

Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



CASTILLA, I.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) / I. Castilla ... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 101 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-15-044-2

1. Cribado neonatal 2. VLCADD 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, Couce ML, Gorostiza I, García-Hernández L, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Posada M, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Vicenta Lizarbe y María Vicenta Labrador por sus sugerencias para mejorar la introducción.

También a Begoña Merinero, del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de Madrid, por su ayuda para identificar los costes de las pruebas diagnósticas y de seguimiento.

Índice

Siglas y Acrónimos	11
Resumen	13
Summary	15
I. Introducción	17
I.1. Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	20
I.1.1. Epidemiología	20
I.1.2. Espectro clínico	21
I.1.3. Cribado y diagnóstico	22
I.1.4. Tratamiento	23
II. Objetivos	25
III. Metodología	27
III.1. Sujetos de estudio	29
III.2. Revisión de la literatura	29
III.3. Modelo conceptual	29
III.4. Estimación de los parámetros	33
III.4.1. Estimación de las probabilidades	33
III.4.2. Estimación de la supervivencia	37
III.4.3. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios	39
III.4.4. Estimación de la efectividad como AVAC	45
III.5. Análisis de sensibilidad probabilístico	46
III.6. Otros análisis de sensibilidad	54
III.7. Análisis de impacto presupuestario	56
IV. Resultados	59
IV.1. Resultados del caso base	59

IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	61
IV.3. Resultados de otros análisis de sensibilidad	65
IV.4. Resultados si se emplean los AVAC como medida de efectividad	69
IV.5. Resultados del análisis de impacto presupuestario	69
V. Discusión	75
VI. Conclusiones	81
VII. Recomendaciones	83
Contribución de los autores y revisores externos	84
Referencias	87
Anexos	95
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	95
Anexo 2. Detalle de los meta-análisis realizados	97
Anexo 3. Tablas de supervivencia	98

Índice de tablas

Tabla 1. Probabilidades utilizadas en el modelo	36
Tabla 2. Reactivo y RRHH para el análisis de la muestra en el MS/MS	40
Tabla 3. Tiempo requerido por el DUE para la extracción de sangre y orina para el test confirmatorio.....	41
Tabla 4. Uso de recursos para el cribado y diagnóstico según condición del individuo	41
Tabla 5. Uso de fármacos y complementos dietéticos para el tratamiento de la VLCADD.....	43
Tabla 6. Frecuencia de las pruebas de seguimiento	43
Tabla 7. Costes unitarios.....	44
Tabla 8. Utilidades usadas en el modelo.....	46
Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico	50
Tabla 10. Valores para análisis de sensibilidad de una vía.....	54
Tabla 11. Resultados del caso base.....	59
Tabla 12. Coste y efectividad promedio para los niños afectados en el caso base.....	60
Tabla 13. Resultados del análisis probabilístico.....	61
Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía.....	66
Tabla 15. RCEI al variar el mismo tiempo la probabilidad de muerte súbita entre los no detectados y el RR de detección clínica frente a detección por cribado	67
Tabla 16. Resultados para otros escenarios	69
Tabla 17. Resultados usando AVAC como medida de efectividad	69
Tabla 18. Coste incremental neto del cribado neonatal de la VLCADD por niño, por Comunidad Autónoma y por año (Prevalencia al nacimiento: 1:38.945)	70
Tabla 19. Coste incremental neto del cribado neonatal de la VLCADD por niño, por Comunidad Autónoma y por año (Prevalencia al nacimiento: 1:147.655)	71
Tabla 20. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos sobre el cribado de la HSC	95
Tabla 21. Tablas de supervivencia	98

Índice de figuras

Figura 1. Esquema general del modelo	31
Figura 2. Visión esquemática del protocolo de cribado	32
Figura 3. Probabilidades usadas en el modelo	36
Figura 4. Curvas de supervivencia para los diferentes tipos de detección y presentación de la VLCADD	38
Figura 5. Curvas de supervivencia para los diferentes tipos de detección y presentación de la VLCADD ajustadas exponencialmente	39
Figura 6. Costes promedio de tratamiento y seguimiento de individuos con VLCADD (descontados).....	45
Figura 7. Costes de oportunidad promedio por pérdida de productividad con presentación infantil	56
Figura 8. Plano coste-efectividad incremental	62
Figura 9. Curva de aceptabilidad coste-efectividad.....	62
Figura 10. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos.....	63
Figura 11. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental.....	64
Figura 12. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales	64
Figura 13. Valor esperado de la información perfecta por parámetros para una DAP de 30.000 €/AVG	65
Figura 14. Diagrama de tornado para el análisis de sensibilidad de 1 vía.....	67
Figura 15. Diagrama de superficie para el análisis de sensibilidad de dos vías	68
Figura 16. Impacto presupuestario a 5 años para toda España.....	73
Figura 17. “Forest plot” del logaritmo del riesgo relativo de detección clínica frente a detección con cribado neonatal	97
Figura 18. “Forest plot” de la probabilidad de ser sintomático con cribado	97

Siglas y Acrónimos

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
CK	Creatina quinasa
CoA	Coenzima A
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DAP	Disponibilidad a pagar
DE	Desviación estándar
DUE	Diplomado universitario en Enfermería
ECM	Error congénito del metabolismo
IC	Intervalo de confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de precios de consumo
LCHADD	Deficiencia de 3-hidroxi acil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga
MCADD	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media
MCT	Triglicéridos de cadena media
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RR. HH.	Recursos Humanos
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
VLCADD	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga

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 la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). 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 VLCADD 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 VLCADD frente a 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 2014. 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 las VLCADD no detectadas a través de cribado neonatal. A su vez,

comparamos los costes con la efectividad del programa de cribado. La efectividad se midió en años de vida ganados. Tanto los costes como la efectividad se descontaron al 3%. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Finalmente se analizó el impacto presupuestario de incorporar el cribado neonatal de la VLCADD para un horizonte temporal de 5 años.

Resultados

Según los resultados de esta evaluación económica, el cribado neonatal de la VLCADD es más costoso pero más efectivo en términos de años de vida ganados que la detección clínica. Si consideramos el número anual de nacimientos en España, de unos 450.000, el incremento en los costes si se implanta el cribado sería de 260.936 € (0,58 € por neonato), y el incremento en AVG es de 24,33 (0,000054 por neonato), lo que resultaría en un coste incremental por AVG ganado de 10.723,97 €/AVG. El análisis de sensibilidad mostró que las variables que aportaban mayor incertidumbre/variabilidad a los resultados fueron la proporción de casos que deja de detectarse por los signos/síntomas clínicos en ausencia de cribado, la probabilidad de muerte súbita infantil entre estos casos no detectados, y la proporción de casos que presentan síntomas a pesar de la detección precoz. El análisis de sensibilidad probabilístico estimó una probabilidad del 63,7% de que el cribado neonatal de esta enfermedad sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVG. El impacto presupuestario para el total de nacimientos anuales estimado para España fue de 67.956 € el primer año, elevándose hasta 116.402 € a los cinco años.

Conclusiones

La implantación del cribado neonatal de la VLCADD es coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, siendo la probabilidad de no errar en la decisión de financiarlo en torno al 63,7%.

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 very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD). 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 VLCADD 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: to include VLCADD to the diseases screened in the national screening programme, and to diagnose this condition by clinical diagnosis. The model takes into account the life expectancy of the newborns, capturing the impact on the long term of the early detection. The perspective of the analysis was that of the National Health Service in Spain, expressing the costs in 2014 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 in life years gained. Health outcomes and costs were discounted at a 3% rate. We undertook a probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo

simulation. Finally, we analysed the budget impact of including newborn screening for VLCADD using a five years' time horizon.

Results

According to the results of this study, newborn screening for primary carnitine deficiency is more costly but more effective than clinical detection. For a lifetime horizon and the estimated amount of neonates who born in Spain annually, around 450,000, the incremental costs are 260,936 € (0.58 € per newborn), and the incremental LYs are 24.33 (0.000054 per newborn), giving an incremental cost effectiveness ratio of 10,723.97 €/LY. The results were found to be sensitive to the probability of sudden infant death among those cases that remain undetected, the probability of missing a case with clinical detection, and the proportion of symptomatic cases despite early detection. The probabilistic sensitivity analysis estimated that newborn screening for primary carnitine deficiency is cost-effective with a probability of 63.7% and for a willingness to pay of 30,000 €/LY. The budget impact for the Spanish newborn children was 67,956 € first year and 116,402 € fifth year.

Conclusions

The introduction of neonatal screening for VLCADD is cost effective for a willingness to pay 30,000 €/LY, and the probability of being cost-effective is around 63.7%.

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 [2-4].

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 [5]. Estas políticas se incorporan progresivamente en España y en el resto de estados miembros, por medio de planes o estrategias específicas [6], 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) [7]. 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 [8].

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 [9–11].

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” [12], 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 de 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” [13]. 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 [14] y que han sido recientemente revisados y actualizados [15]. 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 [12]. 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.

En este informe se plantea la realización de un estudio sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD):

- 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;

- y ante la ausencia de estudios previos de evaluación económica sobre el cribado neonatal de esta enfermedad adaptados al contexto sanitario, costes y usos de recursos españoles.

I.1. Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

La beta-oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria es la mayor fuente de energía para los músculos cardiacos y esqueléticos. Además, en los periodos de ayuno, la principal fuente de energía del organismo son los cuerpos cetónicos producidos en el hígado por la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

La acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga es una de las cuatro enzimas que se emplean durante la primera parte del ciclo de la beta-oxidación, como paso previo a la generación del acetil-CoA. La ausencia o reducción marcada de esta enzima puede impedir el paso de la forma de vida fetal a la neonatal, la adaptación del organismo ante un ayuno prolongado, la generación de energía tras ejercicio intenso y el funcionamiento correcto del corazón.

I.1.1. Epidemiología

Las estimaciones de prevalencia al nacimiento publicadas para la VLCADD están sujetas a sesgos de confirmación y presentan una marcada heterogeneidad. El motivo de este sesgo es que la mayoría de niños detectados mediante el cribado neonatal han permanecido asintomáticos durante los años que han sido observados, lo que parece indicar que podrían haber permanecido sin diagnosticar en ausencia de cribado. Por otro lado, aunque la mayoría de estudios con resultados observados de la implantación de un programa de cribado neonatal de esta enfermedad no han encontrado falsos negativos [16–22], existen indicios que apuntan a que el cribado no es capaz de detectar el 100% de los casos, especialmente si no se toma la muestra antes del cuarto día de vida del neonato [23].

En Alemania, se detectaron 11 casos de entre aproximadamente 1.360.000 recién nacidos, lo que supone una prevalencia al nacimiento de alrededor de 1:125.000 [24]. En Nueva Inglaterra (EE. UU.), se confirmaron 4 casos de entre 341.000 neonatos, además de 4 casos presuntamente positivos. Asumiendo que se confirmaran los últimos 4 casos, estaríamos hablando de una prevalencia al nacimiento de 1:42.500.

Estos resultados contrastan con el estudio observacional más reciente de Boneh et al. [23], que detectaron 6 neonatos afectados durante tres años en Victoria (Australia), lo que suponía una prevalencia al nacimiento de 1:31.500. Boneh et al. argumentan que esta diferencia podría explicarse por los diferentes puntos de corte y protocolos de confirmación empleados, incluyendo el problema ya nombrado de que la confirmación del positivo de cribado mediante una nueva muestra de sangre tomada en bebés con más de 4 días de edad podría llevar a diagnósticos falsos negativos.

En España, los únicos datos que permiten estimar una prevalencia al nacimiento para esta enfermedad son los que proporciona la AECNE a partir de las regiones que la incluyen en sus programas de cribado neonatal (Andalucía, Aragón, Madrid, Murcia, La Rioja y Galicia). En total, 1.033.587 neonatos fueron cribados en estas CC. AA. entre 2001 y 2012, identificándose 7 casos [25]. Esta cifra supone una prevalencia al nacimiento de 1:147.655, considerablemente inferior a la estimada para EE. UU. o Australia. No obstante, todos los casos identificados corresponden a la Comunidad de Madrid (272.618 neonatos analizados), en la que la prevalencia al nacimiento sería de 1:38.945.

I.1.2. Espectro clínico

Se han identificado tres presentaciones clínicas principales de esta enfermedad:

- La presentación grave temprana suele aparecer en los primeros meses de vida con miocardiopatía, derrame pericárdico y arritmias, así como hipotonía, hepatomegalia e hipoglucemia intermitente. Aunque los síntomas cardiacos pueden resultar mortales, una intervención temprana e intensiva sobre la dieta puede revertir la disfunción cardiaca. Además, no se ha reportado deterioro cognitivo en estos niños.
- La presentación hepática aparece típicamente durante las primeras etapas de la infancia con hipoglucemia hipocetósica y hepatomegalia pero no es tan frecuente la miocardiopatía.
- La presentación tardía miopática parece ser el fenotipo más frecuente y aparece con rabiomiólisis intermitente, calambres y/o dolores musculares, y/o intolerancia al ejercicio. En general, estos individuos no tienen hipoglucemia cuando se presentan los síntomas.

Se ha identificado una fuerte correlación fenotipo-genotipo en esta enfermedad [26], con la presentación más grave asociada con la ausencia de actividad enzimática residual y frecuentemente originada por mutaciones nulas en el gen *ACADVL*. La presentación más leve en la infancia y la forma adulta suelen ir acompañadas de actividad enzimática residual, producidas por una o dos mutaciones de sentido erróneo (*missense mutations*) [27].

I.1.3. Cribado y diagnóstico

La prueba de cribado neonatal de la VLCADD se basa en la determinación de concentraciones elevadas de miristoleilcarnitina C14:1 en sangre seca mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Normalmente se observan también elevaciones de miristodienoilcarnitina (C14:2), miristoilcarnitina (C14) y del cociente C14:1/C16. Ante un valor elevado de estas determinaciones, se analiza por duplicado la misma muestra. Sin embargo, no existe consenso en cuanto al protocolo de cribado y confirmación diagnóstica que seguir después de este punto. El factor fundamental detrás de esta heterogeneidad de protocolos es la falta de consenso internacional sobre el poder discriminatorio de los hallazgos bioquímicos, enzimáticos o moleculares para determinar la progresión futura de la enfermedad [28].

Los niveles aumentados de acilcarnitinas de cadena larga pueden normalizarse a partir del cuarto día [23,29], lo que restaría sensibilidad a cualquier prueba de detección o diagnóstica basada en estas determinaciones. En consecuencia, muchos programas de cribado optan por enviar directamente a confirmación diagnóstica a todos los niños con valores elevados de acilcarnitinas de cadena larga en su primera muestra de sangre seca [17–19,30]. Otros protocolos, como el descrito en un algoritmo por el Departamento de Sanidad del estado de Kansas [31], recomiendan pedir una segunda muestra de sangre seca en aquellos casos sospechosos donde se determine que el riesgo de una descompensación metabólica es bajo, enviando directamente a confirmación diagnóstica a aquellos casos que se determine que tienen un riesgo moderado-alto de descompensación metabólica. El problema de este algoritmo es que no indica explícitamente qué criterios clínicos o analíticos deben emplearse para determinar el nivel de riesgo.

La confirmación diagnóstica de un positivo en la prueba de cribado puede realizarse mediante un perfil de acilcarnitinas en plasma o suero, ácidos orgánicos en orina, ácidos grasos libres, actividad enzimática VLCAD en linfocitos o fibroblastos, y análisis de mutaciones del gen

ACADVL en ADN [23,32]. La mayoría de centros de cribado evitan el análisis en fibroblastos, ya que se trata de una prueba invasiva que requiere biopsia de piel [33].

Como en otras deficiencias de la beta-oxidación de los ácidos grasos, algunos positivos del cribado pueden corresponderse con portadores cuyas madres tienen VLCADD [34]. A efectos de este trabajo, se considerará a estos heterocigotos como falsos positivos, en línea con la consideración que se les da en otros estudios publicados, como el de Merritt et al. [22].

I.1.4. Tratamiento

El tratamiento de la VLCADD se basa fundamentalmente en un control de la dieta, evitando el ayuno prolongado y limitando el aporte de las grasas en torno a un 30% de las calorías totales. De este porcentaje, un 10%-20% debe estar compuesto por triglicéridos de cadena media (MCT en sus siglas en inglés) [35,36], restringiendo así los triglicéridos de cadena larga.

Algunos estudios experimentales han mostrado un efecto beneficioso de suplementos como el aceite de ácidos grasos de cadena impar, principalmente de 7 carbonos de longitud, en la afectación muscular y cardíaca [37,38].

II. Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar el coste-efectividad y el impacto presupuestario de la expansión de un programa de cribado neonatal poblacional que utilice la tecnología de espectrometría de masas en tándem para incluir la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Se compararán, para los neonatos nacidos en España, los resultados en salud y los costes de realizar una detección precoz mediante el cribado neonatal frente a su detección por diagnóstico clínico.

III. Metodología

Esta evaluación compara los costes y los resultados en salud de dos estrategias: incorporar la VLCADD al conjunto 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. En el primer caso, se asume que la incorporación se produciría en un centro que ya dispone de MS/MS y que lo está empleando rutinariamente para el cribado neonatal de otros ECM.

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 SNS, es decir, tenemos en cuenta los costes sanitarios que son incurridos por el sector sanitario. El horizonte temporal escogido ha sido el de toda la vida estimada del paciente, de manera que pueda calcularse la efectividad a largo plazo del cribado en la población del estudio.

Los beneficios para el paciente en el caso base se midieron utilizando la medida “Años de Vida Ganados” (AVG), teniendo en cuenta las diferencias en esperanza de vida entre los niños que experimentan distintas presentaciones de la enfermedad, y cómo estas esperanzas de vida se verían modificadas tras instaurar un tratamiento precoz gracias al cribado.

Se realizó también una evaluación empleando como medida de efectividad los “Años de Vida Ajustados por Calidad” (AVAC). Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente y es ampliamente recomendada y utilizada en evaluaciones económicas [39]. 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. El uso de los AVAC requiere asociar un valor de calidad de vida expresado en términos de utilidad, es decir, la preferencia que expresan los individuos por los diferentes estados de salud relacionados con la enfermedad.

La evaluación se basó en un modelo de árbol de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la incidencia de la enfermedad, la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado, así

como sobre las consecuencias de esta enfermedad cuando no es identificada precozmente, en términos tanto de costes como de efectos en salud. El modelo tiene dos ramas principales donde comparamos las siguientes estrategias: 1) cribado neonatal de la VLCADD frente a 2) la estrategia de no cribar y detectar clínicamente por aparición de síntomas.

