

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

 GOBIERNO DE ESPAÑA

 MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tercer Sector y Responsabilidad Social y Medio Ambiente



**Gobierno
de Canarias**

Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



CASTILLA, I.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina / I. Castilla... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 97 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-15-045-8

1. Cribado neonatal 2. Deficiencia primaria de carnitina 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, Del Toro M, 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 primaria de carnitina. 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.

Por último, al Dr. Bernardo López Abel, del Servizo Galego de Saúde, por su ayuda para aclarar la progresión de las miocardiopatías en los niños afectados de esta enfermedad.

Índice

Siglas y Acrónimos	11
Resumen	13
Summary	15
I. Introducción	17
I.1. Deficiencia primaria de carnitina	20
I.1.1. Epidemiología	20
I.1.2. Espectro clínico	21
I.1.3. Cribado y diagnóstico	22
I.1.4. Tratamiento	22
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	31
III.4.1. Estimación de las probabilidades	32
III.4.2. Estimación de la supervivencia	35
III.4.3. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios	37
III.4.4. Estimación de la efectividad	43
III.5. Análisis de sensibilidad probabilístico	44
III.6. Otros análisis de sensibilidad	53
III.7. Análisis de impacto presupuestario	55
IV. Resultados	57
IV.1. Resultados del caso base	57

IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	58
IV.3. Resultados de otros análisis de sensibilidad	63
IV.4. Resultados si se emplean los AVAC como medida de efectividad	67
IV.5. Resultados del análisis de impacto presupuestario	67
V. Discusión	71
VI. Conclusiones	77
VII. Recomendaciones	79
Contribución de los autores y revisores externos	80
Referencias	83
Anexos	91
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	91
Anexo 2. Detalle de los metaanálisis realizados	92
Anexo 3. Tablas de supervivencia	94

Índice de tablas

Tabla 1. Probabilidades utilizadas en el modelo	34
Tabla 2. Reactivo y RRHH para el análisis de la muestra en el MS/MS	38
Tabla 3. Tiempo requerido por el DUE para la extracción de sangre y orina para el test confirmatorio.....	39
Tabla 4. Uso de recursos para el cribado y diagnóstico según condición del individuo	39
Tabla 5. Uso de fármacos y complementos dietéticos para el tratamiento de la DPC	41
Tabla 6. Frecuencia de las pruebas de seguimiento	41
Tabla 7. Costes unitarios.....	42
Tabla 8. Utilidades usadas en el modelo.....	44
Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico	48
Tabla 10. Valores para análisis de sensibilidad de una vía.....	53
Tabla 11. Resultados del caso base.....	57
Tabla 12. Coste y efectividad promedio para los niños afectados en el caso base.....	58
Tabla 13. Resultados del análisis probabilístico.....	59
Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía.....	64
Tabla 15. RCEI al variar al mismo tiempo la probabilidad de muerte súbita entre los no detectados y el RR de detección clínica frente a detección por cribado	66
Tabla 16. Resultados incluyendo pérdidas de productividad	66
Tabla 17. Resultados usando AVAC como medida de efectividad	67
Tabla 18. Impacto presupuestario del cribado neonatal de la DPC por neonato, para la población neonatal española y por Comunidad Autónoma	69
Tabla 19. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos sobre el cribado de la DPC	91
Tabla 20. Tablas de supervivencia	94

Índice de figuras

Figura 1. Esquema general del modelo	31
Figura 2. Probabilidades usadas en el modelo	35
Figura 3. Curvas de supervivencia para los diferentes tipos de detección y presentación de la DPC.....	36
Figura 4. Curvas de supervivencia para los diferentes tipos de detección y presentación de la DPC ajustadas exponencialmente	37
Figura 5. Costes promedio de tratamiento y seguimiento de individuos con DPC (descontados)	43
Figura 6. Costes de oportunidad promedio por pérdida de productividad con presentación metabólica	55
Figura 7. Plano coste-efectividad incremental	60
Figura 8. Curva de aceptabilidad coste-efectividad.....	60
Figura 9. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.704 neonatos.....	61
Figura 10. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental	62
Figura 11. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales	62
Figura 12. Valor esperado de la información perfecta por parámetros para una DAP de 30.000 €/AVG	63
Figura 13. Diagrama de tornado para el análisis de sensibilidad de 1 vía.....	65
Figura 14. Diagrama de superficie para el análisis de sensibilidad de dos vías	66
Figura 15. Impacto presupuestario a 5 años para toda España.....	68
Figura 16. “Forest plot” de la sensibilidad del cribado neonatal de la DPC.....	92
Figura 17. “Forest plot” de la especificidad del cribado neonatal de la DPC.....	93
Figura 18. “Forest plot” del riesgo relativo de detección clínica frente a detección con cribado neonatal	93

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
DPC	Deficiencia primaria de carnitina
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-CoA deshidrogenasa de cadena larga
MCADD	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa 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

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 primaria de carnitina. Varios son los aspectos que se deben considerar en la decisión de incorporar nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatales, entre los que se incluye el estudio de la eficiencia del programa, comparando los costes y los resultados en salud de la detección precoz de la enfermedad con la detección a través de la manifestación sintomatológica.

Objetivo

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

Metodología

Se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad que compara dos alternativas: implantar el cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina 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 deficiencias primarias de carnitina 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 deficiencia primaria de carnitina para un horizonte temporal de 5 años.

