrecta, sino que permite que se identifique antes esta situación [29]. Hasta qué punto este retraso podría afectar psicológicamente a la familia o a la propia niña no ha sido determinado con certeza [50].

En cuanto a la mejora del desarrollo en la vida adulta, la evidencia de que un tratamiento temprano mejore este aspecto es contradictoria [70,71]. Si nos centramos estrictamente en el beneficio del cribado neonatal, su influencia es aún más difícil de valorar. Por un lado, existe un considerable porcentaje de casos que se detectan clínicamente o por antecedentes familiares antes de disponer de los resultados del cribado, que puede variar desde un 16-17% [15,40] hasta alrededor del 50% [16–18,29]. Por otro lado, la evidencia científica publicada no permite discriminar el impacto del cribado con el de la mejora en la práctica clínica.

Tampoco se ha encontrado evidencia directa que apoye el efecto beneficioso del cribado sobre la morbilidad de los afectos [19]. Aunque se han detectado dificultades en el aprendizaje entre los niños afectos, no se ha podido determinar si las causas subyacentes tienen un mayor componente hormonal o genético [72]. Son necesarios estudios adicionales que discriminen entre estas dos componentes para poder cuantificar el beneficio del cribado a este respecto.

V.4. Limitaciones

Pese al esfuerzo realizado para combinar la poca evidencia existente de forma racional, y trasladar la incertidumbre a los resultados en el análisis de sensibilidad, la mayor limitación de este estudio es la alta incertidumbre que rodea la estimación del porcentaje de casos no detectados. Las estimaciones usadas como base para el porcentaje de casos no detectados provienen de experiencias de 30 y 100 años [31,36] pero corresponden, en ambos casos, a una cuantificación de los casos no observados, lo que obliga a considerar con cautela cualquier inferencia realizada a partir de estos valores. Para presentar

adecuadamente el impacto de esta incertidumbre en los resultados, ésta se ha incorporado tanto al análisis de sensibilidad probabilístico, como al análisis de sensibilidad de una vía.

Otra limitación del estudio tiene que ver con la elección de la medida de resultado para la efectividad. La medida de efectividad recomendada para las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias son los años de vida ajustados por calidad (AVAC) [28]. Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente. Además, 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. En este estudio sólo se ha incorporado la esperanza de vida como medida de efectividad, ya que los trabajos publicados sobre la calidad de vida en sujetos con esta enfermedad son contradictorios [73,74], y no se dispone de criterios claros que permitan diferenciar la calidad de vida entre los pacientes cribados y no cribados [45]. Merecería la pena revisar también el impacto en la calidad de vida de los progenitores de dos aspectos que podrían implicar direcciones opuestas en los resultados: por un lado, la ansiedad que provocaría el cribado en los progenitores ante un resultado de falso positivo; por otro lado, la ansiedad derivada de una incorrecta asignación de sexo, que podría reducirse en presencia de un programa de cribado neonatal de la HSC.

La proporción de casos de cada una de las dos presentaciones clásicas más habituales de la HSC está tomada de los datos observados de los programas de cribado españoles que incluían esta enfermedad desde el año 2000. La cifra obtenida, 76%, está en línea con la publicada en otros estudios [17,34,35], aunque es superior a la observada por Balsamo et al. [20] (50%), Jaaskelainen et al. [73] (50%), Yoo y Grosse [49] (65%), o Sarafoglou et al. [14] (58%). El análisis de sensibilidad probabilístico disminuye el impacto de esta limitación.

Los niveles de 17-OHP son más elevados los primeros días de vida del niño, lo que podría influir la efectividad del cribado [75]. Sin embargo, retrasar mucho la obtención del resultado de la prueba podría limitar la efectividad del cribado, al poderse producir crisis por pérdidas salinas antes de las dos semanas de vida del neonato [43,68,76]. El tratamiento de los plazos (días hasta la toma de la muestra, días hasta obtener el resultado del test de cribado, días hasta obtener diagnóstico definitivo, días hasta debut sintomatológico...) debería ser objetivo de un análisis mucho más detallado del que es posible realizar en este

trabajo debido, sobre todo, a las necesidades de información mucho más detallada de los diferentes programas de cribado implantados en el mundo, sus protocolos y sus resultados. Además, debe tenerse en cuenta que los programas de cribado neonatal incluyen más enfermedades y el momento en que se tome la muestra de sangre del talón del neonato podría afectar a la efectividad del cribado para estas otras condiciones. Otras metodologías, como los modelos de simulación de eventos discretos, podrían ser más adecuadas para la realización de este análisis.