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 del coste medio de cada alternativa dividida por la diferencia de la efectividad media de cada alternativa (Ecuación 1).

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad (1)$$

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVG (o AVAC). Aunque no existe consenso en España sobre cuál debe ser la disponibilidad a pagar (DAP) de referencia para un financiador por cada unidad de AVG ganada, en este trabajo se consideró la recomendación general de emplear 30.000 € por año de vida ganado [40]. 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. [41] 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 el intervalo de confianza (IC) de la RCEI, calcular las curvas de aceptabilidad sobre el coste-efectividad (CACE). El IC se calculó tomando los percentiles 0,025 y 0,975 de las RCEI obtenidas mediante simulación de Montecarlo, con lo que nos aseguramos de que el 95% de los valores que puede tomar esta razón están incluidos dentro de ese intervalo. Por su parte, 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 ganada.

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. No se han incluido las madres con la enfermedad ni los niños afectados de otros ECM, que podrían detectarse indirectamente a través de la observación en el cribado de concentraciones elevadas de acilcarnitinas C14.

III.2. Revisión de la literatura

Se realizaron varias búsquedas estructuradas en diferentes recursos documentales con diferentes objetivos. Para tratar de identificar toda la información disponible sobre la VLCADD, se ejecutaron, a través de la plataforma OvidSP [42], estrategias de búsqueda en las bases de datos, Medline y PreMedline y, a través de Elsevier, en Embase. También se realizó una búsqueda en DARE, NHSEED, HTA, a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [43], con el objetivo de localizar estudios de costes y evaluaciones económicas que abordaran el cribado neonatal de la VLCADD. El detalle de las estrategias usadas puede ser consultado en el Anexo 1.

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

III.3. Modelo conceptual

El modelo se basa en el árbol decisión que mostramos en la Figura 1. Se definen dos ramas principales, la rama inferior ("Cribado") representa la ampliación del programa de cribado a esta nueva enfermedad para todos los neonatos, 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 signos y síntomas clínicos o por la identificación de hermanos afectados. Se ha hecho un esfuerzo en mantener una estructura de árbol muy sencilla, modelando la prueba de cribado en sí y el curso de la enfermedad desde su detección diagnóstica.

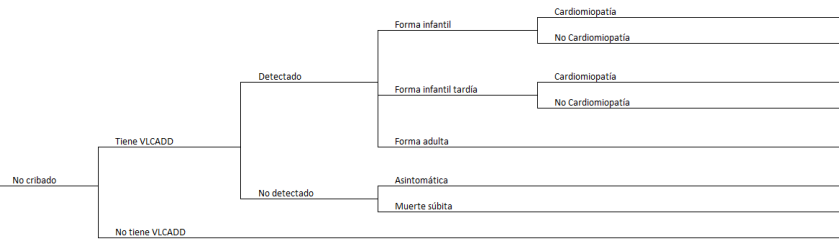
Puesto que la intervención evaluada (el cribado neonatal) afecta a todos los niños recién nacidos en España, el árbol incluye tanto aquellos recién nacidos que tienen VLCADD como los que no tienen esta enfermedad. Estos últimos no tienen asociado ningún coste adicional en ausencia de cribado, y se asume que tendrán la esperanza de vida promedio de la población española.

En ausencia de cribado, los neonatos con VLCADD pueden ser detectados tras la aparición de manifestaciones clínicas (en cualquiera de sus presentaciones). Existen indicios publicados de que un número considerable de casos no son detectados [44], ya sea por fallecer antes de ser diagnosticados [45–47], o por presentar un fenotipo más leve que pueda permanecer asintomático [48].

En el modelo, se asume que la prueba de cribado tiene una cobertura del 100% de los neonatos. Para utilizar una referencia extrapolable a España, se caracteriza el programa de cribado de forma que se equipare al empleado en la Comunidad de Madrid. En este programa se ha optado, como en otros programas internacionales [17–19,30], por enviar directamente a confirmación diagnóstica a todos los neonatos que den positivo en la primera muestra de sangre seca, analizada por duplicado con MS/MS. El marcador primario que se valora en el cribado es la acilcarnitina C14:1, mientras que como marcadores secundarios se observan los niveles de C14:2, C14, C12:1, C12 y los cocientes C14:1/C2, C14:1/C12:1 y C14:1/C16. Las pruebas de confirmación diagnóstica se realizan en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). A todos los casos positivos en cribado se les realiza un perfil de acilcarnitinas y se analiza el contenido de ácidos orgánicos en orina. Se realiza un estudio genético molecular a todos los casos que no se descartan con esta prueba. Todos los positivos del cribado, independientemente de que se termine confirmando o no su enfermedad, son valorados inicialmente por un pediatra, que contacta con la familia del neonato. Entre los resultados negativos del cribado, la mayoría corresponde a neonatos que no padecen la enfermedad (verdaderos negativos) aunque sería posible la aparición de falsos negativos. Asumiremos que estos pacientes falsos negativos tienen la misma evolución que los pacientes no cribados. La Figura 2 muestra esquemáticamente el protocolo de cribado usado como referencia en este estudio.

Figura 1. Esquema general del modelo

a) No cribado



b) Cribado

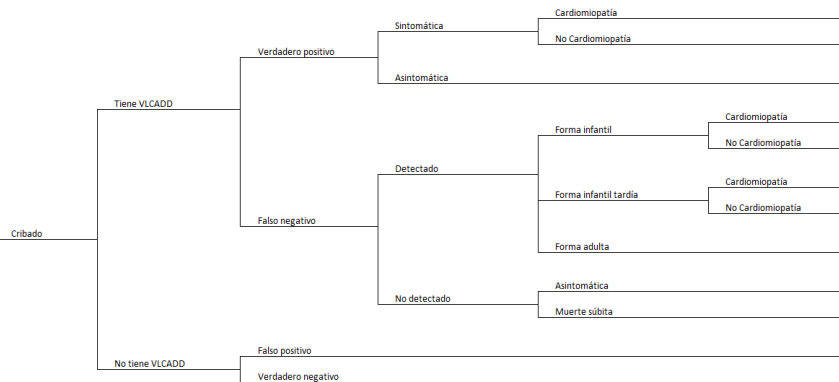
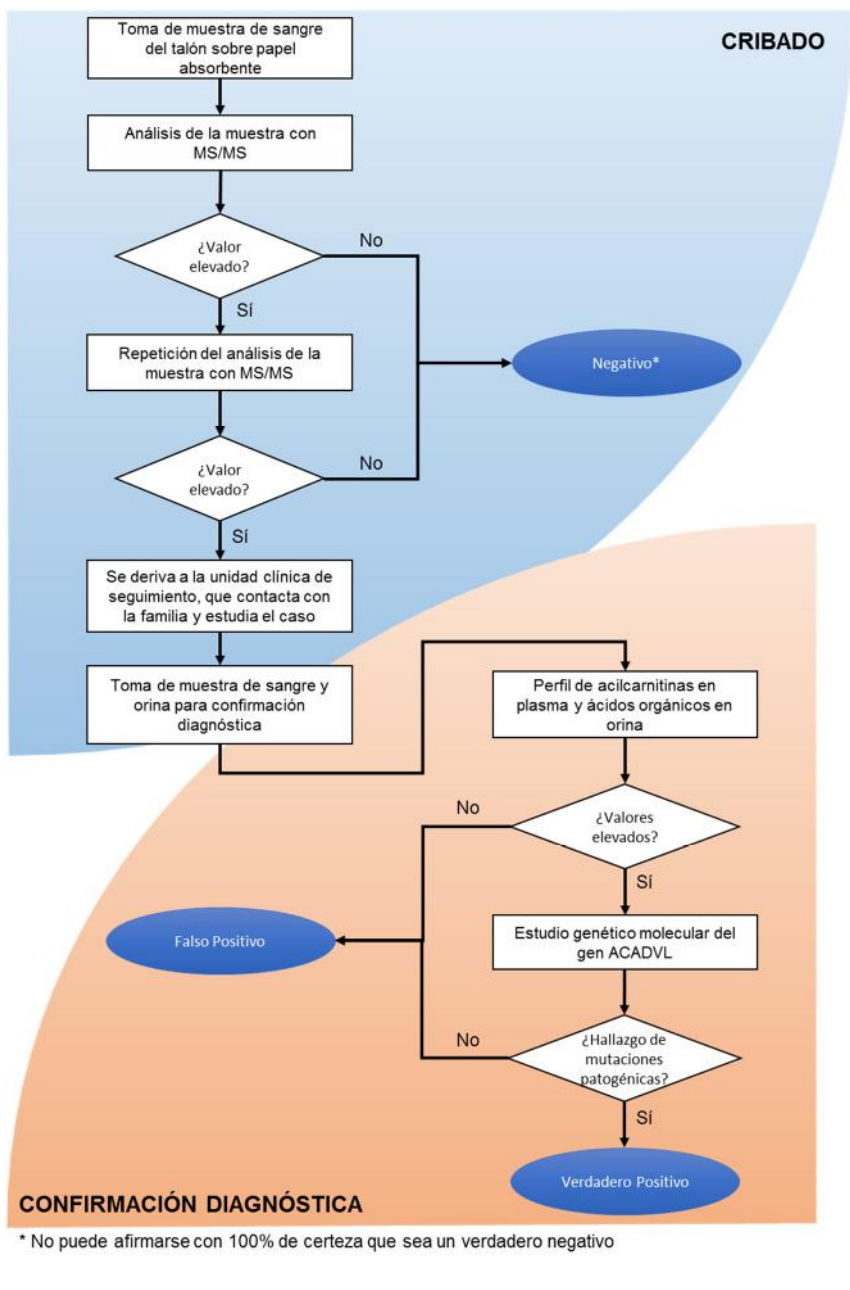


Figura 2. Visión esquemática del protocolo de cribado



Aunque la estructura general del modelo es la de un árbol de decisión, el esperable impacto de las muertes precoces en el uso de recursos de los individuos con cada presentación de la enfermedad se incorporó mediante un análisis de supervivencia, que se detalla en el apartado III.4.2. El uso de este análisis permitió cuantificar anualmente el uso de recursos y la efectividad de la intervención teniendo en cuenta la mortalidad por VLCADD.

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, y de los datos facilitados por el CEDEM y los responsables del programa de cribado de la Comunidad de Madrid. Debido a la escasez de estimaciones de calidad, se combinaron datos de estudios y evaluaciones económicas con la opinión de expertos. La Tabla 1 muestra todas las probabilidades empleadas en el modelo, que caracterizan tanto el cribado como la evolución de la enfermedad.

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 [49].

En la Comunidad de Madrid, el cribado neonatal de la VLCADD comenzó en marzo del año 2011 y ha continuado hasta la actualidad. En total se han detectado 7 casos de VLCADD entre 272.618 neonatos desde marzo de 2011 hasta diciembre de 2014, lo que supone una prevalencia al nacimiento de 1:38.945.

La proporción de verdaderos positivos y falsos negativos se derivó de la sensibilidad y especificidad observada en el programa de cribado neonatal de Madrid. Según comunicación personal con el CEDEM y los responsables del programa de cribado, 20 niños se identificaron como

posibles positivos por elevación de acilcarnitinas de cadena larga en la prueba de cribado. Todos estos niños fueron enviados al CEDEM para confirmación diagnóstica, donde se les realizó un perfil de acilcarnitinas en plasma. Se realizó un estudio genético molecular a 13 de estos niños, que permitió confirmar 7 casos como verdaderos positivos. La especificidad de la prueba de cribado se estimó por tanto en 0,99995. Hasta la fecha, no existe constancia de casos falsos negativos en la Comunidad de Madrid ni en los estudios publicados internacionalmente [16–22,44,50,51], salvo en el estudio de Wilcken et al [44]. En este último estudio se indica que el caso identificado como falso negativo se hubiese detectado con el protocolo más actual. En consecuencia, a efectos de modelado, se asumió que la sensibilidad de la prueba de cribado es del 100%, poniéndose a prueba esta asunción en los análisis de sensibilidad.

Tal como ocurre con otras deficiencias de la beta oxidación de los ácidos grasos, hay estudios que apuntan a que se detectan más casos de VLCADD cuando se dispone de un programa de cribado neonatal de esta enfermedad que utilizando únicamente la detección clínica. Estos casos “adicionales” pueden tener dos orígenes diferentes: casos asintomáticos u oligosintomáticos, como los casos que se manifestaron en militares después de esfuerzos prolongados y de alta intensidad [48]; y casos con una presentación muy grave, causante de muerte súbita y sólo diagnosticados en análisis post-mortem [45,52]. La búsqueda de la literatura proporcionó dos estudios que comparaban la prevalencia al nacimiento de la VLCADD entre regiones con/sin cribado de Australia [44] y Nueva Zelanda [28]. En el primer caso, se confirmaba esta hipótesis mientras en el segundo existía una diferencia no estadísticamente significativa que apuntaba en sentido contrario. Se combinaron estos dos estudios mediante meta-análisis por efectos aleatorios (ver Anexo 2) para estimar un riesgo relativo de detección a partir de la aparición de signos o síntomas clínicos frente a detección con cribado. Una hipótesis del modelo es que implantar el cribado en una región permitirá detectar al menos el mismo número de casos que si se continúa con la detección clínica. Bajo esta hipótesis, la probabilidad de detección clínica sería la probabilidad de detección con cribado (que en el caso base es del 100%) multiplicada por este riesgo relativo.

Entre los neonatos no detectados clínicamente, habría un porcentaje que correspondería a muertes súbitas y otro porcentaje de casos que permanecerían asintomáticos. Para estimar estos porcentajes, se acudió al estudio de Wilcox et al. [53], que realizaron un análisis post mortem de 247 casos de muerte súbita infantil en el estado de Oregón, correspondientes al periodo 1996-2001. Wilcox et al. identificaron 1 caso

de VLCADD no diagnosticado entre estas muertes súbitas, para una población total de recién nacidos de 223.613 individuos.

Puesto que no disponíamos de datos sobre la prevalencia al nacimiento de VLCADD observada en Oregón durante el mismo periodo de tiempo ni de una estimación del número de casos no diagnosticados por ser asintomáticos, la incidencia obtenida se comparó con las estimaciones de prevalencia al nacimiento de la VLCADD observadas en el programa de cribado neonatal de Nueva Inglaterra, que variaba de 1:82.250 a 1:42.625 [24]. Estos valores se usaron como límites inferior y superior de la prevalencia al nacimiento esperada en Oregón en el análisis de sensibilidad probabilístico. Para el caso base, se tomó el punto medio como referencia (aprox. 1:57.000). El cálculo de la probabilidad de muerte súbita teniendo en cuenta que se trataba de un caso no detectado de VLCADD se realizó mediante la expresión descrita en la Ecuación 2.

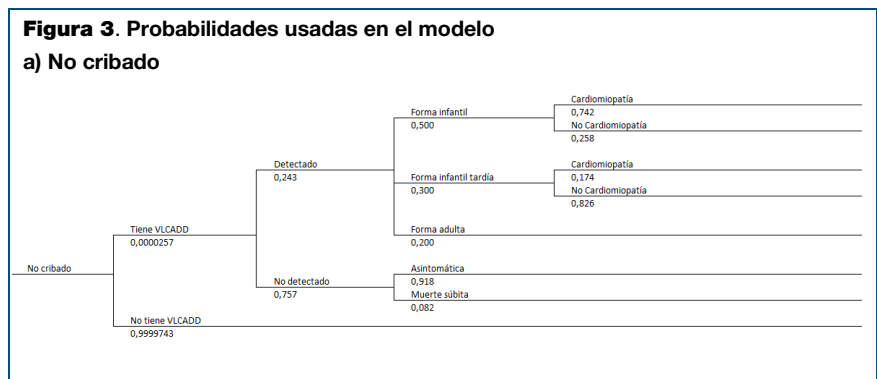
$$\begin{aligned}
 & \text{Probabilidad} \left(\begin{array}{l} \text{muerte súbita entre los niños} \\ \text{con VLCADD no detectados por clínica} \end{array} \right) = \\
 & = \frac{\text{Probabilidad (muerte súbita entre los niños con VLCADD)}}{\text{Prevalencia nacimiento estimada EE.UU.}} * \quad (2) \\
 & * \frac{\text{Probabilidad de no detección clínica}}{1 - \text{Probabilidad de no detección clínica}}
 \end{aligned}$$

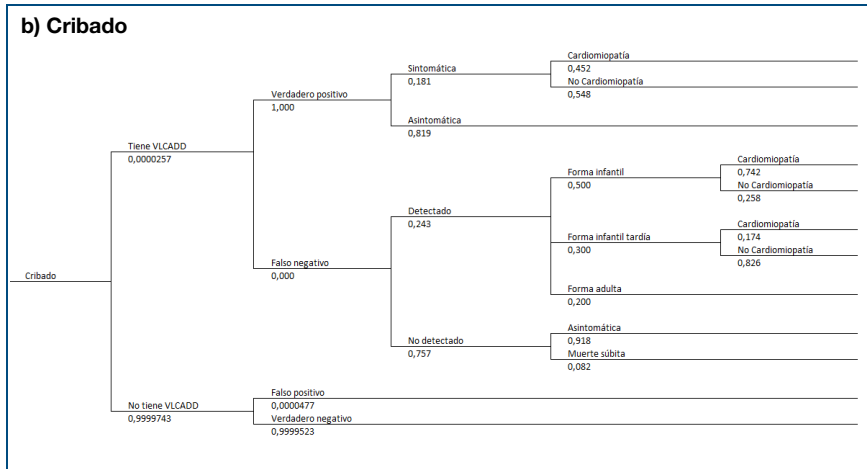
Las probabilidades de tener una presentación sintomática de un tipo u otro fueron estimadas a partir de la información publicada en las guías para padres de niños con VLCADD del estado de California [54]. El porcentaje de casos con cardiomiopatía según la presentación se tomó de dos estudios [26,55]. Debido a que el segundo estudio sólo se refería a 8 pacientes y a que no detectó ningún evento, la síntesis se realizó mediante un “pool” de datos. El total de casos sintomáticos entre los detectados por cribado neonatal se obtuvo de un meta-análisis por efectos fijos de tres estudios [56–58]. Como no se disponía de estudios con las cifras de casos con cardiomiopatía entre los sintomáticos tras cribado, se decidió conservadoramente asignar el mismo porcentaje de casos que en los detectados por la aparición de signos o síntomas clínicos.