Resultados

Según los resultados de esta evaluación económica, el cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina es más costoso pero más efectivo en términos de años de vida ganados que la detección clínica. Si consideramos el número de nacimientos anual en España, de unos 450.000, el incremento en los costes si se implanta el cribado sería de 249.076 € (0,55 € por neonato), y el incremento en AVG es de 17,52 (0,00004 AVG por neonato), lo que resultaría en un coste incremental por AVG ganado de 14.217,56 €/AVG. El análisis de sensibilidad mostró que los resultados eran sensibles a la probabilidad de muerte súbita infantil entre los casos no detectados de la enfermedad. No obstante, el análisis de sensibilidad probabilístico estimó una probabilidad del 73,9% 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 49.153 € el primer año, elevándose hasta 72.459 € a los cinco años.

Conclusiones

La implantación del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina 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 73,9%.

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 primary carnitine deficiency. Newborn screening programmes have to meet a series of requirements, including providing evidence on the cost-effectiveness of the programme, by comparing the costs and health outcomes of early detection to those related to the clinical diagnosis.

Objectives

To evaluate the cost-effectiveness of incorporating primary carnitine deficiency 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 primary carnitine deficiency to the diseases screened in the national screening programme, and to diagnose this condition by clinical diagnosis. The model takes into account to the life expectancy of the newborns, capturing the impact on the long term of the early detection. The perspective of the analysis was that of the National Health Service in Spain, expressing the costs in 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 primary carnitine deficiency 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 249,076 € (0.55 € per newborn), and the incremental LYs are 17.52 (0.00004 per newborn), giving an incremental cost effectiveness ratio of 14,217.56 €/LY. The results were found to be sensitive to the probability of sudden infant death among those cases that remain undetected. However, the probabilistic sensitivity analysis estimated that newborn screening for primary carnitine deficiency is cost-effective with a probability of 73.9% and for a willingness to pay of 30,000 €/LY. The budget impact for the Spanish newborn children was 49,153 € first year and 72,459 € fifth year.

Conclusions

The introduction of neonatal screening for primary carnitine deficiency is cost effective for a willingness to pay 30,000 €/LY, and the probability of being cost-effective is around 73.9%.

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 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 primaria de carnitina (DPC):

- 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 primaria de carnitina

La DPC es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta por un déficit de carnitina, una amina encargada de transportar los ácidos grasos de cadena larga desde el citoplasma a la mitocondria [16]. La carnitina libre hace de transportador, a través de la membrana y hacia el interior de la mitocondria, donde tiene lugar la beta oxidación de los ácidos grasos en forma de diferentes acilésteres de carnitina. Las alteraciones en las diferentes etapas de este metabolismo producen una acumulación de tioésteres de coenzima A (CoA) y un incremento paralelo de acilcarnitinas [17]. Debido a la interrupción de la β -oxidación, se produce una falta de producto final (acetil-CoA), necesario para la formación de cuerpos cetónicos y para activar la gluconeogénesis y la ureagénesis. En consecuencia, en los periodos de ayuno no se obtiene una respuesta energética adecuada, produciéndose hipoglucemia, hiperamonemia y, en algunos casos, hiperlactacidemia [18]. Además, las grasas liberadas del tejido adiposo se acumulan en el hígado, el músculo esquelético y el corazón, lo que resulta en esteatosis hepática, miopatía y miocardiopatía [17].

La DPC está causada por mutaciones en el gen *SLC22A5* (*solute carrier family 22 member 5*), localizado en el cromosoma 5q31 [19]. La mayoría son mutaciones sin sentido (*nonsense*) y producen ausencia de actividad transportadora de carnitina. En otras ocasiones, se trata de mutaciones con sentido alterado (*missense*), que mantienen una actividad transportadora de carnitina residual.

I.1.1. Epidemiología

La prevalencia al nacimiento de la DPC depende en gran medida de la etnia. Así, se observa un rango que puede ir de 1:40.000 en Japón a 1:120.000 en Australia. La frecuencia en EEUU y en Europa no ha sido establecida, aunque se ha estimado una incidencia en aproximadamente 1 por 20.000-70.000 individuos basándose en las bases de datos de cribado neonatal de varios estados, como Missouri, Texas y California. Debido a que algunos individuos con DPC pueden permanecer asintomáticos durante toda la vida, la prevalencia en la población general podría ser mucho mayor de lo inicialmente estimado [20].

En España, los datos de prevalencia al nacimiento de que se dispone están basados en el registro de la AECNE, que ha ido recopilando el total de casos detectados en las CC. AA. donde existe un programa de cribado neonatal que incluye esta enfermedad (Andalucía, Aragón, Galicia, Madrid, Murcia y La Rioja). De acuerdo a dichos datos, la prevalencia al nacimiento estaría en torno a los 1:79.500 [21].

I.1.2. Espectro clínico

LA DPC presenta un espectro clínico heterogéneo donde se pueden distinguir dos presentaciones clínicas principales:

- Descompensación metabólica en la primera infancia. Se presenta típicamente entre los tres meses y los dos años con episodios de hipoglucemia hipocetósica, rechazo del alimento, encefalopatía con irritabilidad y letargia, hepatomegalia con elevación de transaminasas e hiperamonemia. El detonador de estas descompensaciones puede ser el ayuno o enfermedades comunes intercurrentes, como infecciones del tracto respiratorio superior o gastroenteritis. Si los niños afectados no son tratados precozmente, pueden entrar en coma y morir [16,22].
- Miopatía infantil que afecta al corazón y al músculo esquelético. Se inicia entre los dos y los cuatro años e incluye una miocardiopatía dilatada, hipotonía, debilidad muscular y elevación de creatina quinasa (CK). Esta presentación puede llegar a ser fatal si no se trata, ya que la muerte por insuficiencia cardíaca puede ocurrir antes de establecer el diagnóstico. Esta presentación puede darse también en niños de más edad de forma más larvada [16,22].