Aunque se ha tratado de ser exhaustivo, existen otros costes asociados al cribado neonatal de la HSC que no se han tenido en cuenta en este análisis y podrían afectar al resultado final. Un ejemplo es la sobrecarga de trabajo de los administrativos para la gestión los falsos positivos, aunque se comprobó que los resultados apenas variaban si se suponían 15 minutos de trabajo adicional por cada falso positivo y un salario similar al de un TEL.

La mayoría de estimaciones de costes del cribado provienen del programa de cribado de la Comunidad de Madrid, que ya incluye esta enfermedad. Por lo tanto, problemas organizativos como son la identificación de muestras por edad gestacional están implícitamente contemplados. No obstante, debe tenerse en cuenta que un programa de cribado que vaya a incorporar esta enfermedad deberá introducir este tipo de elementos, y esto puede llevar aparejado un sobrecoste.

Cabe destacar, por último, que el análisis de coste-efectividad es solamente una de las herramientas de las que dispone el decisor para informar su proceso de toma de decisiones. Todas las conclusiones de este informe se basan en utilizar una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, cantidad sobre la que no existe un consenso total en España, ni a nivel internacional cuando se habla de enfermedades raras. De hecho, la evaluación económica de Yoo y Grosse [49] habla de disponibilidades a pagar de hasta 300.000 €/AVG en Estados Unidos [77,78]. Además, existen beneficios del cribado (asignación correcta de sexo más temprana, posibles implicaciones en el desarrollo de los afectos...) que, por falta de herramientas metodológicas adecuadas o ausencia de evidencia publicada en la literatura, no han podido incorporarse al análisis realizado en forma de un incremento de la efectividad del cribado. La adecuada valoración de estos beneficios está fuera del alcance de este trabajo.

VI. Conclusiones

- La implantación del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, asumiendo una sensibilidad clínica para las formas PS en ausencia de cribado del 85%. Bajo ese supuesto, la probabilidad de no errar en la decisión de financiarlo se sitúa en torno al 87%.
- De acuerdo al análisis de impacto presupuestario, y bajo el mismo supuesto descrito en el punto anterior, incorporar el cribado de la HSC en aquellas CC. AA. que no lo tienen tendría un coste adicional de aproximadamente 1,53 € por neonato el primer año, incrementándose hasta los 1,63 € por neonato el décimo año. Este coste debe interpretarse con precaución, ya que es posible que algunas CC. AA. deban afrontar dificultades logísticas no tenidas en cuenta en este estudio.
- Las conclusiones expuestas deben interpretarse con cautela, al existir una elevada incertidumbre en el porcentaje de casos de pacientes con pérdida salina que nunca serían diagnosticados en ausencia de cribado (sensibilidad de la detección clínica).

VII. Recomendaciones

- Atendiendo a criterios de coste-efectividad y para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, se puede recomendar la inclusión de la hiperplasia suprarrenal congénita en los programas de cribado neonatal de España. La robustez de esta recomendación está condicionada por la notable incertidumbre en parámetros clave utilizados en el análisis.
- Se recomienda realizar investigaciones adicionales que permitan estimar con mayor precisión la incidencia real de la enfermedad. El análisis sistemático de la concentración de 17-OHP en las muestras de sangre seca recogidas para el cribado de otras enfermedades en niños fallecidos por causas desconocidas durante los primeros meses de vida podría aportar información relevante de forma eficiente.
- Dado que el principal beneficio del cribado es la detección preclínica del síndrome de pérdida de sal en los niños, se recomienda que los resultados del cribado se obtengan en el 7° - 8° día de vida para que el programa sea efectivo. Además, los resultados anómalos del cribado (17OHP elevada) deben comprobarse en una muestra sérica de urgencia para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible en caso afirmativo.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Iván Castilla Rodríguez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y CIBER de Epidemiología y Salud Pública – Desarrollo del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Laura Vallejo Torres*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Desarrollo del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Itxaso Rica Echevarría*. Jefa de Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bizcaia – Revisión del modelo desde la perspectiva clínica y redacción de este informe.
- *Amparo Rodríguez Sánchez*. Responsable de Unidad Clínica de Seguimiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Hospital Gregorio Marañón. Madrid – Revisión del modelo desde la perspectiva clínica y redacción de este informe.
- *Elena Dulín Iñiguez*. Responsable del centro de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid – Estimación de parámetros y redacción de este informe.
- *Mercedes Espada Sáenz-Torre*. Coordinadora de la Unidad Central del Programa de Cribado Neonatal. Laboratorio de Salud Pública. Departamento de Salud. Gobierno Vasco – Estimación de parámetros y redacción de este informe.
- *Dolores Rausell*. Corresponsable del centro de cribado neonatal de las Provincias de Valencia y Castellón. Hospital Unversitari i

Politécnico La Fe. Valencia – Estimación de costes y redacción de este informe.