Tabla 1. Probabilidades utilizadas en el modelo		
Probabilidad	Valor	Fuente
Parámetros del cribado/epidemiológicos de la Comunidad de Madrid (2011 – 2014)		
Prevalencia al nacimiento	1:38.945	Madrid
Especificidad del cribado	99,995%	Madrid
Sensibilidad del cribado	100%	Madrid
Parámetros historia de la enfermedad		
Probabilidad de ser detectado por manifestaciones clínicas ¹	24,3%	[28,44]
Probabilidad de muerte súbita entre los casos no detectados por clínica ²	8,2%	[24,53]
Probabilidad de presentación clínica sintomática	Temprana	0,5
	Infantil	0,3
	Tardía	0,2
Probabilidad de cardiopatía	Tras presentación temprana	74,2%
	Tras presentación infantil	17,4%
	Independiente de la presentación	45,2%
Probabilidad de ser sintomático con cribado	18,1%	[56–58]

¹ Estimado a través del riesgo relativo de detección
² Estimado a partir de los casos de muerte súbita del estado de Oregon en los que se determinó que tenían VLCADD y de la prevalencia al nacimiento de VLCADD estimada para Nueva Inglaterra

La Figura 3 muestra gráficamente los valores de probabilidad usados en el modelo.





III.4.2. Estimación de la supervivencia

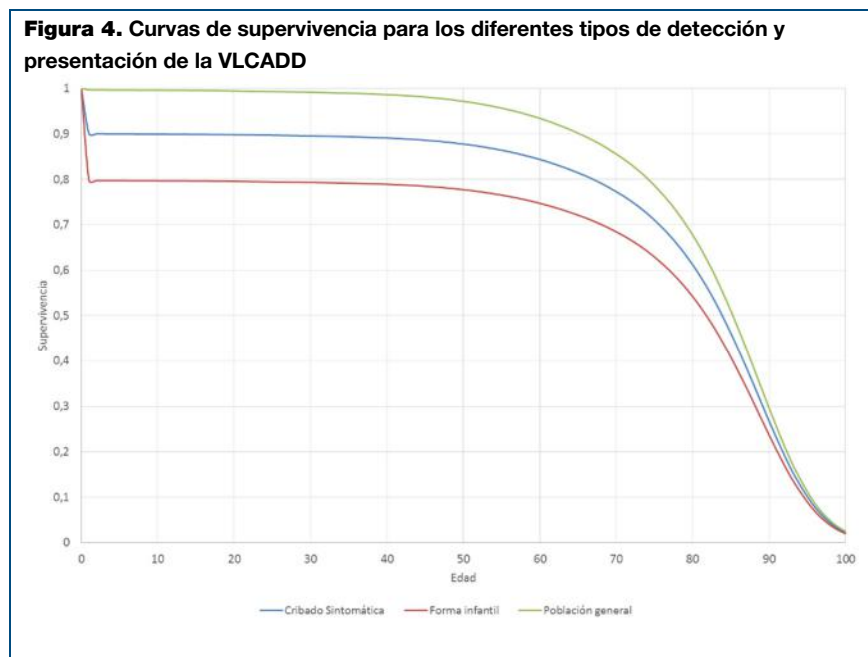
La estimación anual del uso de recursos y la efectividad de la intervención para toda la vida de los individuos representados en el modelo se ajustó de acuerdo a la mortalidad precoz debida a la enfermedad observada para cada presentación clínica y con cribado.

Se tomaron todos los estudios publicados con un seguimiento detallado de las muertes precoces entre los individuos afectados de VLCADD, tomando todos los fallecimientos producidos en el periodo neonatal y la infancia (hasta los 12 años) [22,44,56,57]. Se excluyeron aquellos estudios que presentaban datos de mortalidad anteriores a los años noventa, para aislar, en la medida de lo posible, la influencia de la evolución de la medicina y sus terapias en la reducción de la mortalidad.

En el caso de los niños detectados mediante cribado, se estudiaron por separado los sintomáticos y los asintomáticos, asumiendo que todas las muertes tendrían lugar entre casos sintomáticos. En aquellos estudios que presentaban datos sobre el total de casos sintomáticos, se tomó ese valor como referencia [22]. En ausencia de esta información, se realizó una aproximación empleando la estimación de casos sintomáticos con cribado del modelo [56–58].

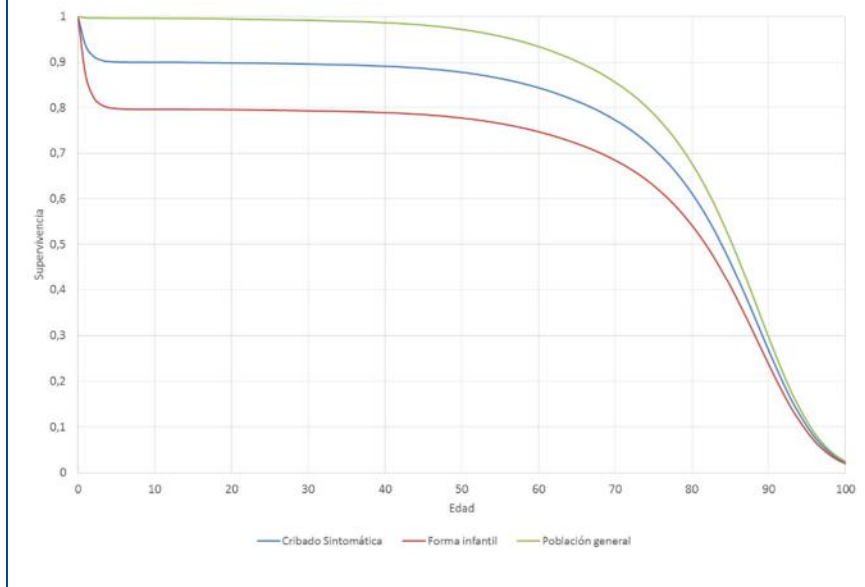
Las probabilidades de mortalidad así obtenidas se emplearon para construir curvas de supervivencia, aplicando también la mortalidad de la población general [59]. Tal como se ve en la Figura 4, tan sólo se observaron casos de muertes precoces entre los cribados con presentación sintomática y entre la presentación infantil temprana. En el

resto de afectados, se empleó la misma supervivencia que en la población general.



Para reducir el impacto que tiene el bajo tamaño muestral en la distribución de estas muertes, se realizó un ajuste del total de muertes producidas hasta las 12 años, calculando una probabilidad de mortalidad anual y asumiendo un comportamiento exponencial durante ese periodo. El resultado de este ajuste para la VLCADD se muestra en la Figura 5. La probabilidad de supervivencia para cada edad se muestra en la Tabla 21 del Anexo 3.

Figura 5. Curvas de supervivencia para los diferentes tipos de detección y presentación de la VLCADD ajustadas exponencialmente



III.4.3. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios

III.4.3.1. Costes del programa de cribado y pruebas diagnósticas

Puesto que el punto de partida de este informe es la ampliación de un programa de cribado que ya esté utilizando la MS/MS para la detección de otros ECM, se consideran únicamente los costes adicionales que implica la incorporación de esta enfermedad. Los costes derivados de la obtención de la muestra de sangre seca mediante la prueba del talón, salvo en el caso de repeticiones debido a resultados positivos de la prueba, no son considerados. De la misma manera, el reactivo empleado en el análisis de la muestra de sangre seca y el tiempo que dedica un Técnico Especialista de Laboratorio (TEL) a preparar y procesar los resultados de esta muestra no constituyen un sobrecoste y, por lo tanto, no se contabilizan. Por el contrario, la adición de esta enfermedad supone un incremento al tiempo que un Titulado Superior Especialista (TSE) requiere para analizar los resultados obtenidos, al tener que revisar más parámetros analíticos. Otros costes que sí se consideran son los que se producen una vez se obtiene un resultado positivo con la primera

muestra: el tiempo de recursos humanos y el material empleado para el reanálisis de las muestras se contabiliza en ese caso.

Para estimar el coste de la prueba de cribado se ha realizado una consulta a los responsables de los programas de cribado de la Comunidad de Madrid, que facilitaron el coste del reactivo. En esta comunidad, este coste incluye adquisición, mantenimiento y amortización del equipo.

Basándonos en estimaciones la Comunidad de Madrid, donde se analizan alrededor de 350 muestras diarias, estimamos entre 20 y 50 minutos diarios adicionales (35 minutos de media) el tiempo que dedica un TSE al estudio de los resultados del MS/MS si se incorporan las determinaciones de la VLCADD. Los salarios brutos anuales del personal que participa en el programa de cribado se listan en la Tabla 7, al final de esta sección, 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 220 días laborables/año. Por ejemplo, el coste unitario de un TSE sería $41.000/220/7,5/60 = 0,41 \text{ € / minuto de trabajo}$. Por tanto el coste promedio adicional por el tiempo empleado por un TSE en el cribado de la VLCADD se estima en $(35 \text{ minutos}/350 \text{ muestras}) * 0,41 \text{ €} = 0,036 \text{ €}$.

En los casos que dan positivo en el cribado, se repite el análisis de la muestra, por lo que se gasta un reactivo específico adicional en el MS/MS y se requiere contabilizar el tiempo necesario para que el TEL prepare la muestra y para que el TSE estudie los resultados. La Tabla 2 presenta los costes de los recursos empleados, así como el tiempo promedio diario en el análisis de 350 muestras diarias.

Tabla 2. Reactivo y RRHH para el análisis de la muestra en el MS/MS

Material	Unidades	Por muestra
Reactivo específico para MS/MS	-	4,86 €
Tiempo TEL	840 minutos diarios*	2,4 minutos / 0,54 €
Tiempo TSE	35 minutos diarios	0,086 minutos / 0,04 €
Total		5,43 €

* Son necesario 2 TEL trabajando 7 horas diarias para procesar las 350 muestras.

Fuente: Programa de cribado de metabopatías de la comunidad de Madrid

El coste de la extracción de sangre y orina para las pruebas confirmatorias incorpora el coste del tiempo requerido por el Diplomado Universitario en Enfermería (DUE) para realizarlas junto con el coste de los materiales

utilizados. Los costes unitarios de estos materiales junto con el coste unitario de las diferentes pruebas diagnósticas se presentan en la Tabla 7, al final de esta sección. La estimación de tiempo requerido para realizar estas tareas se muestra en la Tabla 3. Se ha asumido el mismo salario para un DUE que para un TEL.

Tabla 3. Tiempo requerido por el DUE para la extracción de sangre y orina para el test confirmatorio

Tarea	Tiempo medio (minutos)
Tiempo para la extracción de sangre para la prueba confirmatoria	8,5
Tiempo para la extracción de orina para la prueba confirmatoria	25

Fuente: Hospital Universitario de Canarias

La Tabla 4 presenta, a modo de sumario, el uso de recursos por parte de cada individuo en función de su condición. En el caso de la detección clínica, se muestran los costes para los afectados de VLCADD y los sanos, mientras en el caso de realizar detección por cribado neonatal, se muestra el uso de recursos según los resultados de la prueba. Para descartar un falso positivo no es necesario realizar un estudio genético en todos los casos. Atendiendo a la información facilitada por el CEDEM, en 7 de los 13 casos (46%) que se clasificaron como falsos positivos no fue necesario realizar un estudio genético. Para los análisis de este modelo empleamos esa misma proporción, que además es muy similar a la observada en el estudio de Spiekerkoetter et al. [30], donde se hizo estudio genético en 16 de 38 casos (42%).

Tabla 4. Uso de recursos para el cribado y diagnóstico según condición del individuo

Condición	Uso de recursos	Coste
Detección clínica		
Afectado de VLCADD	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización • Muestra de sangre y orina • Perfil de ácidos orgánicos en orina • Acilcarnitinas en plasma • Ácidos grasos libres • Estudio genético • Consulta con pediatra 	6.950,14 €
Sano	-	0 €
Detección por cribado neonatal		

Tabla 4. Uso de recursos para el cribado y diagnóstico según condición del individuo

Condición	Uso de recursos	Coste
Afectado de VLCADD verdadero positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra • Reanálisis sobre misma muestra¹ • Hospitalización • Muestra de sangre y orina • Perfil de ácidos orgánicos en orina • Acilcarnitinas en plasma • Ácidos grasos libres • Estudio genético • Consulta con pediatra 	6.955,61 €
Afectado de VLCADD falso negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra • Hospitalización • Muestra de sangre y orina • Perfil de ácidos orgánicos en orina • Acilcarnitinas en plasma • Ácidos grasos libres • Estudio genético • Consulta con pediatra 	6.950,18 €
Sano falso positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra • Reanálisis sobre misma muestra¹ • Muestra de sangre y orina • Perfil de ácidos orgánicos en orina • Acilcarnitinas en plasma • Ácidos grasos libres • Estudio genético² • Consulta con pediatra 	1.171,99 €
Sano (verdadero negativo)	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra 	0,04 €

¹ Cuando se habla de un reanálisis, incluye coste del reactivo de MS/MS y el tiempo que invierten el TEL y el TSE por cada muestra

² Según los datos de la Comunidad de Madrid, no es necesario realizar estudio genético en todos los casos. Hemos supuesto la misma proporción que la observada en esta comunidad, donde se realizó esta prueba a 6 de 13 falsos positivos.

Fuentes: Ver Tabla 7 para costes unitarios

III.4.3.2. Costes relacionados con el tratamiento y seguimiento de la enfermedad

En todos los casos sintomáticos, se asume que el paciente tendrá al menos una hospitalización por su enfermedad. Para calcular este coste, se hizo una consulta al Portal Estadístico del SNS [60], incluyendo todas las hospitalizaciones entre los años 2010 y 2012 de los niños menores de 1 año con código CIE-9 277.85. Se usaron los datos de número de casos y coste para estimar un coste promedio por hospitalización de 5.137,46 €.

El tratamiento principal de la VLCADD consiste en la restricción cualitativa de las grasas con un suplemento de MCT, que se dosifica tal como se describe en la Tabla 5. De acuerdo a la opinión de los expertos

y la literatura consultada [61], no sería necesario suplementar a los casos asintomáticos salvo en previsión de una actividad física de fuerte intensidad, por lo que se asumió que no habría tratamiento adicional con MCT para estos niños en el caso base. Este supuesto se puso a prueba en el análisis de sensibilidad.

Tabla 5. Uso de fármacos y complementos dietéticos para el tratamiento de la VLCADD

Concepto	Coste/mg	Dosis diaria	Edades
MCT	0,00006 €	0,7-3,3 g/kg	Hasta 18 años
		50-100 g ¹	Adultos

¹ La dosis de adultos está calculada en base a la opinión de expertos, tomando como dosis máxima el equivalente de dosis de niños para 50 kg; y como dosis mínima, la mitad de esa dosis.

Fuentes: Los costes son de Portalfarma [62]. La dosis de los niños de [56]

El seguimiento de la enfermedad es especialmente estrecho en los primeros años de vida, aunque va moderándose al ir alcanzando la madurez, tal como se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia de las pruebas de seguimiento

Concepto	Uso promedio anual	Edades
Consulta de Pediatría (o especialista en endocrinología en adultos) + CK + GOT + GPT + acilcarnitinas en plasma + ácidos grasos libres	Inicial + cada 3 meses	Hasta 1 año
	Cada 4 meses	De 1 a 12 años
	Cada 6 meses	De 13 a 17 años
	Anual	A partir de los 18 años
Perfil de bioquímica + ecocardiograma + electrocardiograma	Anual	Hasta los 18 años
	Bianual	A partir de los 18 años ¹
Consulta cardiología ¹	Anual	Toda la vida ²

¹ Excepto aquellos con miocardiopatía, que continúan con pruebas anuales

² Sólo los casos con miocardiopatía

CK: Creatinina; GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico-pivúrica

Fuentes: [63] y expertos clínicos

En el caso de los individuos detectados clínicamente, se asumió que el tratamiento y seguimiento de la enfermedad empezaría al diagnosticarse la enfermedad, es decir, desde el nacimiento en la presentación temprana; sobre los 2 años, en promedio, para las presentaciones infantiles; y entre los 13 y los 30 años en las presentaciones tardías.

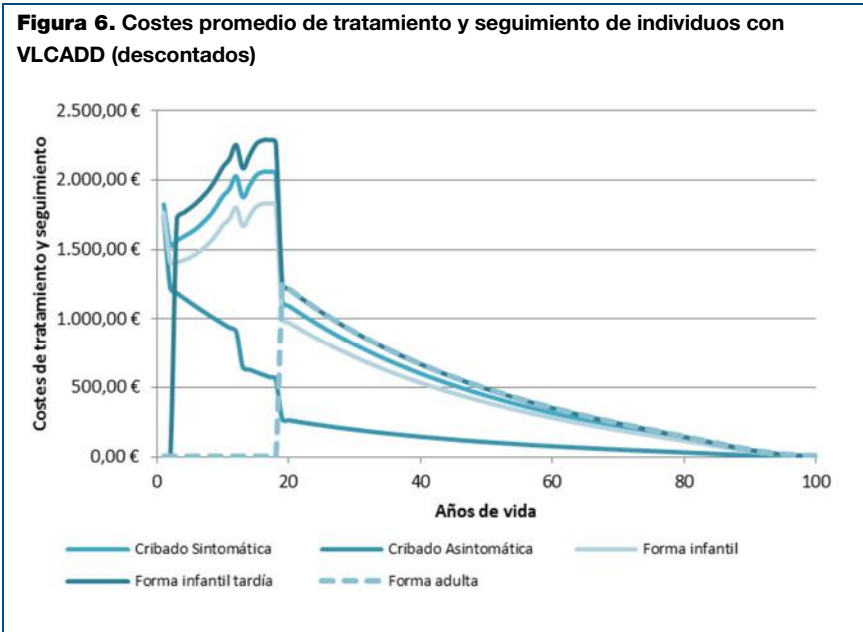
La Tabla 7 resume los costes unitarios de los diferentes recursos sanitarios empleados en el modelo. Siempre que fue posible, los costes unitarios se definieron a partir del coste medio de todas las comunidades autónomas que publicaron la tarifa del servicio considerado en sus correspondientes Boletines Oficiales. Para aquellos costes reportados para años anteriores de 2014 se aplicó la tasa incremental del índice de precios de consumo publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Tabla 7. Costes unitarios		
Concepto	Valor	Fuente
Salario bruto anual TEL	25.200 €	Programa cribado Madrid
Salario bruto anual TSE	41.000 €	Programa cribado Madrid
Salario bruto anual DUE	25.200 €	Programa cribado Madrid
Reactivo específico para MS/MS	4,86 €	Programa cribado Madrid
Material para toma de muestra de sangre (tubo de suero, tubo de PCR, palomilla)	0,83 €	HUC
Material para toma de muestra de orina (bolsa cerrada, gasa estéril, guantes, frasco)	0,39 €	HUC
Estudio genético (gen ACADVL)	1.200,00 €	CEDEM
Perfil bioquímico	80,17 €	TARIFAS: Baleares, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, La Rioja, Murcia, Navarra, País Vasco
Ácidos orgánicos en orina	220,00 €	CEDEM
Carnitina libre y acilcarnitinas en plasma	231,00 €	CEDEM
Ácidos grasos libres	9,44 €	TARIFAS: Baleares; Cataluña; País Vasco
Creatinkinasa (CK)	2,30 €	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Cataluña, Extremadura, País Vasco, Valencia
GOT + GPT	4,63 €	TARIFAS: Baleares, Extremadura, Valencia
Ecocardiograma	139,45 €	TARIFAS: Andalucía, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Extremadura, Galicia, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia
Electrocardiograma	38,48 €	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Navarra, País Vasco, Valencia
Consulta especialista sucesiva	83 €	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia
Consulta especialista primera	143,51 €	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia

Tabla 7. Costes unitarios

Concepto	Valor	Fuente
Fuentes: HUC: Hospital Universitario de Canarias; CEDEM: Tarifas del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares		

La Figura 6 muestra cómo se distribuyen los costes de seguimiento y tratamiento en promedio para los individuos afectados de VLCADD durante toda su vida, aplicando un descuento del 3% a los costes futuros y utilizando las curvas de supervivencia descritas en el apartado III.4.2. El brusco descenso en el coste promedio que se observa a los 18 años en la gráfica refleja la reducción de la frecuencia de las pruebas de seguimiento y la disminución teórica en la dosis de MCT.