Una y otra presentación se distribuyen aproximadamente al 50% [16]. Existen, además, otras presentaciones menos frecuentes que pueden llevar a la detección de la enfermedad. Por ejemplo, algunos casos de niños detectados por cribado neonatal son secundarios a una deficiencia materna asintomática o que puede haber presentado fatigabilidad derivada de una miocardiopatía leve [23–26]. Otros casos se presentan con manifestaciones atípicas como anemia [27], debilidad muscular proximal y retraso en el desarrollo [28], dificultad respiratoria [29], y arritmias con anormalidades en el electrocardiograma [23,25]. Los portadores heterocigotos, por su parte, son normalmente asintomáticos [30].

I.1.3. Cribado y diagnóstico

Las formas con presentación metabólica y miopática se pueden beneficiar de una detección temprana. La prueba de cribado neonatal para la DPC consiste en la determinación de concentraciones reducidas de carnitina libre (C0) en sangre total en papel de filtro mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) [31].

Para realizar el diagnóstico confirmatorio, se analizan los niveles de carnitina en plasma y ácidos orgánicos en orina. Estas pruebas se complementan con un análisis genético molecular, que permite obtener una información más detallada en cerca del 70% de los casos [20]. En los casos en los que el estudio genético es negativo, se debe realizar un análisis del transporte de carnitina en fibroblastos, obtenidos por medio de una biopsia de piel [16,20].

Cuando el diagnóstico se sospecha ante la presentación clínica de la enfermedad, debe descartarse la presencia de otros ECM, incluyendo acidemias orgánicas y otros defectos de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos [32].

Otros factores que podrían llevar a la detección de niveles disminuidos de carnitina libre en plasma podrían ser la terapia farmacológica (por ejemplo, ciclosporina, pivampicilina o anticonvulsantes como ácido valproico), la desnutrición, la hemodiálisis, la disfunción renal tubular (como el síndrome de Fanconi renal), o la prematuridad [32].

I.1.4. Tratamiento

Para tratar la DPC no es necesario el uso de medicamentos huérfanos ni una dieta especial. Es suficiente con proporcionar al niño afectado un suplemento oral de L-carnitina. Normalmente, se emplea una dosis alta, en torno a 50-400 mg/kg/día, dividida en tres tomas diarias. La correcta dosificación de carnitina se determina mediante frecuentes medidas de la concentración de carnitina en plasma [20].

Los individuos responden bien si se inicia la suplementación con L-carnitina oral antes de que ocurra daño orgánico irreversible. Las descompensaciones metabólicas y la función del músculo esquelético y cardíaco mejoran con la administración de suplementos de L-carnitina y la prevención de la hipoglucemia, evitando el ayuno y manteniendo una alimentación frecuente [20].

En el caso de individuos con miocardiopatía, la instauración de la suplementación con L-carnitina permite la retirada progresiva del

tratamiento específico de la insuficiencia cardíaca. Aunque, en general, se observa que la función cardíaca se mantiene normal a largo plazo, dicha suplementación debe ser mantenida de por vida para evitar recaídas [20]. El hecho de disponer de un tratamiento efectivo a largo plazo es poco habitual dentro de las miocardiopatías, y hace que su mortalidad sea más baja y, posiblemente, limitada a la fase aguda con fallo cardíaco severo, casos de muerte súbita arrítmica relacionados con el abandono del tratamiento, o adultos no diagnosticados.

La L-carnitina tiene pocos efectos secundarios conocidos. En dosis altas, puede causar un aumento de la motilidad gastrointestinal, diarrea, y malestar intestinal. También puede ser metabolizada por las bacterias intestinales para producir trimetilamina, que tiene olor a pescado. El olor se evita con metronidazol oral a una dosis de 10 mg/kg/día durante 7-10 días y/o la disminución de la dosis de carnitina [16].

Aunque el tratamiento con carnitina se ha mostrado efectivo, su interrupción puede provocar la reaparición de la sintomatología clínica [16,22,33].

No se han publicado suficientes estudios con seguimientos a largo plazo como para determinar si los adultos asintomáticos tienen riesgos potenciales para la salud. Por la historia de otros defectos de la beta oxidación mitocondrial, como la MCADD, se sabe que pueden permanecer asintomáticos hasta que se produce la muerte súbita u otra presentación aguda durante situaciones de estrés [34,35]. En consecuencia, parece que lo más prudente sería tratar a los individuos asintomáticos con L-carnitina, de manera que se prevenga la posibilidad de descompensación durante enfermedades intercurrentes o estrés.

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 primaria de carnitina. 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 DPC 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 [36]. 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 toma la forma de un árbol de decisión con dos ramas principales donde comparamos las siguientes estrategias: 1) cribado neonatal de la DPC frente a 2) la estrategia de no cribar y detectar clínicamente por aparición de síntomas. El modelo representa un horizonte temporal que contempla la esperanza de vida de los individuos.

La medida de coste-efectividad utilizada para la presentación de los resultados es la razón de coste-efectividad incremental (RCEI). Este ratio se define como la diferencia de los costes medios de cada alternativa dividida por la diferencia de la efectividad media de cada alternativa (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 ganado, en este trabajo se consideró la recomendación general de emplear 30.000 € por año de vida ganado [37]. 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. [38] 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 ganado.

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, como la aciduria glutárica, que podrían detectarse indirectamente por niveles bajos de carnitina en el cribado.

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 DPC, se ejecutaron, a través de la plataforma OvidSP [39], 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) [40], con el objetivo de localizar estudios de costes y evaluaciones económicas que abordaran el cribado neonatal de la DPC. 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 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.