- *Cristina Valcárcel Nazco*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Desarrollo del modelo, y estimación de parámetros.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Análisis de resultados y redacción de este informe.

Revisores externos

- *Justino Rodríguez-Alarcón Gómez* - Consultor Experto para el Consejo Asesor de Cribado Neonatal de la CAPV en estrategias de Cribado Neonatal. Profesor Titular Numerario de Pediatría de la Universidad del País Vasco. Jefe de la Sección de Neonatología y Medicina Perinatal del Hospital Universitario Cruces. Vizcaya
- *Arantza Arrospe Elgarresta* - Unidad de Investigación Sanitaria Gipuzkoa Oeste
- *Ana Lucía Gómez Gila* - Endocrinología Pediátrica. UGC Pediatría y sus AAEE. Hospital Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- *Domingo González-Lamuño Leguina* - Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Cantabria. Presidente de la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo de la Asociación Española de Pediatría

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. 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
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. 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. [Internet]. 2008 [Accedido 11-12-2012]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf
5. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España [Internet]. Bilbao: 2012. Disponible en: www.aecne.es
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. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
10. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal.

Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gl/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>

11. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1968 Oct;65(4):281–393.
12. 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;
13. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. In: Exlibris, editor. *Protocolos de endocrinología*. 2011. p. 117–28.
14. Sarafoglou K, Lorentz CP, Otten N, Oetting WS, Grebe SKG. Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21 α -hydroxylase deficiency in the era of newborn screening. *Clin. Genet.* 2012 Jul;82(1):64–70.
15. Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tatò L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. *Horm. Res.* 2005 Jan;63(4):180–6.
16. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012 Feb;166(2):113–20.
17. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1998 Apr;101(4 Pt 1):583–90.
18. Steigert M. High Reliability of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Switzerland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Sep 1;87(9):4106–10.
19. Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics.* 2001 Dec;108(6):1320–4.
20. Balsamo A, Cacciari E, Piazzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, et al. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics.* 1996 Sep;98(3 Pt 1):362–7.

21. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011 Nov;55(8):632–7.
22. Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M, et al. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2004 Mar;50(3):621–5.
23. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Jul;92(7):2581–9.
24. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Aug;89(8):3687–93.
25. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm. Res.* 2007 Jan;67(6):284–91.
26. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Sep 1;87(9):4048–53.
27. 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.
28. 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.
29. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998 Apr;101(4):E11.
30. Brosnan PG, Brosnan C a, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999 Dec;153(12):1272–8.

31. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Sep;1(1):35–42.
32. Strnadová K a, Votava F, Lebl J, Mühl A, Item C, Bodamer O a, et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur. J. Pediatr.* 2007 Jan;166(1):1–4.
33. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. *Am. J. Epidemiol.* 1982 Nov;116(5):743–7.
34. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988 Jun;81(6):866–74.
35. Török D, Eckhardt G, Sólyom J. Twenty years experience in rapid identification of congenital adrenal hyperplasia in Hungary. *Eur. J. Pediatr.* 2003 Dec;162(12):844–9.
36. Kovács J, Votava F, Heinze G, Sólyom J, Lebl J, Pribilincová Z, et al. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Jul;86(7):2958–64.
37. Thilén A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969–1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis. *Acta Paediatr. Scand.* 1990 Feb;79(2):168–75.
38. Gleeson HK, Wiley V, Wilcken B, Elliott E, Cowell C, Thonsett M, et al. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia. *J. Paediatr. Child Health.* 2008 Oct;44(10):554–9.
39. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J. Pediatr.* 2005 Oct;147(4):493–8.
40. Votava F, Novotna D, Kracmar P, Vinohradska H, Stahlova-Hrabincova E, Vrzalova Z, et al. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance. *Eur. J. Pediatr.* 2012 Jun;171(6):935–40.
41. Olgemoller B. Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Adjustment of 17-Hydroxyprogesterone Cut-Off Values to Both Age and Birth Weight Markedly Improves the Predictive Value. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Dec 1;88(12):5790–4.

42. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Additional sensitivity data for newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Wisconsin. *J. Pediatr.* 2006 Sep 17;149(3):427–8.
43. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch. Dis. Child.* 2012 Feb;97(2):101–6.
44. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Portal de consulta interactiva del SNS [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/>
45. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Sep;95(9):4133–60.
46. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol. Nutr.* 2008 Dec;55(10):484–506.
47. Oblikue Consulting. eSalud [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes>
48. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma: Organización Farmacéutica Colegial [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: www.portalfarma.com
49. Yoo BK, Grosse SD. The cost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia. *Public Health Genomics.* 2009 Jan;12(2):67–72.
50. Van Vliet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin. Neonatol.* 2004 Feb;9(1):75–85.
51. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población española [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://www.ine.es>
52. 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>
53. 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.

54. 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.
55. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de estructura salarial [Internet]. 2010 [Accedido 20-03-2013]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_mercalab.htm
56. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006.
57. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ*. 1999;8:269–74.
58. Brosnan C a, Brosnan P, Therrell BL, Slater CH, Swint JM, Annegers JF, et al. A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Rep*. 1998;113(2):170–8.
59. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics*. 2006 May;117(5 Pt 2):S287–95.
60. Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr*. 2005 Aug;94(8):1126–36.
61. Fingerhut R. False positive rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH)-ether extraction reveals two distinct reasons for elevated 17alpha-hydroxyprogesterone (17-OHP) values. *Steroids*. 2009 Aug;74(8):662–5.
62. Malikova J, Votava F, Vrzalova Z, Lebl J, Cinek O. Genetic analysis of the CYP21A2 gene in neonatal dried blood spots from children with transiently elevated 17-hydroxyprogesterone. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2012 Aug;77(2):187–94.
63. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2564–72.
64. Speiser PW. Improving neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004 Aug;89(8):3685–6.
65. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm. Res*. 2005 Jan;63(1):22–8.

66. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Endocrinol.* 2004 Nov 1;151(Suppl_3):U71-U75.
67. Werder E, Siebenmann R, Knorr-Murset G, Zimmermann A, Sizonenko P, Theintz P, et al. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland--a survey of patients born in 1960 to 1974. *Helv. Paediatr. Acta.* 1980;35(1):5-11.
68. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, Murray GD, McNinch a W, Savage DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Arch. Dis. Child.* 1994 Mar;70(3):214-8.
69. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch. Dis. Child.* 2013 Dec 13;
70. Muirhead S, Sellers EAC, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 2002 Aug;141(2):247-52.
71. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J. Pediatr.* 2001 Jan;138(1):26-32.
72. Nass R, Baker S. Learning Disabilities in Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Child Neurol.* 1991 Oct 1;6(4):306-12.
73. Jääskeläinen, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr.* 2000 Feb;89(2):183-7.
74. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Nov;95(11):5110-21.
75. Gruneiro de Papendieck L, Prieto L, Chiesa a., Bengolea S, Bergada C. Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 -hydroxyprogesterone (17 -OHP) during the first days of life. *J. Med. Screen.* 1998 Mar 1;5(1):24-6.
76. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard J V, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol. Assess.* 1997 Jan;1(7):i-iv, 1-202.
77. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch. Intern. Med.* 2003 Jul 28;163(14):1637-41.

78. Aldy JE, Viscusi WK. Age Differences in the Value of Statistical Life: Revealed Preference Evidence. *Rev. Environ. Econ. Policy*. 2007 Jan 1;1(2):241–60.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Cribado de la HSC

Tabla 18. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos sobre el cribado de la HSC

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de acceso	Nº de resultados obtenidos
Medline y PreMedline	OvidSP	22/08/2013	160
Embase	Elsevier	23/08/2013	121
NHS EED y HTA	OvidSP	23/08/2013	14
TOTAL			295
OTROS IDIOMAS			24
DUPLICADOS			50
TOTAL SIN DUPLICADOS			221

Medline y PreMedline / OvidSP

1	*Infant, Newborn/	29077
2	(infants or newborn infants).tw.	197744
3	1 or 2	217990
4	*Mass Screening/mt [Methods]	13306
5	*Blood Specimen Collection/mt, st [Methods, Standards]	2395
6	*Neonatal Screening/mt, st [Methods, Standards]	1797
7	(newborn screening or screening tests or screening or tests or blood test or urine test or Beutler's test or Hill test or Florida test).tw.	747304
8	*Adrenal Hyperplasia, Congenital/	3905
9	Congenital adrenal hyperplasia.tw.	3595
10	CAH.tw.	2820
11	8 or 9 or 10	6563
12	4 or 5 or 6 or 7	752056
13	11 and 12	705