III.4.4. Estimación de la efectividad como AVAC

Además de las diferencias en esperanza de vida, ya explicadas en el apartado III.4.2, se evaluó la efectividad de la intervención como años de vida ajustados por calidad (AVAC).

La búsqueda de la literatura no aportó ningún estudio que permitiera asociar utilidades a los diferentes estados de salud por los que podía

pasar un niño (o un adulto) afecto de VLCADD. En consecuencia, se buscaron estudios sobre estados de salud lo más similares posible a los que se quería representar. Conservadoramente, se decidió aplicar únicamente una pequeña desutilidad correspondiente a fatiga crónica, extraída del estudio de Nafees et al. [64] a todos los casos sintomáticos. En el caso de desarrollar miocardiopatía, se empleó la utilidad del estudio coste-efectividad de Sanders et al. [65] para representar la disfunción ventricular izquierda. La Tabla 8 muestra estos valores.

Tabla 8. Utilidades usadas en el modelo

Concepto	Valor	Fuente
Salud perfecta	1	[66]
Cardiomiopatía	0,88	[65]
Fatiga crónica	0,92654	[64]

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 [67]. Para realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre, tal como se muestra en la Tabla 9. 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 de un dato, se introdujo un error estándar del 20%.

La proporción de muertes debidas a la enfermedad usada en el análisis de supervivencia se modeló mediante una distribución beta, que tomaba, para cada presentación, los casos de muertes debidas a la enfermedad entre el total de niños observados en cada uno de los estudios. Además de variar estas proporciones en el análisis de sensibilidad probabilístico, se varió también el rango de edad para el que se recopilaron estas muertes precoces de los estudios, entre 9 y 15 años. Para evitar incongruencias en los resultados, se aplicó una restricción en los valores que podía tomar la probabilidad de muerte para los niños cribados sintomáticos, de manera que fuera siempre menor o igual que la probabilidad de muerte entre los niños detectados por presentación clínica.

El logaritmo del riesgo relativo de detección clínica frente a detección con cribado se modeló con una distribución normal. La especificidad se modeló con una distribución beta. Aunque no se han encontrado falsos negativos en Madrid, se utilizó una distribución uniforme entre 0,999 y 1 para representar la posibilidad de aparición de estos casos.

Se realizaron 10.000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad del cribado y el no cribado, respectivamente. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad.

Se realizó un análisis descriptivo de cada resultado, empleando la mediana y los percentiles 0,025 y 0,975.

Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad, que estiman las probabilidades de que la introducción del programa de cribado de la VLCADD sea coste-efectiva con respecto a la alternativa existente de no cribar para una determinada DAP.

Para dar una medida cuantitativa de la incertidumbre existente en las estimaciones de las soluciones del modelo (originada por la incertidumbre de las estimaciones de sus parámetros), se calculó el valor esperado de la información perfecta (VEIP) mediante la metodología propuesta por Karl Claxton (1999) [68]. El VEIP indica, para cada DAP, 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 DAP 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.

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 [67], 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.

Aunque el VEIP es indicativo del beneficio potencial de llevar a cabo investigaciones adicionales, es aún más útil disponer de información sobre qué tipo de evidencia es más valiosa para reducir la incertidumbre que rodea la toma de decisiones. Los modelos ANCOVA permiten responder parcialmente a esta pregunta, en tanto que permiten identificar aquellos parámetros con mayor peso en la incertidumbre que rodea los resultados. Sin embargo, están limitados por su asunción de linealidad y no ofrecen una medida cuantificable como costes. En consecuencia, se calculó el VEIP de los parámetros (VEIPP), que emplea el mismo método del VEIP para calcular la diferencia entre el valor esperado con información perfecta y con la información realmente disponible para cada parámetro o conjunto de parámetros. Se utilizaron 100 iteraciones en el bucle externo, correspondiente a variaciones en cada conjunto de parámetros seleccionados; y 1000 iteraciones en el bucle interno, correspondiente al resto de parámetros. Se crearon seis conjuntos de parámetros, que incluían, respectivamente:

- las probabilidades de mortalidad aplicadas tras una detección clínica o por cribado;
- la prevalencia al nacimiento;
- todos los parámetros relacionados con el rendimiento de la prueba de cribado;

- los parámetros utilizados para estimar las probabilidades de no detección en ausencia de cribado y la muerte súbita;
- las probabilidades que caracterizan la historia natural de la enfermedad;
- aquellos costes y uso de recursos sobre los que existía mayor incertidumbre o que podían tener un mayor impacto en los resultados.

Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico**Probabilidades y tiempos hasta eventos**

Concepto		Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Prevalencia al nacimiento		0,0000257	0,0000097	Beta	Madrid
Especificidad del cribado		0,9999523	0,0000132	Beta	Madrid
Riesgo relativo de ser detectado por manifestaciones clínicas frente a ser detectado por cribado neonatal		-1,4127990	1,3195408	Normal ¹	[44,69]
Casos de VLCADD entre las muertes súbitas en Oregón 1996-2001		0,0000045	0,0000045	Beta	[45]
Probabilidad de presentación clínica sintomática	Temprana	0,5	0,0497519	Dirichlet (Beta)	[70]
	Infantil	0,3	0,0455983		
	Tardía	0,2	0,0398015		
Probabilidad de ser sintomático con cribado		0,1808482	0,0628057	Beta	[56–58]
Probabilidad de cardiomiopatía	Tras presentación temprana	0,7419355	0,0785898	Beta	[26,55]
	Tras presentación infantil	0,1739130	0,0790342	Beta	
	Tras cualquier presentación	0,4516129	0,0632020	Beta	
Concepto		Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Sensibilidad del cribado		0,999	1	Uniforme	[16–22,44,50,51]
Prevalencia al nacimiento en EE. UU.		0,0000143	0,0000455	Uniforme	[63]
Años considerados para la mortalidad temprana en el cálculo de la supervivencia		9	15	Uniforme	Supuesto
Tiempo hasta presentación infantil (años)		1	8	Uniforme	[71]
Tiempo hasta presentación tardía (años)		13	30	Uniforme	Supuesto

Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico**Costes unitarios**

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Reactivo específico para MS/MS	4,86 €	0,97 €	Gamma	Programa de cribado Madrid
Coste por minuto de trabajo de TEL	0,22 €	0,04 €	Gamma	Programa de cribado Madrid
Coste por minuto de trabajo de TSE	0,36 €	0,07 €	Gamma	Programa de cribado Madrid
Coste por minuto de trabajo de DUE	0,22 €	0,04 €	Gamma	Programa de cribado Madrid
Coste de hospitalización	5.137,46 €	1.027,49 €	Gamma	[60]
Material para toma de muestra de sangre (tubo de suero, tubo de PCR, palomilla)	0,83 €	0,17 €	Gamma	HUC
Material para toma de muestra de orina (bolsa cerrada, gasa estéril, guantes, frasco)	0,39 €	0,08 €	Gamma	HUC
Estudio genético	1.200,00 €	240,00 €	Gamma	CEDEM
Perfil bioquímico	80,17 €	52,72 €	Gamma	TARIFAS: Baleares, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Murcia, Navarra, País Vasco
Ácidos orgánicos en orina	220,00 €	44,00 €	Gamma	CEDEM
Acilcarnitinas en plasma	231,00 €	46,20 €	Gamma	CEDEM
Ácidos grasos libres	9,44 €	1,79 €	Gamma	TARIFAS: Baleares; Cataluña; País Vasco
Creatinkinasa (CK)	2,30 €	2,82 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Cataluña, Extremadura, País Vasco, Valencia
GOT + GPT	4,63 €	6,42 €	Gamma	TARIFAS: Baleares, Extremadura, Valencia
Ecocardiograma	139,45 €	66,85 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Extremadura, Galicia, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia

Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico**Costes unitarios**

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Electrocardiograma	38,48 €	51,90 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, País Vasco, Valencia
Consulta especialista sucesiva	83,00 €	31,62 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia
Consulta especialista primera	143,51 €	46,64 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía, Baleares, Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia

Uso de recursos

Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Minutos de DUE para toma de muestra de sangre	3,5	13,5	Uniforme	Expertos
Minutos de DUE para toma de muestra de orina	5	45	Uniforme	Expertos
Minutos diarios de TEL para cribado	720	960	Uniforme	Madrid
Minutos diarios de TSE para cribado	15	45	Uniforme	Madrid
Dosis diaria de MCT en niños (g/kg)	0,7	3,3	Uniforme	[56]
Dosis diaria de MCT en adultos (g)	50	100	Uniforme	Supuesto
Frecuencia anual de bioquímica, ecocardiograma y electrocardiograma en adultos	0	1	Uniforme	[63]

Mortalidad

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Probabilidad de muerte durante los primeros 12 años de los niños sintomáticos detectados por cribado ²	0,097	0,04543	Beta	[22,44,56,57]

Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico**Mortalidad**

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Probabilidad de muerte durante los primeros 12 años de los niños detectados tras presentación temprana ²	0,2	0,12060	Beta	[56]

Utilidades

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Fatiga crónica	0,07346	0,01849	Beta	[64]
Cardiomiopatía	0,88	0,176	Beta	[65]

¹ Los parámetros de la distribución permiten obtener el logaritmo del RR. El RR se calcula como la exponencial de este valor.

² Los parámetros de esta distribución se modifican si se acorta o alarga, durante el análisis de sensibilidad probabilístico, el periodo para el cual se observan las muertes debidas a la enfermedad ("Años considerados para la mortalidad temprana en el cálculo de la supervivencia")

Fuentes: HUC: Hospital Universitario de Canarias; CEDEM: Tarifas del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares

III.6. Otros análisis de sensibilidad

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 VLCADD	1:147.655	1:30.000
Sensibilidad	0,8	1
Especificidad	0,9999	1
Dosis MCT niños	700	3300
Dosis MCT adultos	50000	100000
Probabilidad de muerte súbita entre los no detectados	0,01	1
RR de detectar con clínica frente a cribado	0,1	0,9
Probabilidad de ser sintomático con cribado	0	0,3

Por su propia definición, cualquier estimación de probabilidad referente a los individuos no detectados en ausencia de cribado está sujeta a una enorme incertidumbre, ya que no existe ningún estudio que los haya observado directamente. Teniendo en cuenta esto, se realizó un análisis de sensibilidad de dos vías sobre la probabilidad de muerte súbita entre estos casos y el riesgo relativo de ser detectado mediante la práctica clínica habitual frente a ser detectado mediante cribado neonatal.

Además de los análisis de sensibilidad de una y dos vías, se realizaron algunos análisis adicionales de escenarios para tener en cuenta situaciones donde la incertidumbre provenía de la combinación de ciertos valores de parámetros.

Uno de estos escenarios tiene que ver con las posibles pérdidas de productividad debidas a muertes precoces ligadas a la VLCADD. 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) [72], explícitamente señala que los costes de productividad no deben incluirse en los análisis coste-efectividad, mientras que la guía española aboga

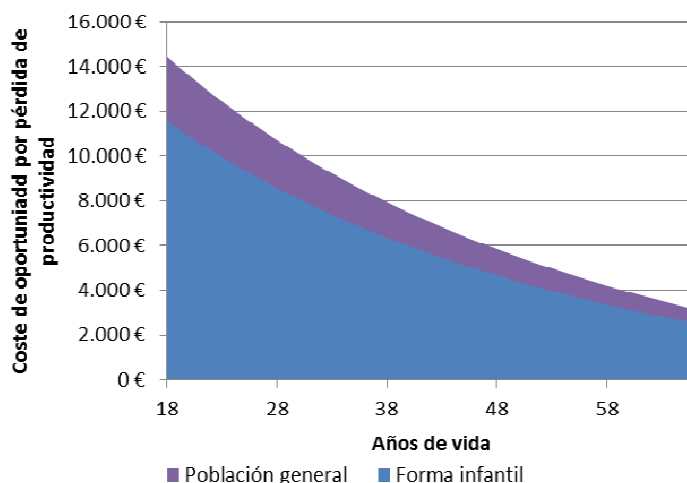
por una perspectiva social y señala la necesidad de incluir estos costes cuando es probable que tengan un impacto relevante sobre los resultados del análisis [39]. Por tanto, estimamos el impacto de añadir estos costes en nuestra evaluación, pero presentamos los resultados incluyendo estos costes por separado.

Basándonos en el enfoque del capital humano [73], se estimó una ganancia media anual del trabajador de 23.998,08 €, actualizando por IPC los resultados de la encuesta de estructura salarial del INE [74]. Utilizando la curva de supervivencia de la población general se puede estimar un coste de oportunidad asociado a la potencial pérdida de productividad de una persona entre los 18 años y la edad de jubilación (67 años). De forma análoga y empleando las curvas de supervivencia descritas en el apartado III.4.2, se puede calcular una diferencia de productividad entre las personas sanas y las que padecen la enfermedad. Los costes así obtenidos se aplican de la siguiente manera:

- Las personas no afectadas por esta enfermedad no tienen ningún coste de oportunidad asociado.
- Las personas enfermas de VLCADD y sujetas a una mayor mortalidad que la población general, tienen asociado un coste de oportunidad igual a la diferencia entre la productividad de una persona sana y lo que produciría un enfermo de VLCADD de acuerdo a sus curvas de supervivencia.

La Figura 7 muestra cómo se calcularía la pérdida de productividad potencial para los individuos que padecen VLCADD y tienen una presentación infantil. El área de color violeta marca la diferencia de productividad potencial entre los individuos sanos y los individuos con esta enfermedad. Sería precisamente la suma anual de estas diferencias la que se emplearía para cuantificar el coste de oportunidad en que incurriría una persona con presentación infantil de VLCADD debido al mayor riesgo de muerte en edades tempranas.

Figura 7. Costes de oportunidad promedio por pérdida de productividad con presentación infantil



III.7. Análisis de impacto presupuestario

Realizamos una estimación del impacto presupuestario de la implantación de un programa de cribado poblacional de la VLCADD en España y para cada una de las CC.AA. durante los primeros 5 años de funcionamiento. Debido a la heterogeneidad del valor de prevalencia al nacimiento observado entre los datos de Madrid y de toda España, se obtuvieron dos conjuntos de resultados: uno aplicando la prevalencia al nacimiento de Madrid a toda la población de neonatos española (1:38.945), y otro utilizando la estimación para España (1:147.655).

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.

Se planteó un análisis de impacto presupuestario dinámico en el que cada año se añadía una nueva cohorte de neonatos que podía ser cribada. Se calculó el coste de cribado, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas cohortes anualmente y se obtuvo el coste

incremental como la diferencia con el coste que tendrían estos individuos en caso de continuar con la detección clínica. A diferencia del análisis de coste-efectividad, y de acuerdo a las guías de referencia [75], no se aplicó ningún tipo de descuento en este cálculo.

IV. Resultados

IV.1. Resultados del caso base

La Tabla 11 presenta los resultados del caso base de esta evaluación económica, tomando como número de neonatos 450.704, tal como recoge el INE para España en 2012. Se presentan también los resultados dividiendo los costes y años de vida entre el total de niños, tanto afectados por la enfermedad como sanos.

El coste asciende a 449.859,94 € (1,00 € por neonato) si se implanta el cribado, mientras que se mantiene en 188.923,47 € (0,42 € por neonato) si se continúa sin cribar esta enfermedad. Esto supone un sobrecoste del cribado para toda la vida de los neonatos de 260.936,46 € (0,58 € por neonato). No obstante, la cohorte cribada gana 24,33 años de vida (0,000054 AVG por neonato), lo que se traduce en un coste incremental por AVG de 10.723,97 €/AVG, inferior a la DAP de referencia utilizada en este tipo de estudios.