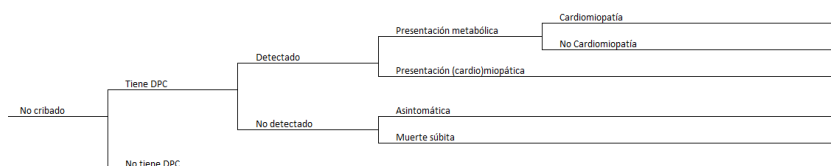
Puesto que la intervención evaluada (el cribado neonatal) afecta a todos los niños recién nacidos en España, el árbol incluye tanto aquellos recién nacidos que tienen DPC como los que no tienen esta enfermedad. Estos últimos no tienen asociado ningún coste adicional en ausencia de cribado, y se asume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

En ausencia de cribado, los neonatos con DPC pueden ser detectados tras la aparición de manifestaciones clínicas, ya sea una presentación metabólica o (cardio) miopática. En el caso de la presentación metabólica, no se descarta que se manifieste conjuntamente con una miocardiopatía. Existen indicios publicados de que un número considerable de casos no son detectados [41,42], ya sea por fallecer antes de ser diagnosticados [43], o por presentar un fenotipo más leve que pueda permanecer asintomático, como es el caso de muchas madres detectadas tras un positivo en el cribado neonatal de uno de sus hijos [23–26].

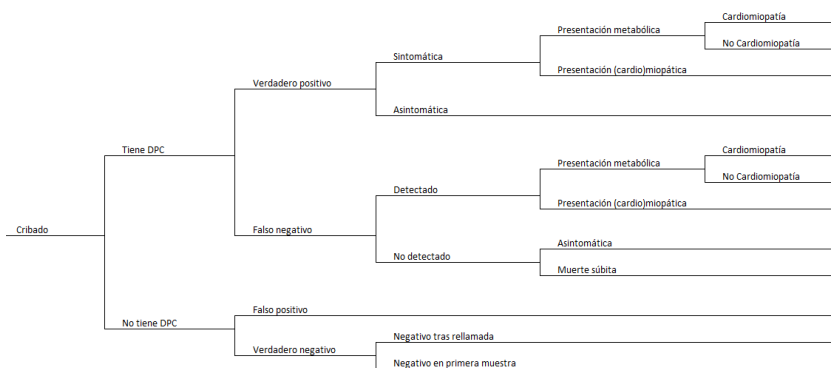
La prueba de cribado, para la que se ha asumido una cobertura del 100% de los neonatos, puede tener un resultado positivo o negativo. En caso de positividad del resultado de cribado, se repite el análisis sobre la misma muestra en el MS/MS. En caso de volver a ser positivo, se notifica al pediatra, que contactará con la familia del neonato para obtener una segunda muestra de sangre del paciente y realizar una valoración inicial del caso. Si la segunda muestra de sangre resulta ser positiva tras un nuevo análisis por duplicado en el MS/MS, se remite el caso al centro de seguimiento o referencia para realizar las pruebas diagnósticas confirmatorias. El resultado de estas pruebas puede confirmar que el neonato padece la enfermedad cribada (verdadero positivo), lo que implicaría el paso a la planificación de su seguimiento terapéutico. En el caso en que la prueba confirmatoria sea negativa (falso positivo), se habrá descartado que el neonato padezca la enfermedad, por lo que podrá desarrollar una vida normal. Aunque la mayoría de resultados negativos del cribado corresponden a neonatos que no padecen la enfermedad (verdadero negativo), es posible la aparición de falsos negativos. Estos pacientes falsos negativos son tratados, a efectos del curso de la enfermedad, de idéntica manera que los pacientes no cribados.

Figura 1. Esquema general del modelo

a) No cribado



b) 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 DPC.

III.4. Estimación de los parámetros

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

III.4.1. Estimación de las probabilidades

La estimación de las probabilidades para este modelo se ha realizado fundamentalmente a partir de la literatura especializada. Debido a la escasez de estimaciones de calidad, se 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. Los “forest plot” de los metaanálisis realizados se muestran en el Anexo 2.

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 [44].

En España, el mayor registro de casos detectados de estas enfermedades es el que recoge la Asociación Española de Cribado Neonatal [7], donde figura que se han detectado 13 casos de DPC entre 1.033.587 neonatos entre 2001 y 2012, lo que supone una prevalencia al nacimiento de 1:79.507.

La proporción de verdaderos positivos y falsos negativos se derivó de la sensibilidad y especificidad observada en diferentes estudios internacionales tras el análisis de la segunda prueba de cribado [45–53]. Se realizó un metaanálisis de sensibilidad y especificidad por separado empleando la transformación de Freeman-Tukey [54] para poder incorporar los estudios con 0 eventos o con probabilidad igual a 1.

La proporción de rellamadas tras la primera muestra se obtuvo de los resultados publicados por Lee et al. [25].

Dos estudios que comparaban la prevalencia al nacimiento de la DPC entre regiones con/sin cribado de Australia [41] y Alemania [42] concluyeron que se detectaban más casos del defecto del transportador de la carnitina en aquellas regiones donde se disponía de un programa de cribado neonatal. Mediante metaanálisis de efectos fijos de estos dos estudios, se estimó un riesgo relativo de detección a partir de la aparición de signos o síntomas clínicos frente a detección con cribado. Con este riesgo relativo se calculó la probabilidad de detección clínica a partir de la prevalencia al nacimiento y la sensibilidad del cribado neonatal.