Medline y PreMedline / OvidSP

14	limit 13 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)"	134
15	limit 13 to ("economics (best balance of sensitivity and specificity)" or "costs (best balance of sensitivity and specificity)")	56
16	14 or 15	168
17	limit 16 to humans	160
18	limit 17 to (english or spanish)	148

Embase / Elsevier

#19	#18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)	109
#18	#17 AND [embase]/lim	121
#17	#16 AND [humans]/lim	152
#16	#13 OR #15	176
#15	#9 AND #14	51
#14	cost:ab,ti OR costs:ab,ti	387123
#13	#9 AND #12	134
#12	#10 OR #11	1157129
#11	'diagnostic accuracy':lnk	0
#10	sensitive:ab,ti OR diagnostic:ab,ti	1157129
#9	#5 AND #8	920
#8	#6 OR #7	8228
#7	'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR cah:ab,ti	6267
#6	'congenital adrenal hyperplasia'/mj	4886
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	927679
#4	'newborn screening':ab,ti OR 'screening tests':ab,ti OR screening:ab,ti OR tests:ab,ti OR 'blood test':ab,ti OR 'urine test':ab,ti OR 'beutlers test':ab,ti OR 'hill test':ab,ti OR 'florida test':ab,ti	920359
#3	'newborn screening'/mj	5190
#2	'blood specimen collection kit'/mj	3
#1	'mass screening'/mj	22411

NHS EED y HTA / CRD

1	(newborn screening or screening tests or screening	9625
---	--	------

NHS EED y HTA / CRD		
	or tests or blood test or urine test or Beutler's test or Hill test or Florida test).tw.	
2	*Adrenal Hyperplasia, Congenital/	0
3	Congenital adrenal hyperplasia.tw.	10
4	CAH.tw.	8
5	2 or 3 or 4	14
6	3 or 4	14

Historia natural de la enfermedad

Tabla 19. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos para la historia natural de la enfermedad

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de acceso	Nº de resultados obtenidos
Medline y PreMedline	OvidSP	28/08/2013	29
Embase	Elsevier	28/08/2013	39
NHS EED y HTA	OvidSP	28/08/2013	2
TOTAL			70
OTROS IDIOMAS			11
DUPLICADOS			13
TOTAL SIN DUPLICADOS			46

Medline y PreMedline / OvidSP		
1	*Adrenal Hyperplasia, Congenital/	3905
2	Congenital adrenal hyperplasia.tw.	3595
3	CAH.tw.	2820
4	Or/ 1-3	6563
5	*Disease Progression/	2763
6	Disease evolution.tw.	1009
7	(Congenital adrenal hyperplasia adj5 natural history).tw.	0
8	(Congenital adrenal hyperplasia adj5 history).tw.	9
9	(natural adj5 history).tw.	36890
10	Congenital adrenal hyperplasia natural history.tw.	0
11	Or/ 5-10	40527

Medline y PreMedline / OvidSP

12	4 and 11	33
13	limit 12 to (english or spanish)	29

Embase / Elsevier

#12	#11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	39
#11	#3 AND #10	48
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	111173
#9	(natural NEAR/5 history):ab,ti	44429
#8	('congenital adrenal hyperplasia' NEAR/5 history):ab,ti	11
#7	'disease evolution':ab,ti	1378
#6	'disease progression':ab,ti	54481
#5	'disease course':ab,ti	10131
#4	'disease course'/mj	4964
#3	#1 OR #2	8231
#2	'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR cah:ab,ti	6270
#1	'congenital adrenal hyperplasia'/mj	4886

NHS EED y HTA / CRD

1	*Adrenal Hyperplasia, Congenital/	0
2	Congenital adrenal hyperplasia.tw.	10
3	CAH.tw.	8
4	Or/ 1-3	14
5	*Disease Progression/	0
6	Disease evolution.tw.	3
7	(Congenital adrenal hyperplasia adj5 natural history).tw.	0
8	(Congenital adrenal hyperplasia adj5 history).tw.	0
9	(natural adj5 history).tw.	402
10	Congenital adrenal hyperplasia natural history.tw.	0
11	Or/ 5-10	405
2	4 and 11	2