Tabla 11. Resultados del caso base						
Resultado		Cribado	No cribado	Incremental	RCEI	
Coste	Total	449.859,94 €	188.923,47 €	260.936,46 €	10.723,97 €/AVG	
	Por neonato	1,00 €	0,42 €	0,58 €		
AVG	Total	24,33 AVG	0	24,33 AVG		
	Por neonato	0,000054 AVG	0	0,000054 AVG		

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

La Tabla 12 muestra los costes y beneficios en salud exclusivamente para los niños que padecen VLCADD. El total de niños afectados en España, tomando como referencia la estimación de 450.074 nacimientos, sería de 11,57. Se observa una reducción en el número de casos sintomáticos, del 31% cuando se realiza la detección clínica al 18% cuando se dispone de cribado neonatal. También se observa la desaparición de los casos de muerte súbita no identificados como VLCADD en presencia de cribado. Esto significa evitar 0,7 muertes súbitas cada año. Los niños cribados que padecen VLCADD obtendrían mejores resultados en promedio con respecto a los años de vida ganados. Sin embargo, como esta mejora proviene de la reducción de la mortalidad precoz, el aumento de la

supervivencia incrementaría la inversión en tratamiento y seguimiento. En caso de detección clínica, y de acuerdo a las estimaciones calculadas para este trabajo, habría algo menos de un 70% de casos asintomáticos que nunca serían detectados ni tratados y que, además, no sufrirían ninguna merma en su supervivencia. Los casos asintomáticos en presencia del cribado incluyen este 70% más un porcentaje de casos que se beneficiarían de la detección precoz y el tratamiento. Como todos los casos cribados, pese a ser asintomáticos, tienen un seguimiento clínico, esto repercute en el incremento de coste de esta alternativa.

Tabla 12. Coste y efectividad promedio para los niños afectados en el caso base

Forma de la enfermedad	Medida de resultado	Cribado	No cribado
Presentación temprana ¹	Coste	-	68.256,86 €
	AVG	-	24,98
	% casos	-	12,17%
Presentación infantil ¹	Coste	-	76.694,09 €
	AVG	-	30,96
	% casos	-	7,30%
Presentación tardía ¹	Coste	-	43.055,84 €
	AVG	-	30,96
	% casos	-	4,87%
Total sintomáticos	Coste	74.380,43 €	53.464,94 €
	AVG	27,97	22,30
	% casos	18,08%	30,53%
Asintomático	Coste	26.643,57 €	0,00 €
	AVG	30,96	30,96
	% casos	81,92%	69,47%
Muertes súbitas (entre casos no detectados)	Coste	-	5.137,46 €
	AVG	-	0,00
	% casos	0%	6,19%
Total VLCADD	Coste	35.276,69 €	16.324,92 €
	AVG	30,42	28,31
	Número de casos ²	11,57	

¹ La rama de cribado no distingue por tipo de presentación entre los sintomáticos. Como, además, no hay falsos negativos en el caso base, no se pueden mostrar resultados por separado para cada tipo de presentación sintomática

² Para 450.704 neonatos

AVG: Años de vida ganados

IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 13 presenta los resultados del análisis probabilístico, mostrando la mediana y percentiles 0,025 y 0,975 de cada medida de resultado. La mediana del coste incremental del programa de cribado se estimó en 0,46 € [IC 95%: -0,98 €; 1,25 €] por niño, mientras los AVG incrementales se estimaron en 0,000032 [IC 95%: 0,000001 AVG; 0,000288 AVG]. El coste incremental por AVG se situaría por debajo de los 30.000 €/AVG, y se estima en 14.349,71 €/AVG con un intervalo de confianza al 95% que pasaría de ser dominante en su límite inferior (menos costoso y más efectivo), a 1.916.066,80 €/AVG en su límite superior.

Tabla 13. Resultados del análisis probabilístico				
Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]	RCEI [IC 95%]
Coste	0,91 € [0,41 €; 1,81 €]	0,38 € [0,02 €; 2,37 €]	0,46 € [-0,98 €; 1,25 €]	14.349,71 €/AVG [Dominante;
AVG	0,000032 AVG [0,000001 AVG; 0,000288 AVG]	-	0,000032 AVG [0,000001 AVG; 0,000288 AVG]	1.916.066,80 €/AVG]

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

La Figura 8 presenta, 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 implementar el programa de cribado (los puntos de las simulaciones se encuentran a la derecha del eje vertical donde la diferencia en efectividad es positiva). Con respecto al coste, la mayoría de las simulaciones aparecen por encima del eje horizontal, por lo que implementar el programa de cribado sería más costoso que continuar con la detección clínica. No obstante, en torno al 25% de las simulaciones aparecen por debajo del eje horizontal, por lo que el cribado llegaría a ser menos costoso que la detección clínica y, por lo tanto, sería la estrategia dominante.

La Figura 9 muestra la curva de aceptabilidad para diferentes valores de disponibilidad a pagar, es decir, la probabilidad de que el programa de cribado que incluya la VLCADD sea coste-efectivo. La línea azul muestra la probabilidad de que el cribado neonatal sea coste-efectivo, mientras que la roja se refiere a la probabilidad de que sea más coste-efectivo no cribar esta enfermedad. Si tenemos en cuenta la disponibilidad a pagar

de referencia de 30.000 €/AVG, el cribado neonatal de la VLCADD tiene una probabilidad de ser coste-efectivo en torno al 63,7%.

Figura 8. Plano coste-efectividad incremental

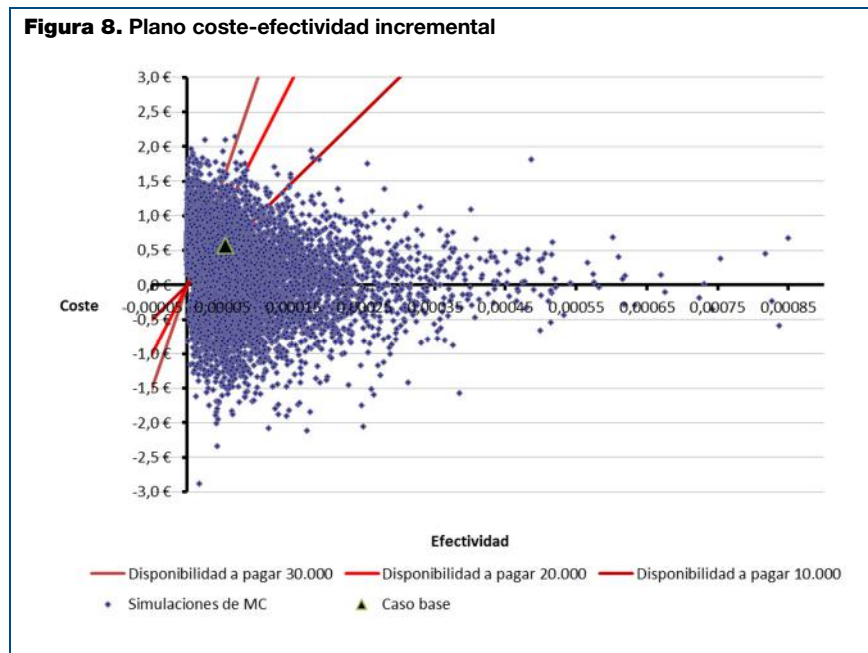
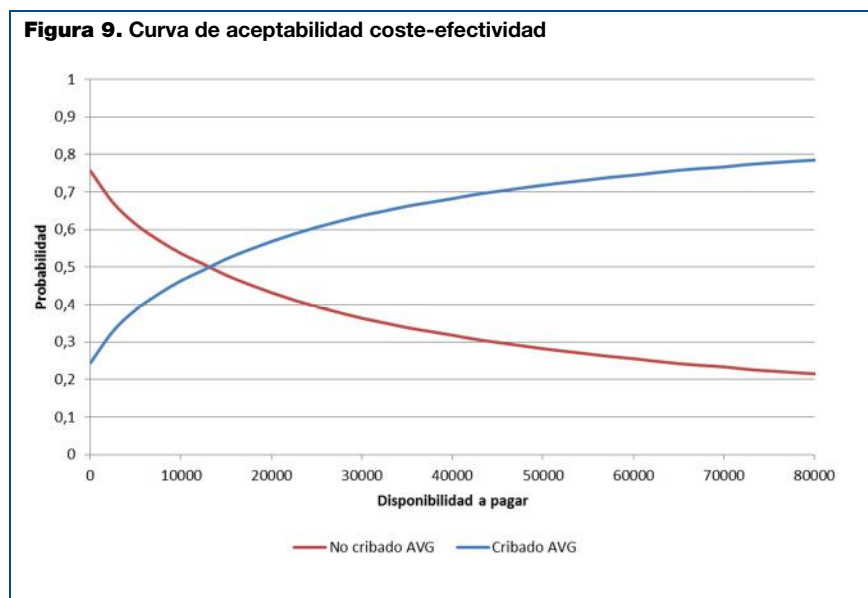


Figura 9. Curva de aceptabilidad coste-efectividad



La Figura 10 representa el VEIP para una población de neonatos de 450.704 al año. Para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, se incurriría en un coste de oportunidad de aproximadamente 80.250 € por haber errado en la decisión de financiar el programa de cribado de la VLCADD. Este coste de oportunidad es bajo, debido especialmente al pequeño tamaño de la población diana.



Tras analizar mediante modelos ANCOVA los parámetros que tienen mayor impacto en la variabilidad de los resultados incrementales obtenidos, la Figura 11 muestra los 5 parámetros con un mayor impacto en la variabilidad de los costes, mientras la Figura 12 hace lo mismo para los AVG. En los dos casos, los parámetros relacionados con los casos no detectados, así como la prevalencia al nacimiento tomada como referencia, son los que tienen un mayor impacto en la variabilidad de los resultados. La incertidumbre que rodea la estimación de probabilidad de ser sintomático pese a la detección temprana con cribado, así como la prevalencia al nacimiento, también tienen un impacto notable, algo inferior al 10%.

Figura 11. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental

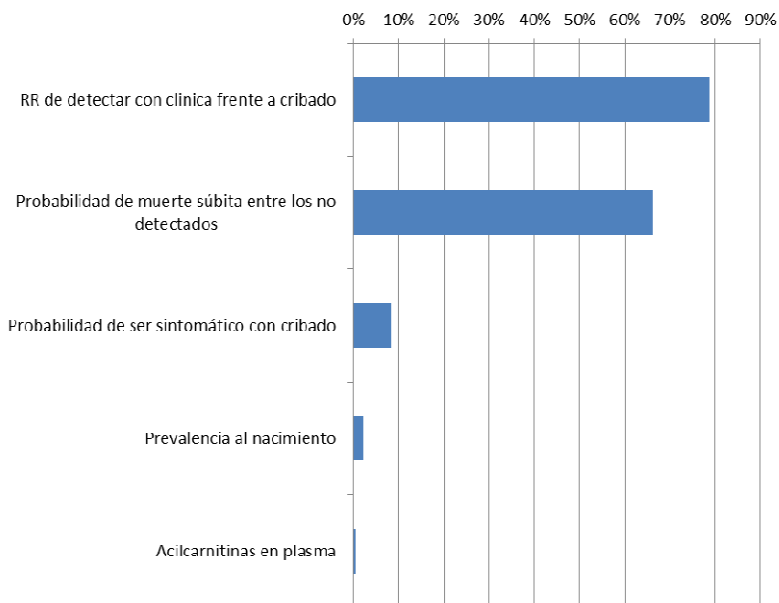
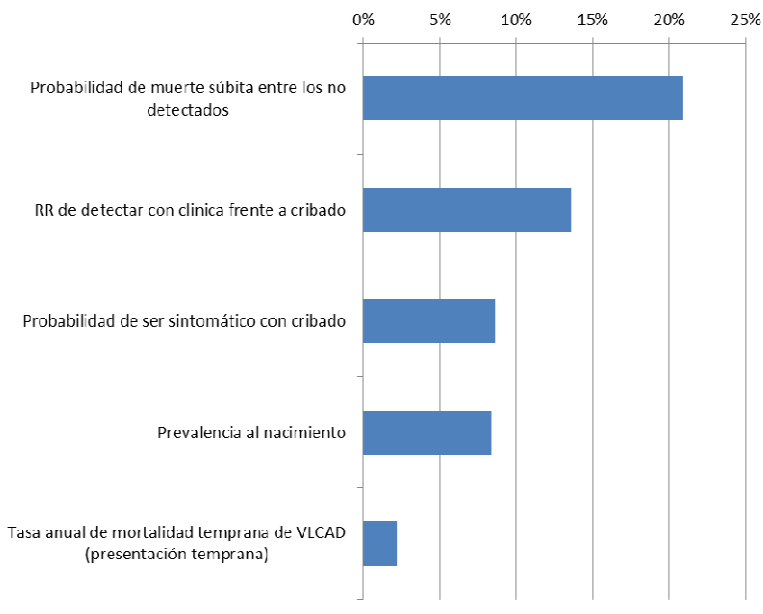
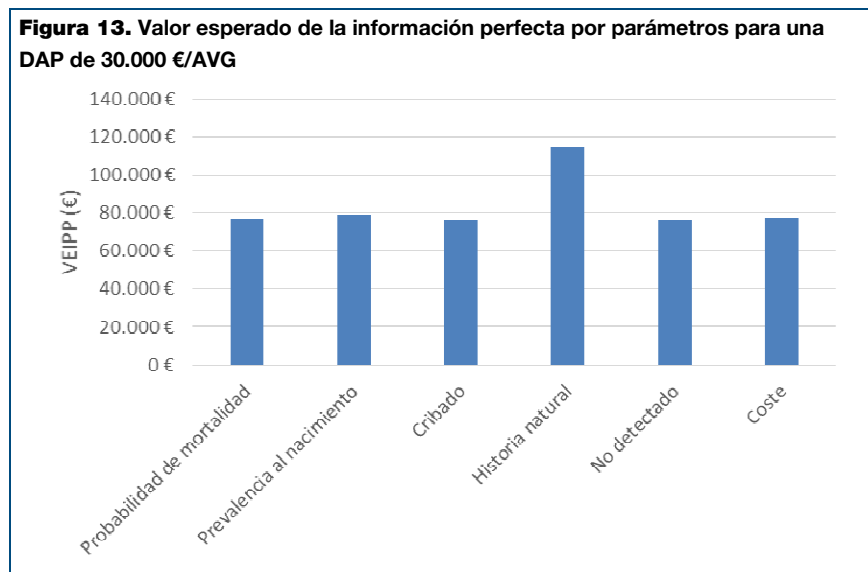


Figura 12. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales



La Figura 13 presenta los resultados al analizar el VEIP para distintos conjuntos de parámetros de entrada del modelo y una DAP de 30.000 €/AVG. Aunque el VEIPP sigue siendo bajo para todos los conjuntos de parámetros analizados, sí que supera los 100.000 € para los parámetros relacionados con la historia natural de la enfermedad. En consecuencia, investigaciones de bajo coste dirigidas a reducir la incertidumbre en torno a la historia natural de la enfermedad podrían ser coste-efectivas.



IV.3. Resultados de otros análisis de sensibilidad

La Tabla 14 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. Si consideramos como umbral la DAP de 30.000 €/AVG, los resultados del modelo son sensibles a variaciones de algunos parámetros. Asumir que el 99% de los casos no detectados en ausencia de cribado serán asintomáticos u oligosintomáticos (probabilidad del 1% de muerte súbita) lleva a una RCEI algo superior a los 54.000 €/AVG. Reducir la probabilidad de detección clínica sin modificar ningún otro parámetro podría llevar a resultados desfavorables al cribado, ya que estaríamos aumentando el

número de pacientes asintomáticos sin cribado. Sin embargo, asumir que se detectan casi el mismo número de casos clínicamente que por cribado llevaría a suponer que no hay tantos asintomáticos como se cree, por lo que el cribado podría llegar a ser menos costoso y más efectivo que la detección clínica.

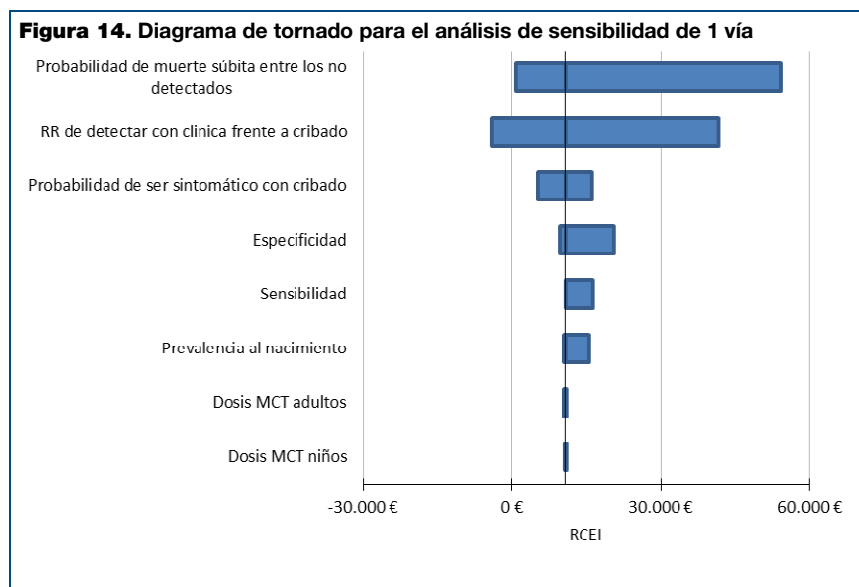
El caso base de análisis toma como referencia la prevalencia al nacimiento de la Comunidad de Madrid. No obstante, el registro de la AECNE [7] muestra que, aunque las CC. AA. de Andalucía, Aragón, Murcia, La Rioja y Galicia también incluyen la VLCADD en sus programas de cribado, no se han detectado más casos en el resto de España. Empleando la prevalencia al nacimiento esperada para España, de 1:147.655, no se modifican las conclusiones del análisis. Los resultados no se muestran sensibles tampoco a aumentar el número de falsos negativos o a reducir la especificidad del cribado a niveles similares a los mínimos encontrados en estudios internacionales [30]. Así mismo, variaciones en las dosis de MCT no tienen efecto en las conclusiones.

Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía

Parámetro	Valor	Coste incremental	Efectividad incremental (AVG)	RCEI (€/AVG)
Prevalencia al nacimiento de la VLCADD (caso base: 1:38.945)	1:147.655	0,22 €	0,000014	15.497,88
	1:30.000	0,72 €	0,000070	10.331,13
Especificidad de la prueba de cribado (caso base: 0,9999523)	0,9995	1,11 €	0,000054	20.542,62
	1	0,52 €	0,000054	9.688,81
Sensibilidad del cribado (caso base: 1)	0,8	0,66 €	0,000040	16.401,69
	1	0,58 €	0,000054	10.724,01
RR de detectar con clínica frente a cribado (Caso base: 0,24)	0,1	0,76 €	0,000018	41.545,90
	0,9	-0,53 €	0,000135	Dominante
Probabilidad de muerte súbita entre los no detectados (Caso base: 0,082)	0,01	0,59 €	0,000011	54.203,46
	1	0,49 €	0,000606	803,92
Probabilidad de ser sintomático con cribado (Caso base: 0,18)	0	0,36 €	0,000068	5.263,07
	0,3	0,73 €	0,000045	16.172,27
Dosis MCT niños (Caso base: 2 g/kg/día)	0,7	0,58 €	0,000054	10.757,44
	3,3	0,58 €	0,000054	10.690,58
Dosis MCT adultos (Caso base: 75 g/día)	50	0,59 €	0,000054	10.976,71
	100	0,57 €	0,000054	10.471,31

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

El diagrama de tornado de la Figura 14 muestra gráficamente estos resultados.