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 Boles et al. [43], que realizó un análisis post mórtem de 418 casos de muerte súbita infantil en Maryland, correspondientes al periodo 1985-1993. Boles et al. identificaron 4 casos que podían corresponder con DPC no identificadas. Para calcular qué porcentaje con respecto al total de neonatos supondría esta proporción, se trató de localizar las estadísticas vitales para el estado de Maryland para el mismo periodo de tiempo. Como esto no fue posible, se empleó la mejor aproximación disponible, basada en las estadísticas publicadas el año 1995 [55], que incluían algunos datos detallados para ese año e información retrospectiva para algunas variables. De esas estadísticas se obtuvo la proporción de muertes súbitas con respecto al total de muertes de niños menores de 1 año en el año 1995, y la proporción de muertes neonatales y postneonatales para el periodo 1986-1993. Combinando estos tres datos, se obtuvo una estimación para la incidencia de muertes súbitas debidas posiblemente a la DPC entre la población de neonatos de Maryland. La Ecuación 2 describe cómo se realizó este cálculo.

$$\begin{aligned}
 & \text{Probabilidad (muerte súbita entre los niños con DPC)} = \\
 & = \frac{\text{Casos de mortalidad infantil Maryland 1986 – 1993}}{\text{Total de nacimientos Maryland 1986 – 1993}} * \\
 & * \frac{\text{Casos de muerte súbita Maryland 1995}}{\text{Casos de mortalidad infantil Maryland 1995}} * \\
 & * \frac{\text{Casos DPC Maryland 1985 – 1993}}{\text{Casos de muerte súbita Maryland 1985 – 1993}}
 \end{aligned} \tag{2}$$

La incidencia obtenida con este cálculo fue de 0,0000124, es decir, aproximadamente, 1:80.000. Puesto que no disponíamos de datos sobre la prevalencia al nacimiento observada en Maryland 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 DPC observadas en regiones de EE. UU. con programa de cribado para esta enfermedad, que variaban entre 1:22.000 (Missouri) y 1:70.000 (Texas y California) [32]. Estos valores se usaron como límites superior e inferior de la prevalencia al nacimiento esperada en Missouri en el análisis de sensibilidad probabilístico. Para el caso base, se tomó el punto medio como referencia (aprox. 1:33.500). El cálculo de la probabilidad de muerte súbita teniendo

en cuenta que se trataba de un caso no detectado de DPC se realizó mediante la expresión descrita en la Ecuación 3.

$$\begin{aligned} & \text{Probabilidad} \left(\begin{array}{l} \text{muerte súbita entre los niños} \\ \text{con DPC no detectados por clínica} \end{array} \right) = \\ &= \frac{\text{Probabilidad (muerte súbita entre los niños con DPC)}}{\text{Prevalencia nacimiento de DPC estimada EE.UU.}} * \\ & * \frac{\text{Probabilidad de no detección clínica}}{1 - \text{Probabilidad de no detección clínica}} \end{aligned} \tag{3}$$

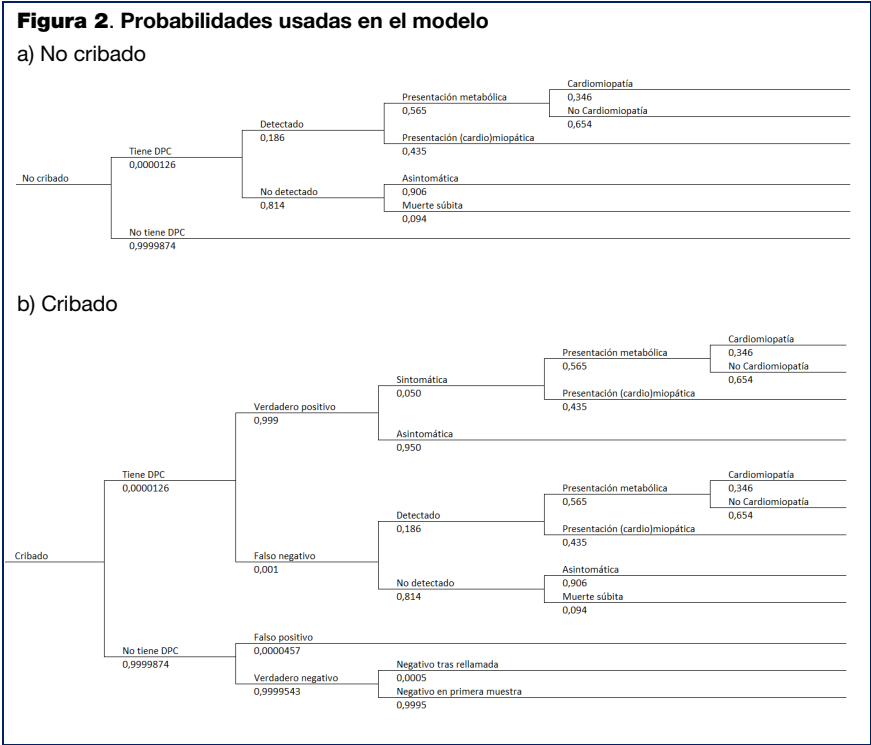
Las probabilidades de tener una presentación sintomática de un tipo u otro fueron extraídas de Angelini et al. [56]. Se tuvo en cuenta, además, la posibilidad de que la presentación metabólica viniera acompañada de miocardiopatía.

Para representar la posibilidad de que el resultado del cribado llegue más tarde que el debut sintomático o una falta de efectividad del tratamiento por falta de adherencia u otros motivos, se ha asumido que un pequeño porcentaje (5%) de casos detectados por cribado presentarán algún grado de sintomatología. Para estos casos, se supuso la misma distribución de presentaciones que en la detección clínica, aunque se les aplicó la misma esperanza de vida que al resto de individuos afectos detectados por cribado.