La Tabla 15 muestra las RCEI que se obtienen al variar al mismo tiempo el riesgo relativo de detectar mediante clínica los casos que se detectarían con cribado, y la probabilidad de muerte súbita entre los casos que quedarán sin detectar. Solamente si se fijara un riesgo relativo de detección clínica menor de 0,1 junto con una probabilidad de muerte súbita entre los no detectados inferior al 4% se determinaría que el cribado neonatal no es coste-efectivo para una DAP de 30.000 €/AVG. En el resto de las combinaciones de valores, no se modifican las conclusiones del caso base.

Tabla 15. RCEI al variar el mismo tiempo la probabilidad de muerte súbita entre los no detectados y el RR de detección clínica frente a detección por cribado

		Probabilidad de muerte súbita entre los no detectados				
		1%	4%	7%	10%	13%
RR de detectar clínica	0,05	111.998,60	29.134,50	17.300,51	12.567,17	10.018,51
	0,1	12.833,15	10.449,73	8.916,18	7.644,64	6.417,80
	0,2	12.000,35	9.036,07	7.232,26	6.019,02	5.147,12
	0,3	7.835,54	6.248,28	5.185,79	4.424,74	3.852,79

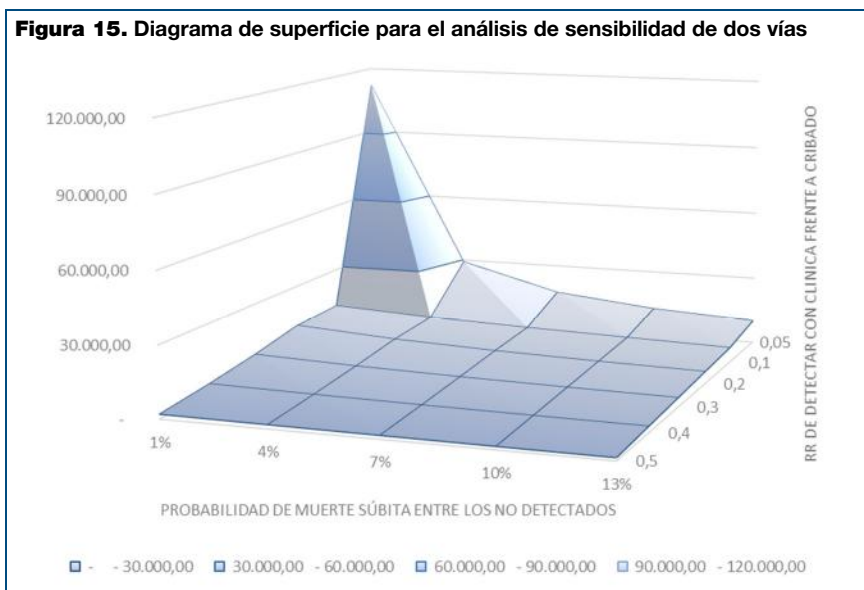
Tabla 15. RCEI al variar el mismo tiempo la probabilidad de muerte súbita entre los no detectados y el RR de detección clínica frente a detección por cribado

		Probabilidad de muerte súbita entre los no detectados				
		1%	4%	7%	10%	13%
	0,4	4.580,51	3.825,44	3.277,14	2.860,90	2.534,14
	0,5	1.966,52	1.700,29	1.492,84	1.326,63	1.190,48

RCEI : Razón de coste-efectividad incremental; RR: Riesgo relativo

La Figura 15 muestra en un diagrama de superficie en tres dimensiones la sensibilidad de los resultados a los diferentes valores de los dos parámetros estudiados.

Figura 15. Diagrama de superficie para el análisis de sensibilidad de dos vías



La Tabla 16 muestra cómo se modificarían los resultados planteando algunos escenarios diferentes. Al incorporar los costes asociados a la pérdida de productividad, el efecto es que el cribado neonatal pasa a ahorrar costes frente a la detección clínica de la enfermedad, por lo que se convierte en la estrategia dominante. Si se administrara preventivamente un suplemento de MCT a los niños asintomáticos detectados por cribado, el cribado neonatal seguiría siendo coste-efectivo, aunque muy próximo al umbral de 30.000 €/AVG.

Tabla 16. Resultados para otros escenarios

Escenario	Coste Cribado	Coste No cribado	Coste Incremental	RCEI
Incluyendo pérdidas de productividad	1,17 €	2,32 €	-1,15 €	Dominante
Tratando con MCT a los asintomáticos detectados por cribado	2,00 €	0,42 €	1,58 €	29.294,35 €/AVG

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

IV.4. Resultados si se emplean los AVAC como medida de efectividad

Incorporar la calidad de vida en la medida de efectividad del modelo no modifica las conclusiones obtenidas, observándose como los resultados son aún más favorables al cribado neonatal (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados usando AVAC como medida de efectividad

Resultado	Efectividad incremental	RCEI
Caso base	0,000098 AVAC	5.890,21 €/AVAC
Con pérdidas de productividad		Dominante
Análisis probabilístico	0,000084 AVAC [IC 95%: 0,000025; 0,000345]	5.543,22 €/AVAC [IC 95%: Dominante; 49.555,77]

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI : Razón de coste-efectividad incremental; IC: Intervalos de confianza

Si se repiten todos los análisis de sensibilidad de una y dos vías usando como medida de efectividad los AVAC, el modelo es robusto a los cambios en cualquiera de los parámetros y seguiría siendo coste-efectivo en todos los escenarios.

IV.5. Resultados del análisis de impacto presupuestario

Los resultados del análisis del impacto presupuestario para los primeros 5 años de funcionamiento de un programa de cribado de la VLCADD se presentan en la Tabla 18 (asumiendo una prevalencia al nacimiento de 1:38.945) y en la (asumiendo una prevalencia al nacimiento de 1:147.655). En estas tablas se muestran los costes con cribado, con la estrategia de detección clínica, e incrementales por neonato y para una población

equivalente a los nacimientos que se producen anualmente en España. También se presentan los costes incrementales poblacionales por cada Comunidad Autónoma. Para el cálculo de los costes poblacionales se ha empleado el número de nacimientos por Comunidad Autónoma en 2012 publicado por el INE.

Los costes se calcularon de forma acumulativa, de manera que mientras que el coste en el año 1 tiene en cuenta únicamente los costes de la 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 una nueva cohorte de neonatos nacidos en ese año, y así sucesivamente para cada año.

Aplicando la prevalencia al nacimiento de la Comunidad de Madrid al total de neonatos españoles, observamos que el coste incremental por niño cribado en el primer año se estima en 0,15 €, que equivale a 67.956 € para el conjunto de neonatos nacidos en España. Ajustando por el número de nacimientos esperado en cada CC. AA., el coste oscilaría entre los 481 € de La Rioja y los 13.023 € de Andalucía. Este coste se va incrementando año tras año alcanzando los 0,26 € por niño cribado el quinto año. Este incremento responde a la suma del coste de las pruebas de cribado para los niños nacidos cada año junto con el incremento en el gasto sanitario debido a los costes de tratamiento y seguimiento de nuevos niños supervivientes gracias al cribado.

Cuando se utiliza la prevalencia al nacimiento obtenida del registro de la AECNE [7], el comportamiento es totalmente análoga al observado con el otro valor, pero resulta en un decremento notable del impacto presupuestario global y por CC. AA.

Tabla 18. Coste incremental neto del cribado neonatal de la VLCADD por niño, por Comunidad Autónoma y por año (Prevalencia al nacimiento: 1:38.945)

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Resultados por neonato					
Coste cribado	0,21 €	0,24 €	0,28 €	0,31 €	0,35 €
Coste no cribado	0,06 €	0,06 €	0,07 €	0,08 €	0,09 €
Coste incremental	0,15 €	0,18 €	0,21 €	0,23 €	0,26 €
Resultados para España ¹					
Coste cribado	93.926 €	109.247 €	124.735 €	140.386 €	156.210 €
Coste no cribado	25.971 €	28.091 €	31.826 €	35.727 €	39.809 €
Coste incremental	67.956 €	81.157 €	92.909 €	104.659 €	116.402 €
Coste incremental por comunidad autónoma					

Tabla 18. Coste incremental neto del cribado neonatal de la VLCADD por niño, por Comunidad Autónoma y por año (Prevalencia al nacimiento: 1:38.945)

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Andalucía	13.023 €	15.553 €	17.806 €	20.057 €	22.308 €
Aragón	1.806 €	2.157 €	2.470 €	2.782 €	3.094 €
Asturias	1.149 €	1.372 €	1.571 €	1.770 €	1.969 €
Islas Baleares	1.659 €	1.981 €	2.268 €	2.555 €	2.841 €
Canarias	2.594 €	3.097 €	3.546 €	3.994 €	4.442 €
Cantabria	764 €	912 €	1.044 €	1.176 €	1.308 €
Castilla y León	2.872 €	3.430 €	3.926 €	4.423 €	4.919 €
Castilla-La Mancha	3.073 €	3.670 €	4.202 €	4.733 €	5.264 €
Cataluña	11.676 €	13.944 €	15.963 €	17.982 €	20.000 €
Comunidad Valenciana	7.173 €	8.567 €	9.807 €	11.047 €	12.287 €
Extremadura	1.421 €	1.697 €	1.942 €	2.188 €	2.434 €
Galicia	3.180 €	3.797 €	4.347 €	4.897 €	5.447 €
Madrid	10.460 €	12.492 €	14.301 €	16.109 €	17.917 €
Murcia	2.515 €	3.004 €	3.439 €	3.874 €	4.308 €
Navarra	1.015 €	1.212 €	1.388 €	1.563 €	1.738 €
País Vasco	3.096 €	3.697 €	4.233 €	4.768 €	5.303 €
La Rioja	481 €	574 €	657 €	740 €	823 €

¹ Se asume número constante de nacimientos anuales igual a 450.704 y una cobertura del programa de cribado del 100%

Tabla 19. Coste incremental neto del cribado neonatal de la VLCADD por niño, por Comunidad Autónoma y por año (Prevalencia al nacimiento: 1:147.655)

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Resultados por neonato					
Coste cribado	0,12 €	0,13 €	0,14 €	0,15 €	0,16 €
Coste no cribado	0,02 €	0,02 €	0,02 €	0,02 €	0,02 €
Coste incremental	0,11 €	0,12 €	0,12 €	0,13 €	0,14 €
Resultados para España ¹					
Coste cribado	55.412 €	59.453 €	63.538 €	67.666 €	71.840 €
Coste no cribado	6.850 €	7.409 €	8.394 €	9.423 €	10.500 €
Coste incremental	48.562 €	52.044 €	55.144 €	58.243 €	61.340 €
Coste incremental por comunidad autónoma					
Andalucía	9.307 €	9.974 €	10.568 €	11.162 €	11.755 €

Tabla 19. Coste incremental neto del cribado neonatal de la VLCADD por niño, por Comunidad Autónoma y por año (Prevalencia al nacimiento: 1:147.655)

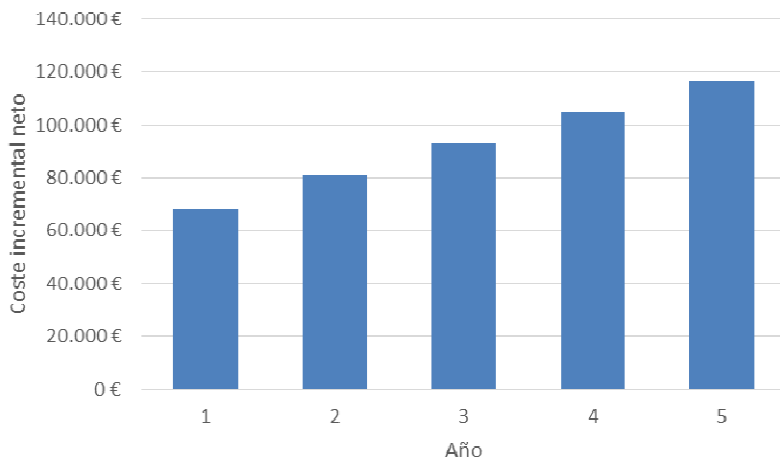
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Aragón	1.291 €	1.383 €	1.466 €	1.548 €	1.630 €
Asturias	821 €	880 €	933 €	985 €	1.037 €
Islas Baleares	1.185 €	1.270 €	1.346 €	1.422 €	1.497 €
Canarias	1.853 €	1.986 €	2.105 €	2.223 €	2.341 €
Cantabria	546 €	585 €	620 €	654 €	689 €
Castilla y León	2.052 €	2.199 €	2.330 €	2.461 €	2.592 €
Castilla-La Mancha	2.196 €	2.354 €	2.494 €	2.634 €	2.774 €
Cataluña	8.344 €	8.942 €	9.475 €	10.007 €	10.539 €
Comunidad Valenciana	5.126 €	5.493 €	5.821 €	6.148 €	6.475 €
Extremadura	1.015 €	1.088 €	1.153 €	1.218 €	1.282 €
Galicia	2.272 €	2.435 €	2.580 €	2.725 €	2.870 €
Madrid	7.475 €	8.011 €	8.488 €	8.965 €	9.442 €
Murcia	1.797 €	1.926 €	2.041 €	2.156 €	2.270 €
Navarra	725 €	777 €	824 €	870 €	916 €
País Vasco	2.212 €	2.371 €	2.512 €	2.653 €	2.795 €
La Rioja	343 €	368 €	390 €	412 €	434 €

¹ Se asume número constante de nacimientos anuales igual a 450.704 y una cobertura del programa de cribado del 100%

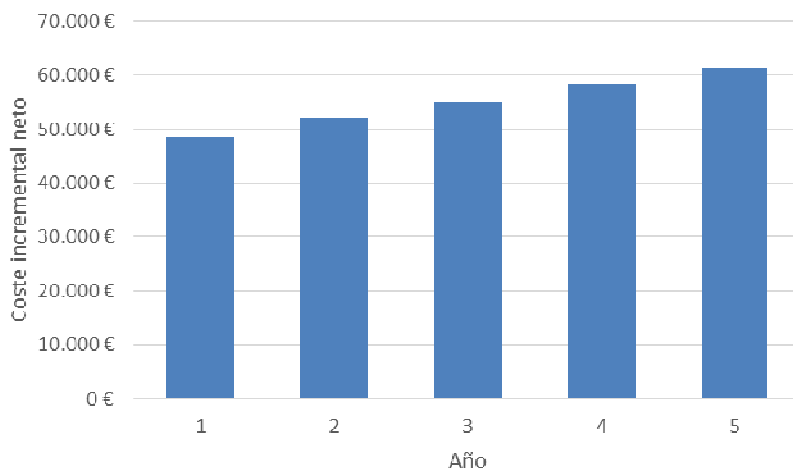
La Figura 16 muestra gráficamente la evolución del impacto presupuestario a lo largo de 5 años para el total de neonatos nacidos en España.

Figura 16. Impacto presupuestario a 5 años para toda España

a) Prevalencia al nacimiento: 1:38.945



b) Prevalencia al nacimiento: 1:147.655



V. Discusión

En este informe se ha estimado la eficiencia, en términos de coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

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 de los niños detectados precozmente durante toda su vida. Estos costes fueron comparados con los costes que conlleva la no detección precoz de los afectados de VLCADD. A su vez comparamos los resultados en salud con y sin cribado, medidos a través de los Años de Vida Ganados (AVG), medida que considera las muertes tempranas en niños afectados de VLCADD que se evitarían con un programa de cribado al instaurar un tratamiento preventivo precoz.

En base a la evidencia científica disponible, los resultados de nuestra evaluación indican que la inclusión de la VLCADD en un programa de cribado neonatal incurrirá en un gasto adicional para el SNS acompañado de una mejora en los resultados de salud de la población cribada. El coste a pagar por esta mejora en salud se situaría en torno a los 10.724 €/AVG, cifra inferior a la disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG, usada como referencia habitual para este tipo de estudios en España.

El análisis de sensibilidad probabilístico señala que existe una notable incertidumbre en la probabilidad de que el cribado de la VLCADD sea coste-efectivo, situándose en torno al 63,7% para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG. Esta incertidumbre proviene fundamentalmente de los problemas para estimar con fiabilidad varios parámetros clave del modelo de evaluación económica, como la prevalencia al nacimiento de esta enfermedad, el impacto del cribado neonatal en la sobredetección de casos asintomáticos, o el número de casos que se pierden por una muerte precoz sin ser nunca diagnosticados en ausencia de cribado.

En los resultados del análisis del impacto presupuestario que desglosa los costes incrementales año a año, se observa que el coste incremental por niño cribado en el primer año se estima en 0,15 €, que equivale a 67.956 € para el conjunto de neonatos nacidos en España. Analizando el resultado para cada comunidad autónoma, el mayor desembolso se produciría en Andalucía y estaría en torno a los 13.000 € el primer año. De hecho, si se emplea la prevalencia al nacimiento

estimada para España a través del registro de la AECNE, que implicaría la aparición de menos casos patológicos en promedio, el impacto presupuestario sería incluso más reducido. Estos resultados son aplicables a aquellas CC. AA. que ya disponen de un programa de cribado en marcha que incorpore la tecnología de la espectrometría de masas en tándem.

Debe destacarse que este estudio no se limita a evaluar la efectividad y costes del cribado neonatal en términos de casos detectados y costes de la prueba de detección. Por el contrario, analiza los costes y beneficios que tienen, en el largo plazo, los tratamientos preventivos que pueden instaurarse gracias a una detección temprana de esta enfermedad.

Varias evaluaciones económicas han evaluado la inclusión de desórdenes de ácidos grasos entre las enfermedades que cribar con MS/MS [76,77]. No obstante, tan sólo la evaluación de Cipriano et al. [78] muestra resultados para VLCADD de forma independiente. En el citado trabajo, se ordenaban las diferentes enfermedades según su razón coste-efectividad incremental, resultando la VLCADD la quinta más coste-efectiva. Aunque este resultado va en la misma dirección que las conclusiones del presente estudio, la moneda (dólares canadienses) y el año de los costes (2004) empleados por Cipriano et al. sólo permiten realizar comparaciones cualitativas con este estudio. Cabe destacar, además, que Cipriano et al. realizaron un modelo muy simple de cada enfermedad y no tuvieron en cuenta, por ejemplo, los casos asintomáticos de la VLCADD.