Tabla 1. Probabilidades utilizadas en el modelo		
Probabilidad	Valor	Fuente
Parámetros del cribado/epidemiológicos		
Prevalencia al nacimiento	1:79.507	[7]
Especificidad del cribado	99,995%	[45–48,52,53]
Sensibilidad del cribado	99,896%	[45,46,48,50–52]
Probabilidad de rellamada (entre verdaderos negativos)	0,05%	[25]
Parámetros historia de la enfermedad		
Probabilidad de ser detectado por manifestaciones clínicas	18,5%	[41,42]
Probabilidad de muerte súbita entre los casos no detectados por clínica	9,4%	[32,43,55]
Probabilidad de presentación clínica metabólica (frente a miopática)	56,5%	[56]
Probabilidad de miocardiopatía tras presentación metabólica	34,6%	[56]
Probabilidad de ser sintomático con cribado	5%	Supuesto

Tabla 1. Probabilidades utilizadas en el modelo		
Probabilidad	Valor	Fuente
Probabilidad de requerir análisis de transporte de carnitina en fibroblastos para el diagnóstico	30%	[20]

La Figura 2 muestra gráficamente los valores de probabilidad usados en el modelo.



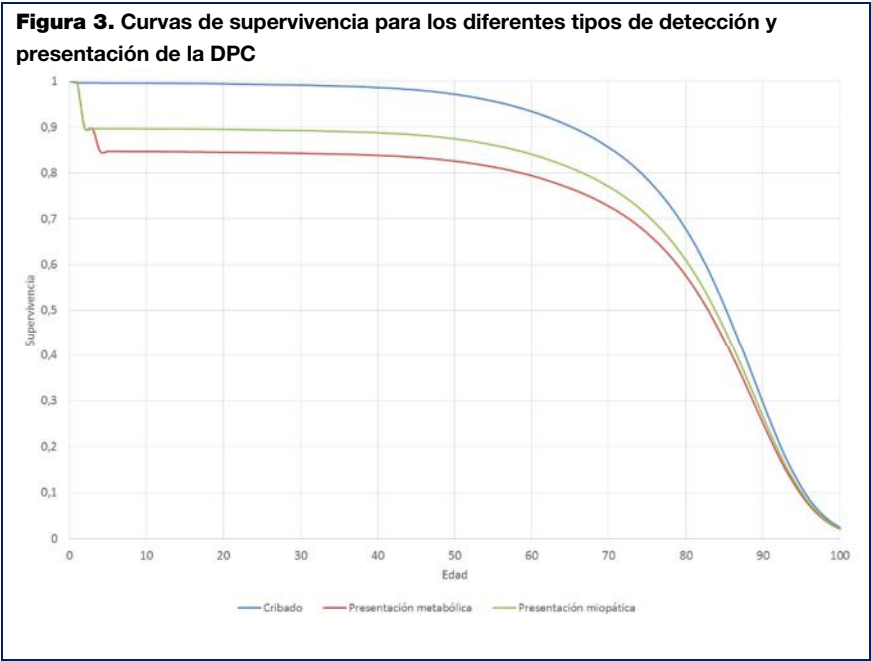
III.4.2. Estimación de la supervivencia

La estimación anual del uso de recursos y la efectividad de la intervención para toda la vida de todos 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 afectos de DPC, tomando todos los fallecimientos producidos en el periodo neonatal y la

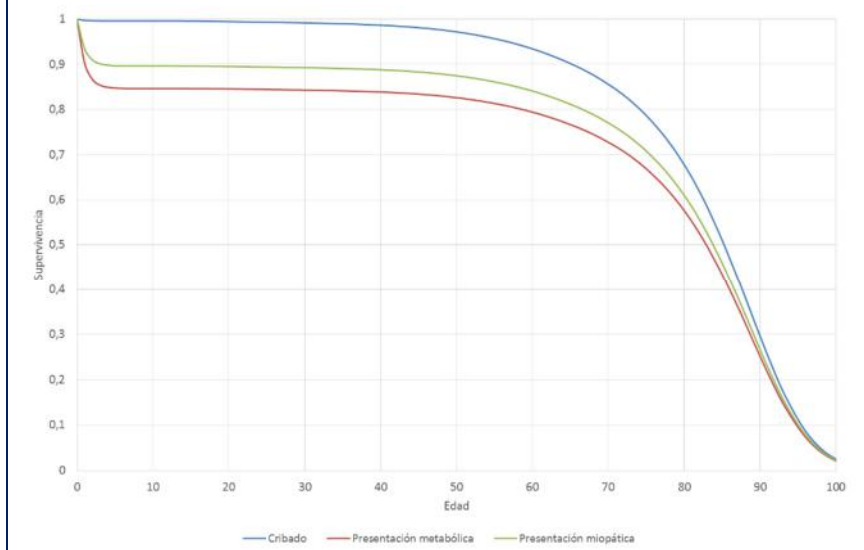
infancia (hasta los 12 años) [19,25,57]. Se excluyeron aquellos estudios que presentaban datos de mortalidad anteriores a los años noventa, para reducir, en la medida de lo posible, la influencia de la evolución de la medicina y sus terapias en la reducción de la mortalidad.

Las probabilidades de mortalidad así obtenidas se emplearon para construir curvas de supervivencia, aplicando también la mortalidad de la población general [58], tal como se ve en la Figura 3.



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 los 12 años, calculando una probabilidad de mortalidad anual y asumiendo un comportamiento exponencial durante ese periodo. El resultado de este ajuste para la DPC se muestra en la Figura 4. La probabilidad de supervivencia para cada edad se muestra en la Tabla 20 en el Anexo 3.

Figura 4. Curvas de supervivencia para los diferentes tipos de detección y presentación de la DPC 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 sobre coste 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 de expertos en CC. AA. donde se analizan alrededor de un total de 350 muestras diarias, estimamos entre 30 y 50 minutos diarios adicionales (40 minutos de media) el tiempo que dedica un TSE al estudio de los resultados del MS/MS si se incorpora la determinación de C0. 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 DPC se estima en $(40 \text{ minutos}/350 \text{ muestras}) \cdot 0,41 \text{ €} = 0,047 \text{ €}$.

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 ¹	2,4 minutos / 0,61 €
Tiempo TSE	40 minutos diarios	0,114 minutos / 0,05 €
Total		5,52 €
¹ 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 DPC 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.

Tabla 4. Uso de recursos para el cribado y diagnóstico según condición del individuo		
Condición	Uso de recursos	Coste
Detección clínica		
Afectado de DPC	- Muestra de sangre y orina - Carnitina en plasma - Perfil de ácidos orgánicos en orina - Estudio genético - Análisis del transporte de carnitina en fibroblastos (en caso necesario)	1.795,76 €
Sano	-	0 €
Detección por cribado neonatal		
Afectado de DPC verdadero positivo	- Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra - Reanálisis sobre misma muestra¹ - Nueva muestra de sangre seca - Análisis por duplicado sobre muestra nueva¹ - Muestra de sangre y orina - Carnitina en plasma - Perfil de ácidos orgánicos en orina - Estudio genético - Análisis del transporte de carnitina en fibroblastos (en caso necesario)	1.812,36 €

Tabla 4. Uso de recursos para el cribado y diagnóstico según condición del individuo		
Condición	Uso de recursos	Coste
Afectado de DPC falso negativo	• Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra • Muestra de sangre y orina • Carnitina en plasma • Perfil de ácidos orgánicos en orina • Estudio genético • Análisis del transporte de carnitina en fibroblastos (en caso necesario)	1.795,81 €
Sano falso positivo	• Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra • Reanálisis sobre misma muestra¹ • Nueva muestra de sangre seca • Análisis por duplicado sobre muestra nueva¹ • Muestra de sangre y orina • Carnitina en plasma • Perfil de ácidos orgánicos en orina	663,86 €
Sano que requirió rellamada	• Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra • Reanálisis sobre misma muestra¹ • Nueva muestra de sangre seca • Análisis por duplicado sobre muestra nueva¹	26,35 €
Sano (sin rellamada)	• Tiempo extra de TSE para analizar resultados de primera muestra	0,05 €
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		
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 [59], incluyendo todas las hospitalizaciones entre los años 2010 y 2012 de los niños menores de 1 año con código CIE-9 277.81. Se usaron los datos de número de casos y coste para estimar un coste promedio por hospitalización de 2.972,46 €.

En el caso de presentación con miocardiopatía, se consultó el Portal Estadístico del SNS para el código CIE-9 425.4 (“otras miocardiopatías primarias”) en niños menores de 5 años entre los años 2010 y 2012. El coste promedio por hospitalización fue de 7.945,60 €.

El tratamiento principal de la DCP es la carnitina, que se dosifica tal como se describe en la Tabla 5.

Tabla 5. Uso de fármacos y complementos dietéticos para el tratamiento de la DPC			
Concepto	Coste/mg	Dosis diaria	Edades
Carnicor (carnitina)	0,00052 €	50-400 mg/kg	Hasta 18 años
		4 g	Adultos
Fuentes: Los costes son de Portalfarma [60]. La dosis de [20] y UpToDate (http://www.uptodate.com/contents/causes-of-metabolic-myopathies).			

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. Aunque en ocasiones se realizan otras pruebas a estos pacientes, especialmente en el caso de aquellos que han tenido una presentación con cardiomiopatía, nos hemos limitado a incluir las más habituales.

Tabla 6. Frecuencia de las pruebas de seguimiento		
Concepto	Uso promedio anual	Edades
Consulta de Pediatría (o especialista en endocrinología en adultos) + Carnitina en plasma	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
Consulta cardiología ¹	Anual	Hasta los 18 años
	Bianual	A partir de los 18 años
¹ Sólo los casos con miocardiopatía		
Fuentes: [32] y expertos clínicos		

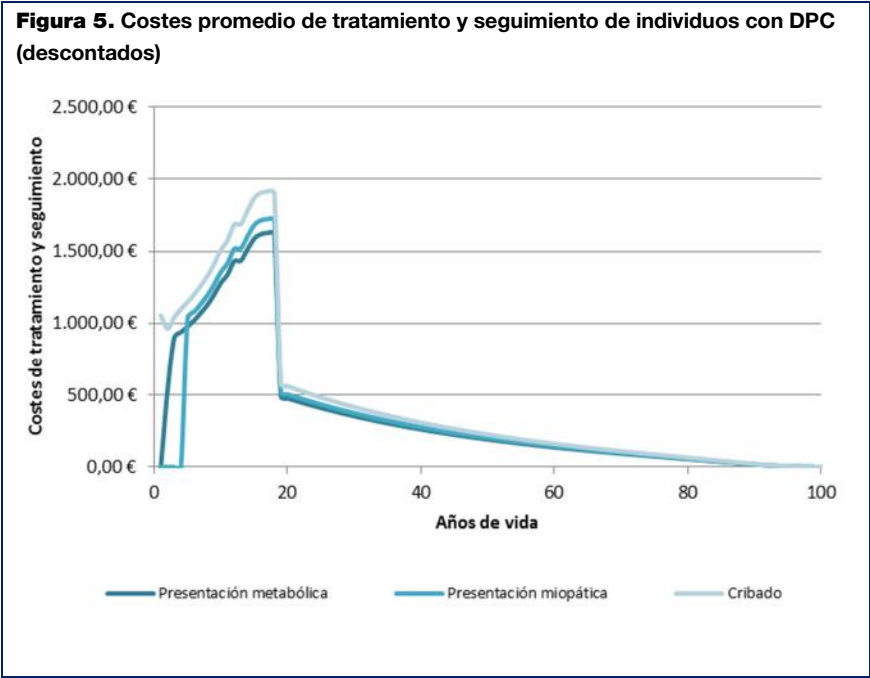
En el caso de los individuos detectados clínicamente, se asumió que el tratamiento y seguimiento de la enfermedad empezaría al diagnosticarse la enfermedad, es decir, entre los 3 meses y 2 años y medio para las presentaciones metabólicas; y entre 1 y 7 años en las presentaciones miopáticas.