Este estudio no está exento de ciertas limitaciones, debidas tanto a la propia metodología usada como a aspectos específicos de la intervención estudiada, que presentan marcadas controversias que han tratado de reflejarse en este trabajo.

La principal limitación a la que nos enfrentamos tiene que ver con la condición de “rara” de la VLCADD. La literatura publicada sobre esta enfermedad se basa fundamentalmente en series de casos, no habiendo sido posible localizar ensayos clínicos u otros estudios de más calidad. Nos encontramos, por lo tanto, ante pocos estudios, de baja calidad y de tamaños de muestra reducidos. La aplicación de las técnicas habituales de meta-análisis para sintetizar y combinar la información de diferentes fuentes presenta serias dificultades metodológicas cuando se dispone de muy pocos estudios o cuando se emplean con eventos poco frecuentes. En este último caso, la solución más habitual es la corrección de continuidad, pero esta técnica puede sesgar los resultados, especialmente cuando se aplica a estudios con pocos individuos [79].

No fue posible identificar en la literatura estudios que hubiesen recogido medidas de la calidad de vida de niños afectados de VLCADD. En

consecuencia, y de forma conservadora, se usó como medida de efectividad principal del análisis los años de vida ganados. Complementariamente, se realizó un análisis empleando como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad, obteniéndose de diferentes estudios valores de utilidad correspondientes a estados de salud similares a aquellos que presentarían estos niños. Los resultados de este análisis deben interpretarse con cautela, dada la más que probable inexactitud de las estimaciones de valores de utilidad empleadas al aplicarse a esta enfermedad. No obstante, el uso de AVAC permite cuantificar no sólo el impacto de la mejora en la esperanza de vida sino de la reducción o disminución de la gravedad de las complicaciones asociadas a esta enfermedad. Puesto que el cribado neonatal reduce el total de casos sintomáticos de la enfermedad, es esperable, tal como se observó en el análisis realizado para este estudio, que los resultados sean aún más favorables al cribado.

En el modelo desarrollado, el único suplemento dietético que se incluyó para los niños afectados por la enfermedad fue la MCT. No existe consenso sobre el uso de carnitina, ya que no está demostrada ni su efectividad ni su seguridad en estos pacientes [33,80]. En cuanto al suplemento con ácidos grasos de cadena impar, su uso es aún experimental [37,38].

Existe cierta controversia sobre cómo considerar a los heterocigotos portadores de la enfermedad cuando dan positivo en la prueba de cribado [81]. De la lectura de los estudios donde se han obtenido estimaciones sobre la prevalencia al nacimiento de la VLCADD, tan sólo el de Merritt et al. [22] distinguía explícitamente estos casos, que hemos decidido tratar como falsos positivos en la estimación de parámetros para el modelo. Tratarlos como verdaderos positivos llevaría a un pequeño aumento del valor estimado para la especificidad del cribado en el modelo que no afectaría a las conclusiones.

Algunos estudios apuntan a una mayor incidencia observada cuando se realiza el cribado neonatal que cuando se mantiene únicamente la detección clínica [44]. Esta diferencia podría englobar dos tipos de individuos de pronóstico totalmente contrapuesto: casos asintomáticos o con una presentación muy leve de la enfermedad, como los casos que se manifestaron en militares después de esfuerzos prolongados y de alta intensidad [48]; y casos con una presentación muy grave, causante de muerte súbita y sólo diagnosticados en análisis post-mortem [45,52]. El porcentaje de casos no detectados con la práctica clínica habitual estimado para este trabajo es de algo más del 75%. Este valor está en línea con estimaciones como las de Feuchtbaum et al. [21], que hablan de un 77% de casos perdidos sin cribado para ECM detectables con MS/MS.

No existe consenso en cuanto a la necesidad de administrar un tratamiento a los casos asintomáticos/leves. Algunos clínicos, atendiendo a la observación evolutiva de otros defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, como la MCADD, recomiendan su continuación [82]. Sin embargo, los clínicos consultados para la realización de este trabajo y otros estudios internacionales únicamente plantean la necesidad de administrar un suplemento en previsión de realización de una actividad física prolongada o intensa, y no como tratamiento diario [61]. En el análisis de sensibilidad se comprobó que, administrando el suplemento de MCT a los asintomáticos detectados con cribado (con las mismas pautas que los sintomáticos), la estrategia de cribado neonatal seguiría siendo coste-efectiva.

Aunque ninguno de los estudios donde se describía un programa de cribado de la VLCADD detectó falsos negativos [16–22], algunos estudios han mostrado que los niveles de ácidos grasos de cadena larga se normalizan a partir del cuarto día, lo que podría llevar a perder casos dependiendo del protocolo de cribado utilizado [23,29]. Un estudio habla de un caso perdido con cribado pese a tomar la muestra el segundo día de vida del neonato [83], aunque no encuentran una explicación concluyente para este error. En el análisis de sensibilidad, tanto probabilístico como de una vía, se puso a prueba el modelo para valores más bajos de sensibilidad del cribado, mostrándose que el cribado neonatal de la VLCADD seguiría siendo coste-efectivo para una sensibilidad del 80%.

Algunos estudios que incluyen pacientes nacidos a principios de la década de los 90 o antes observaron unas probabilidades de mortalidad temprana muy altas [84,85]. Por el contrario, los estudios más recientes con seguimiento de pacientes detectados clínicamente muestran una reducción en estas cifras de mortalidad. Además, los datos de mortalidad asociados a programas de cribado neonatal de que disponemos corresponden a estudios más recientes. En consecuencia, se decidió, conservadoramente, excluir los estudios menos recientes sobre mortalidad entre los detectados clínicamente. De esta manera, se evita subestimar el impacto sobre la efectividad del cribado neonatal de la práctica clínica y los conocimientos sobre la enfermedad disponibles en la actualidad.

En este trabajo se emplearon los parámetros epidemiológicos y de uso de recursos del programa de cribado de la Comunidad de Madrid, buscando estimaciones relevantes para el contexto español. No obstante, como se deriva del análisis de los datos publicados por la AECNE, Madrid acumula todos los casos detectados para España mediante cribado

neonatal. En el resto de CC. AA., para casi 800.000 niños cribados, no se detectó ningún caso de VLCADD, sin que dispongamos de información adicional que nos permita justificar esta diferencia. Una posible explicación podría ser el uso de distintos protocolos de cribado, incluyendo diferentes puntos de corte, y diagnóstico. La mayoría de los casos detectados en Madrid se corresponden con variantes genéticas y alteraciones bioquímicas leves, que probablemente se correspondan con una forma leve de la enfermedad. Este tipo de casos podría perderse en un cribado que no enviara directamente a confirmación diagnóstica los casos positivos. El uso exclusivo de la información del programa de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid como referencia para España estaría sobreestimando el número de casos que esperamos encontrar, pero estaría aportando estimaciones coherentes del uso de recursos y efectividad del cribado. En ausencia de una explicación definitiva que nos permitiera descartar el efecto de los protocolos de cribado y diagnóstico en los resultados, utilizar datos agregados de especificidad, sensibilidad o prevalencia al nacimiento podría suponer errores significativos en la estimación del uso de recursos. Además, tal como observamos en el análisis de sensibilidad de una vía, si asumimos que todas las CC. AA. aplican el protocolo de la Comunidad de Madrid, con una prevalencia al nacimiento promedio como la observada por la AECNE, las conclusiones de este informe no se modificarían.

La heterogeneidad de los protocolos de cribado afecta a muchos parámetros clave, como los puntos de corte, los días para la toma de la muestra, o la necesidad y criterios para realizar una rellamada antes de enviar a confirmación diagnóstica. En general, para evitar el efecto de la normalización de los niveles de acilcarnitinas que se produce a partir del 4º día, muchos programas de cribado, incluido el de Madrid, optan por realizar la confirmación diagnóstica directamente después del primer positivo en cribado [17–19,30]. Otros protocolos, como el del Departamento de Sanidad del estado de Kansas [31] recomiendan pedir una segunda muestra de sangre seca en aquellos casos sospechosos donde se determine que el riesgo de una descompensación metabólica es bajo, enviando directamente a confirmación diagnóstica a aquellos casos que se determine que tienen un riesgo moderado-alto de descompensación metabólica. El problema de este algoritmo es que no indica explícitamente qué criterios clínicos o analíticos deben emplearse para determinar el nivel de riesgo. Tampoco existe consenso en cuanto a las pruebas a realizar para la confirmación diagnóstica. Por ejemplo, el protocolo descrito por Spiekerkoetter et al. considera innecesaria la determinación de acilcarnitinas en plasma, dada la probable

normalización en la nueva muestra de los hallazgos inicialmente elevados [30]. En su lugar, pasan directamente del positivo en el cribado a una prueba de oxidación de palmitoil-CoA en linfocitos. Todos los individuos que muestran una actividad residual inferior al 50% se someten a un análisis molecular del gen *ACADVL*. Otros protocolos, como el de Frazier et al., mantienen la determinación de acilcarnitinas en plasma y realizan un estudio genético en todos los casos [19]. Sería deseable disponer de resultados que nos permitieran determinar no sólo el coste-efectividad del cribado frente a la detección clínica, sino la mejor implementación del programa de cribado de entre aquellas referenciadas en la literatura especializada. Desafortunadamente, más allá de las diferencias de implementación entre programas, existen notables discrepancias epidemiológicas que influyen directamente en la especificidad y sensibilidad de cada paso del protocolo de cribado, sin que sea posible, a partir de la información publicada, determinar la correlación entre las características de la población intervenida en cada caso y los resultados del programa de cribado.

VI. Conclusiones

- La implantación del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga presenta una razón coste-efectividad incremental de 10.724 €/AVG en el caso base, por lo que puede considerarse coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG. En el análisis de sensibilidad probabilístico, haciendo variar todos los parámetros de acuerdo a la incertidumbre existente sobre sus estimaciones, los IC al 95% para la razón coste-efectividad incremental van desde escenarios donde el cribado sería menos costoso y más efectivo que la detección clínica (dominante) hasta razones muy elevadas (1.639.102 €/AVG). Esto lleva a que exista una notable incertidumbre en la probabilidad de no errar en la decisión de financiar el cribado neonatal de esta enfermedad (63,7%).
- Para que el cribado neonatal detecte correctamente los casos afectos de esta enfermedad es necesario disponer de una muestra de sangre seca antes del cuarto día de vida del neonato. En caso contrario, es posible que los niveles de acilcarnitina C14 se hayan normalizado.
- De acuerdo al análisis de impacto presupuestario, cribar la VLCADD en aquellas CC. AA. que no lo tienen supondría un sobrecoste de aproximadamente 0,15 € por neonato el primer año, aumentando hasta los 0,26 € por neonato el quinto año. Este coste debe interpretarse con cautela, ya que no incluye el posible sobrecoste en recursos en aquellas comunidades que tengan que contratar personal adicional o comprar nuevo equipamiento, además de posibles dificultades logísticas.
- Este estudio no se limita a evaluar el número de casos detectados y el coste de la prueba de cribado, sino que incorpora una estimación de los costes y beneficios que puede implicar el cribado a largo plazo. Por este motivo, los resultados de esta evaluación sólo tienen sentido cuando la definición del programa de cribado no se acaba en la detección, sino que abarca el seguimiento y tratamiento de los casos detectados.

VII. Recomendaciones

- Con la evidencia científica disponible en el momento de la elaboración de este informe, y teniendo en cuenta las dificultades para reducir la incertidumbre observada en los resultados en el futuro, a corto, medio y largo plazo, se recomienda la inclusión del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. Esta recomendación se fundamenta en varias consideraciones, comenzando por el valor de coste-efectividad favorable obtenido cuando se emplean los valores más probables para cada parámetro del modelo de evaluación económica. Otras consideraciones importantes son la ausencia de otras alternativas para la detección precoz de la VLCADD y la reducción de muertes precoces observadas con el cribado neonatal, además de la esperable mejora en la calidad de vida derivada de la disminución del número de casos sintomáticos. Finalmente, el impacto presupuestario que tendría la incorporación del cribado de esta enfermedad a los programas de cribado ya en marcha de las CC. AA es muy reducido, tanto a nivel del estado como de las propias comunidades autónomas.
- No se recomienda la incorporación del cribado de esta enfermedad si no se puede asegurar el disponer de muestras de sangre seca tomadas antes del cuarto día de vida del neonato, dada la posibilidad de que los niveles de acilcarnitinas C14 se hayan normalizado, impidiendo la correcta identificación de un caso patológico.
- Al igual que con otras enfermedades raras, se recomienda utilizar registros nacionales o internacionales para almacenar la mayor cantidad posible de datos sobre el seguimiento, tratamiento y evolución de los casos detectados de esta enfermedad, con el objetivo de aumentar la base de conocimiento y favorecer investigaciones futuras. En este sentido, el uso de instrumentos como el Registro de Enfermedades Raras, gestionado por el Instituto de Salud Carlos III, debe constituirse en una plataforma común de intercambio de experiencias y de recogida sistemática de información sobre la evolución de los niños afectados por estas enfermedades.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Iván Castilla Rodríguez*. Investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Desarrollo del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Laura Vallejo Torres*. Investigadora del Departamento de Economía de las Instituciones, Estadística Económica y Econometría, Universidad de la Laguna. Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN), Tenerife, España – Desarrollo del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *María Luz Couce Pico*. Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, La Coruña, España. Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER) – Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Iñigo Gorostiza Hormaetxe*. Investigador Facultativo. Unidad de Investigación del Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la metodología y redacción de este informe.
- *Laura García Hernández*. Médico Interno Residente Medicina Preventiva y Salud Pública en Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria – 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.

- *Cristina Valcárcel Nazco*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) – Estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Lidia García Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Manuel Posada de la Paz*. Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER) – Redacción de este informe.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) – Búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Análisis de resultados y redacción de este informe.

Revisores externos

- *Celia Pérez-Cerdá Silvestre* –Especialista en Bioquímica Clínica de la Comunidad de Madrid. Coordinadora del laboratorio de Bioquímica del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER).
- *David Epstein* – Economista de la Salud. Departamento de Economía Aplicada de la Universidad de Granada, Granada.

Referencias

1. Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergón; 2001.
2. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2011 Jan;104 Suppl:S19–25.
3. Campistol J, González MJ, Gutiérrez AP, Vilaseca MA. [Treatment and control of patients with phenylketonuria: results from the Collaborative Group of Spanish Follow-up Units]. *Med. Clin. (Barc).* 2012 Mar 3;138(5):185–91.
4. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm. Res. pædiatrics.* 2014 Jan;81(2):80–103.
5. 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
6. 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.
7. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España [Internet]. Bilbao: 2012. Disponible en: www.aecne.es
8. 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/idos/F8/FDO24646/PROGRAMAS_CRIBADO_NEONATAL_Documento_de_consenso.pdf
9. Pollitt RJ. Introducing new screens: why are we all doing different things? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007 Aug;30(4):423–9.
10. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments

- and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012 Jul;35(4):603–11.
11. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012 Jul;35(4):613–25.
 12. 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
 13. 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>
 14. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1968 Oct;65(4):281–393.
 15. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid928749>. 2012;
 16. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Oct;33(5):521–6.
 17. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2012 Nov;107(3):281–93.
 18. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1399–406.
 19. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn

- screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006 Feb;29(1):76–85.
20. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson C a, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin. Chem.* 2001 Nov;47(11):1945–55.
 21. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics.* 2006 May;117(5 Pt 2):S261–9.
 22. Merritt JL, Vedal S, Abdenur JE, Au SM, Barshop B a, Feuchtbaum L, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2014 Apr;111(4):484–92.
 23. Boneh a, Andresen BS, Gregersen N, Ibrahim M, Tzanakos N, Peters H, et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol. Genet. Metab.* 2006 Jun;88(2):166–70.
 24. Spiekerkoetter U, Sun B, Zytkovicz T, Wanders R, Strauss AW, Wendel U. MS/MS-based newborn and family screening detects asymptomatic patients with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Pediatr.* 2003 Sep;143(3):335–42.
 25. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en españa [Internet]. Barcelona: 2013. Disponible en: <http://aecne.es/datos.html>
 26. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1999 Feb;64(2):479–94.
 27. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009 Aug;32(4):498–505.
 28. Wilson C, Kerruish N, Wilcken B. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004–2009. *N. Z. Med. J.* 2012;125(1348):42–51.
 29. Kagawa R, Tsumura M, Hara K, Satoshi O, Tajima G, Sakura N, et al. False positive rates in newborn screening of MCAD and VLCAD deficiency scheduled on 5th day after birth. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36 Suppl 2(2):S188.

30. Spiekerkoetter U, Haussmann U, Mueller M, ter Veld F, Stehn M, Santer R, et al. Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the value of second-tier enzyme testing. *J. Pediatr.* 2010 Oct;157(4):668–73.
31. Kansas Department of Health and Environment. Screening algorithm for elevated C14:1 [Internet]. 2014 [Accedido 19-12-2014]. Disponible en: http://www.kdheks.gov/newborn_screening/info_professionals.htm
32. Liebig M, Schymik I, Mueller M, Wendel U, Mayatepek E, Ruiter J, et al. Neonatal screening for very long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency: enzymatic and molecular evaluation of neonates with elevated C14:1-carnitine levels. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):1065–9.
33. Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2009 Mar;96(3):85–90.
34. McGoey RR, Marble M. Positive newborn screen in a normal infant of a mother with asymptomatic very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Pediatr.* 2011 Jun;158(6):1031–2.
35. Sanjurjo P, García-Villoria J, Peña-Quintana L, Merinero B, Couce ML, Ribes A. PROTOCOLO DE LA AECOM. Deficiencias de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *Acta Pediátrica Española.* 2011;69(Supl.):20–33.
36. Solis JO, Singh RH. Management of Fatty Acid Oxidation Disorders. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002 Dec;102(12):1800–3.
37. Roe CR, Sweetman L, Roe DS, David F, Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J. Clin. Invest.* 2002 Jul 15;110(2):259–69.
38. Labarthe F. [New therapeutic approaches in mitochondrial fatty acid oxidation disorders]. *Arch. Pediatr.* 2008 Jun;15(5):608–10.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. Ovid Technologies Inc. Ovid SP website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/>
43. University of York. Centre for Reviews and Dissemination website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk>
44. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):e241–8.
45. Boles RG, Buck E a, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J. Pediatr*. 1998 Jun;132(6):924–33.
46. Dott M, Chace D, Fierro M, Kalas TA, Hannon WH, Williams J, et al. Metabolic disorders detectable by tandem mass spectrometry and unexpected early childhood mortality: a population-based study. *Am. J. Med. Genet. A*. 2006 Apr 15;140(8):837–42.
47. Chace DH, DiPerna JC, Mitchell BL, Sgroi B, Hofman LF, Naylor EW. Electrospray tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried postmortem blood specimens collected at autopsy from infants with unexplained cause of death. *Clin. Chem*. 2001 Jan;47(7):1166–82.
48. Hoffman JD, Steiner RD, Paradise L, Harding CO, Ding L, Strauss AW, et al. Rhabdomyolysis in the military: recognizing late-onset very long-chain acyl Co-A dehydrogenase deficiency. *Mil. Med*. 2006 Jul;171(7):657–8.
49. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. *Am. J. Epidemiol*. 1982 Nov;116(5):743–7.
50. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2010 Feb 23;
51. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J. Rare Dis*. 2011 Jan;6(1):44.
52. Rinaldo P, Yoon HR, Yu C, Raymond K, Tiozzo C, Giordano G. Sudden and unexpected neonatal death: a protocol for the postmortem diagnosis of fatty acid oxidation disorders. *Semin. Perinatol*. 1999 Apr;23(2):204–10.
53. Wilcox RL, Nelson CC, Stenzel P, Steiner RD. Postmortem screening for fatty acid oxidation disorders by analysis of Guthrie

- cards with tandem mass spectrometry in sudden unexpected death in infancy. *J. Pediatr.* 2002 Dec;141(6):833–6.
54. California Department of Health Services. Parent's guide to VLCADD [Internet]. 2005. Disponible en: http://www.cdph.ca.gov/programs/nbs/Documents/NBS-ParentGuideVLCADD_June05.pdf
 55. Gribben J, Van Wyk K, Walker R, Champion M, Mundy H, Rahman Y, et al. Management and outcomes of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) in a single centre in the United Kingdom. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36 Suppl 2(2):S103.
 56. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009 Aug;32(4):488–97.
 57. Ryder B, Knoll D, Olpin S, Kirk R, Carpenter K, Wilson C, et al. Clinical, molecular and biochemical characteristics of patients with elevated tetradecenoylcarnitine (C14:1) detected by newborn screening in New Zealand: Support for a common, likely benign mutation in the Pacific population. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014;37 Suppl 1(1):S53.
 58. Eyskens F, Jones I, Luyten K. Early diagnosis and treatment of the fatty acid oxidation disorder Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase deficiency in patients identified by newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014;37 Suppl 1(1):S108.
 59. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población española [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://www.ine.es>
 60. 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/>
 61. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Oct;33(5):555–61.
 62. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma: Organización Farmacéutica Colegial [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: www.portalfarma.com
 63. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. In: Pagon RA, Dam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJ, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): 2014.

64. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual. Life Outcomes*. 2008 Jan;6:84.
65. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter–Defibrillators. *N. Engl. J. Med.* 2005 Oct 6;353(14):1471–80.
66. Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. *J. Pediatr.* 2009 Jul;155(1):21–5, 25.e1–5.
67. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006.
68. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ.* 1999;8:269–74.
69. Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur. J. Pediatr.* 2004 Feb;163(2):76–80.
70. California Department of Health Services. *Parent’s guide to VLCADD*. 2005.
71. Leslie ND, Tinkle BT, Strauss AW, Shooner K, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Pagon RA, Dam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJ, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): 2011.
72. 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>
73. 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.
74. 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
75. Mauskopf J a, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–47.

76. Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):451-7.
77. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-Benefit Analysis of Universal Tandem Mass Spectrometry for Newborn Screening. *Pediatrics*. 2002 Oct 1;110(4):781-6.
78. Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health*. 2007;10(2):83-97.
79. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat. Med*. 2004 May 15;23(9):1351-75.
80. Ribes A, Baldellou A, Martínez-Pardo M, Pineda M, Riudor E. Deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos [Internet]. 2009. Disponible en: ae3com.eu/protocolos/protocolo3.pdf
81. Olpin S, Clark S, Scott C, Croft J, Manning N, Bonham J, et al. Diagnosing very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency (VLCADD). *J. Inherit. Metab. Dis*. 2013;35 Suppl 1(1):S15.
82. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2010 Oct;33(5):501-6.
83. Ficicioglu C, Coughlin CR, Bennett MJ, Yudkoff M. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry. *J. Pediatr*. 2010 Mar;156(3):492-4.
84. Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, Nada M, Zobot MT, Mathieu M, et al. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin. Chim. Acta*. 1998 Jan 12;269(1):43-62.
85. Baruteau J, Sachs P, Broué P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. *Complementary data. J. Inherit. Metab. Dis*. 2014 Jan;37(1):137-9.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Para tratar de identificar toda la información disponible sobre la VLCADD, se ejecutaron, a través de la plataforma OvidSP [42], estrategias de búsqueda en las bases de datos, Medline y PreMedline y, a través de Elsevier, en Embase. También se realizó una búsqueda en DARE, NHSEED, HTA, a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [43], con el objetivo de localizar estudios de costes y evaluaciones económicas que abordaran el cribado neonatal de la VLCADD.

Los resultados de la búsqueda se resumen en la Tabla 20. Dada la escasez de evidencia de buena calidad (como ensayos clínicos aleatorizados), se incluyeron series de casos. Sin embargo, tratando de minimizar posibles sesgos, se excluyeron estudios de un único caso o publicaciones con casos que ya aparecieran en otros estudios de mayor tamaño muestral para evitar duplicaciones. Se incluyeron todos los estudios que presentaban resultados sobre mortalidad y/o aparición de comorbilidades distinguiendo sin ambigüedades cómo había sido identificado el individuo (cribado o clínica). Se excluyeron aquellos estudios que presentaban datos de mortalidad anteriores a los años noventa, para aislar, en la medida de lo posible, la influencia de la evolución de la medicina y sus terapias en la reducción de la mortalidad.

Los estudios se seleccionaron realizando una primera criba por título y resumen en la que participaron 2 investigadores (I.C.R. y L.V.T.). Un tercer investigador (L.G.P.) decidió en caso de discrepancia sobre la inclusión de un artículo. Tras la lectura a texto completo se excluyeron 24 artículos adicionales.

Tabla 20. 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	13/10/2014	229
Embase	Elsevier	14/10/2014	227
NHS EED y HTA	OvidSP	13/10/2014	0
TOTAL			456

Tabla 20. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos sobre el cribado de la HSC

DUPLICADOS	124
TOTAL SIN DUPLICADOS	332
TOTAL TRAS CRIBA POR TÍTULO Y RESUMEN	42
TOTAL TRAS LECTURA DE TEXTO COMPLETO	18

Medline y PreMedline / OvidSP

1	*Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/	274
2	(VLCAD Deficiency or acyl-CoA dehydrogenase very long chain deficiency or VLCAD-very long-chain acyl-coenzyme or Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency or Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency or Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency).tw.	193
3	1 or 2	361
4	limit 3 to humans	259
5	limit 4 to (spanish or english or French)	244
6	remove duplicates from 5	229

Embase / Elsevier

#4	#1 OR #2 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	227
#3	#1 OR #2	367
#2	'vlcad deficiency' OR 'acyl-coa dehydrogenase very long chain deficiency' OR 'vlcad-very long-chain acyl-coenzyme' OR 'very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency' OR 'very long-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency' OR 'very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency':ab,ti	305
#1	'long chain acyl coenzyme a dehydrogenase'/mj	126

NHS EED y HTA / CRD

1	('vlcad deficiency' OR 'acyl-coa dehydrogenase very long chain deficiency' OR 'vlcad-very long-chain acyl-coenzyme' OR 'very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency' OR 'very long-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency' OR 'very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency'):TI	0
2	('long chain acyl coenzyme a dehydrogenase')	0

Anexo 2. Detalle de los meta-análisis realizados

Figura 17. "Forest plot" del logaritmo del riesgo relativo de detección clínica frente a detección con cribado neonatal

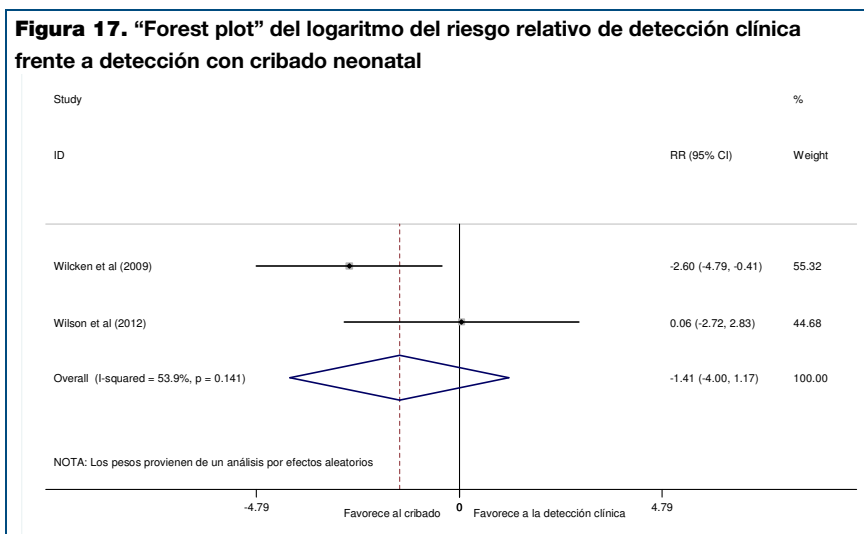
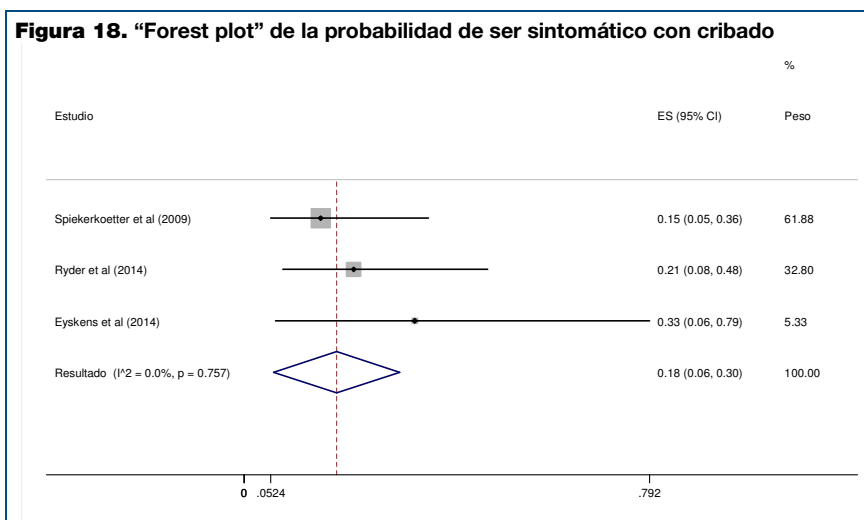


Figura 18. "Forest plot" de la probabilidad de ser sintomático con cribado



Anexo 3. Tablas de supervivencia

Tabla 21. Tablas de supervivencia

Edad	Población general	Población con VLCADD detectada mediante cribado y sintomática	Presentación clínica infantil temprana	Resto de presentaciones
1	0,99701739	0,93639849	0,87141556	0,93435775
2	0,99677627	0,91300081	0,82411199	0,91020932
3	0,99661485	0,90439328	0,80670997	0,90132561
4	0,99651263	0,90122674	0,80030813	0,89805747
5	0,99641706	0,90006184	0,79795302	0,89685519
6	0,99631335	0,8996333	0,79708663	0,8964129
7	0,99624862	0,89947565	0,7967679	0,89625019
8	0,99615612	0,89941765	0,79665065	0,89619033
9	0,99607692	0,89939631	0,79660751	0,89616831
10	0,99596757	0,89938846	0,79659164	0,89616021
11	0,99590828	0,89938558	0,79658581	0,89615723
12	0,99581788	0,89938451	0,79658366	0,89615613
13	0,99572858	0,89938412	0,79658287	0,89615573
14	0,99560711	0,89927441	0,79648569	0,8960464
15	0,99550731	0,89918426	0,79640585	0,89595658
16	0,99536306	0,89905397	0,79629045	0,89582675
17	0,99519688	0,89890387	0,79615751	0,89567719
18	0,9950085	0,89873372	0,7960068	0,89550765
19	0,99482365	0,89856675	0,79585892	0,89534129
20	0,99456862	0,8983364	0,7956549	0,89511176
21	0,99429827	0,8980922	0,79543861	0,89486844
22	0,99404006	0,89785898	0,79523205	0,89463605
23	0,99376508	0,89761061	0,79501207	0,89438858
24	0,99348762	0,89735999	0,7947901	0,89413886
25	0,99321727	0,8971158	0,79457382	0,89389554
26	0,99292162	0,89684875	0,7943373	0,89362946
27	0,99261199	0,89656908	0,79408959	0,89335079

Tabla 21. Tablas de supervivencia

Edad	Población general	Población con VLCADD detectada mediante cribado y sintomática	Presentación clínica infantil temprana	Resto de presentaciones
28	0,99228981	0,89627808	0,79383185	0,89306083
29	0,99202643	0,89604018	0,79362114	0,89282378
30	0,99166154	0,89571059	0,79332923	0,89249538
31	0,99129484	0,89537937	0,79303587	0,89216535
32	0,9908848	0,89500902	0,79270784	0,89179632
33	0,99046924	0,89463366	0,79237539	0,89142232
34	0,99004308	0,89424874	0,79203447	0,89103877
35	0,98957359	0,89382467	0,79165887	0,89061623
36	0,98907225	0,89337185	0,7912578	0,89016503
37	0,98852977	0,89288185	0,79082382	0,88967679
38	0,98789717	0,89231046	0,79031774	0,88910746
39	0,98723596	0,89171323	0,78978877	0,88851237
40	0,98648966	0,89103914	0,78919173	0,8878407
41	0,98563951	0,89027125	0,78851161	0,88707556
42	0,98473768	0,88945667	0,78779014	0,88626391
43	0,98374832	0,88856304	0,78699865	0,88537348
44	0,9825401	0,88747173	0,78603208	0,88428609
45	0,98114799	0,88621431	0,78491839	0,88303319
46	0,97966146	0,88487162	0,78372917	0,88169532
47	0,978051	0,88341698	0,7824408	0,8802459
48	0,97619726	0,8817426	0,78095781	0,87857753
49	0,97402911	0,87978424	0,77922329	0,8766262
50	0,97172927	0,87770693	0,77738341	0,87455634
51	0,96938897	0,87559307	0,77551118	0,87245008
52	0,96662224	0,87309404	0,77329779	0,86996001
53	0,96361959	0,87038192	0,77089567	0,86725763
54	0,96027706	0,86736281	0,76822165	0,86424935
55	0,95676437	0,86419	0,7654115	0,86108793
56	0,95304969	0,86083475	0,76243975	0,85774472

Tabla 21. Tablas de supervivencia

Edad	Población general	Población con VLCADD detectada mediante cribado y sintomática	Presentación clínica infantil temprana	Resto de presentaciones
57	0,94895025	0,85713196	0,7591602	0,85405523
58	0,94432362	0,85295299	0,7554589	0,84989126
59	0,93950091	0,84859691	0,75160073	0,84555082
60	0,93429316	0,84389305	0,74743452	0,84086384
61	0,92867562	0,83881905	0,7429405	0,83580806
62	0,92251152	0,83325138	0,73800922	0,83026037
63	0,91605051	0,82741552	0,73284041	0,82444546
64	0,90917892	0,82120881	0,72734314	0,81826103
65	0,90170266	0,81445594	0,72136213	0,8115324
66	0,8941336	0,80761924	0,71530688	0,80472024
67	0,88564521	0,79995217	0,70851617	0,79708069
68	0,87659119	0,7917742	0,70127295	0,78893207
69	0,8665818	0,78273329	0,69326544	0,77992362
70	0,8557212	0,77292354	0,68457696	0,77014908
71	0,84462703	0,76290282	0,67570162	0,76016433
72	0,83213051	0,75161543	0,66570441	0,74891746
73	0,81847953	0,73928529	0,65478363	0,73663158
74	0,80337568	0,72564286	0,64270055	0,72303811
75	0,78678361	0,7106562	0,62942689	0,70810525
76	0,76848934	0,69413204	0,61479147	0,69164041
77	0,74904341	0,67656765	0,59923473	0,67413907
78	0,72749502	0,65710423	0,58199601	0,65474552
79	0,70381595	0,6357163	0,56305276	0,63343436
80	0,67788672	0,61229593	0,54230938	0,61009805
81	0,64975026	0,58688188	0,51980021	0,58477523
82	0,61885652	0,55897736	0,49508522	0,55697087
83	0,58563397	0,52896935	0,46850718	0,52707058
84	0,54899412	0,49587469	0,4391953	0,49409471
85	0,51091157	0,46147692	0,40872926	0,45982042

Tabla 21. Tablas de supervivencia

Edad	Población general	Población con VLCADD detectada mediante cribado y sintomática	Presentación clínica infantil temprana	Resto de presentaciones
86	0,46993581	0,42446588	0,37594865	0,42294223
87	0,4280517	0,38663438	0,34244136	0,38524653
88	0,38452987	0,34732362	0,30762389	0,34607688
89	0,34042358	0,30748496	0,27233886	0,30638122
90	0,29653727	0,26784499	0,23722982	0,26688354
91	0,25409577	0,22951004	0,20327662	0,2286862
92	0,21330255	0,19266388	0,17064204	0,1919723
93	0,17525019	0,15829338	0,14020015	0,15772517
94	0,14254646	0,12875398	0,11403717	0,12829181
95	0,11246855	0,10158635	0,08997484	0,1012217
96	0,0862773	0,0779293	0,06902184	0,07764957
97	0,06534211	0,05901975	0,05227369	0,0588079
98	0,04830099	0,04362749	0,03864079	0,04347089
99	0,03503188	0,03164227	0,0280255	0,03152869
100	0,02505494	0,02263068	0,02004395	0,02254945