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	1.000,00 €	CEDEM
Perfil bioquímico	80,17 €	TARIFAS: Baleares; Canarias; Castilla y León; Cataluña; Extremadura; La Rioja; Murcia; Navarra; País Vasco
Carnitina en plasma	231,00 €	CEDEM
Ácidos orgánicos en orina	263,00 €	Programa de cribado País Vasco y Programa de Cribado de Valencia
Ecocardiograma	139,45 €	TARIFAS: Andalucía; Asturias; Baleares; Canarias; Cantabria; Castilla La Mancha; Castilla y León; Extremadura; Galicia; La Rioja; Murcia; Navarra; País Vasco; Valencia
Electrocardiograma	38,48 €	TARIFAS: Andalucía; Baleares; Canarias; Castilla y León; Cataluña; Extremadura; Galicia; Navarra; País Vasco; Valencia
Análisis del transporte de carnitina en fibroblastos	495,00 €	CEDEM
Consulta especialista sucesiva	83,00 €	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;
Fuentes: HUC: Hospital Universitario de Canarias; CEDEM: Tarifas del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares		

La Figura 5 muestra cómo se distribuyen los costes de seguimiento y tratamiento en promedio para los individuos afectados de DPC 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, sobre todo, la disminución teórica en la dosis de carnitina.



III.4.4. Estimación de la efectividad

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 estimaciones sobre la calidad de vida de los diferentes estados de salud por los que podía pasar un niño (o un adulto) afecto de DPC. En consecuencia, se buscaron estudios sobre estados de salud lo más similares posible a los que se quería representar. Puesto que la mayoría

de complicaciones se revierten al iniciar el tratamiento con carnitina, sólo se trató de identificar valores de utilidad para representar la miopatía y la fatiga crónica.

Asumiendo 1 como el valor de utilidad para el estado de salud perfecta, a todos los niños con presentación miopática se les aplicó la utilidad de miopatía asociada al uso de estatinas del estudio de coste-utilidad de Pignone et al. [61]. Al resto de casos con la enfermedad (incluidos los casos asintomáticos no detectados) se les aplicó una pequeña desutilidad correspondiente a fatiga crónica, extraída del estudio de Nafees et al. [62]. En el caso de los pacientes detectados por cribado que permanecen asintomáticos, se supuso que tendrían una salud perfecta. La Tabla 8 muestra estos valores.

Tabla 8. Utilidades usadas en el modelo		
Concepto	Valor	Fuente
Salud perfecta	1	-
Miopatía	0,97	[61]
Fatiga crónica	0,92654	[62]

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 [63]. 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 recopilaban estas muertes precoces de los estudios, entre 9 y 15 años.

El logaritmo del riesgo relativo de detección clínica frente a detección con cribado se modeló con una distribución normal. La especificidad y la sensibilidad, transformadas mediante el método de Freeman-Tukey [54], se modelaron con una distribución normal. Posteriormente, se aplicó una transformación inversa para obtener los valores definitivos de estos parámetros.

Se realizaron 1000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad del cribado y el no cribado, respectivamente. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad.

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 DPC sea coste-efectivo 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) [64]. 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 450.704 neonatos anuales, correspondiente al número de nacimientos de 2012 de acuerdo al INE.

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 [63], modelando como variable dependiente los resultados del modelo, tanto de costes como de efectividad. 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				
Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Prevalencia al nacimiento	0,0000126	0,0000035	Beta	[7]
Especificidad del cribado	3.1248905	0.0060726	Normal ¹	[45–49]
Sensibilidad del cribado	2.4892364	0.2236068	Normal ¹	[45,46,50,51]
Probabilidad de rellamada (entre verdaderos negativos)	0,0004848	0,0000490	Beta	[25]
Riesgo relativo de ser detectado por manifestaciones clínicas frente a ser detectado por cribado neonatal	-1,683	0,797	Normal ²	[41,42]
Mortalidad neonatal y postneonatal por todas las causas en Maryland 1986 – 1993	0,0103303	0,0001296	Beta	[55]
Muerte súbita en menores de 1 año en Maryland 1995	0,1251981	0,0131642	Beta	[55]
Casos de DPC entre las muertes súbitas en Maryland 1985 – 1993	0,0095694	0,0047561	Beta	[43]
Probabilidad de presentación clínica metabólica (frente a miopática)	0,5652174	0,0723094	Beta	[56]
Probabilidad de miocardiopatía tras presentación metabólica	0,3461538	0,0915568	Beta	[56]
Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Prevalencia al nacimiento en EE. UU.	0,0000143	0,0000455	Uniforme	[32]
Probabilidad de ser sintomático con cribado	0	0,1	Uniforme	Supuesto
Probabilidad de requerir análisis de transporte de carnitina en fibroblastos	0,2	0,4	Uniforme	[20]

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

Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Años considerados para la mortalidad temprana en el cálculo de la supervivencia	9	15	Uniforme	Supuesto
Tiempo hasta presentación metabólica (años)	0,25	2,5	Uniforme	[20]
Tiempo hasta presentación miopática (años)	1	7	Uniforme	[20]

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 (presentación metabólica)	2.966,79 €	593,36 €	Gamma	[59]
Coste de hospitalización (miocardiopatía)	7.945,60 €	1.589,12 €	Gamma	[59]
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	1.000,00 €	200,00 €	Gamma	CEDEM
Perfil bioquímico	80,17 €	52,72 €	Gamma	TARIFAS: Baleares; Canarias; Castilla y León; Cataluña; Extremadura; La Rioja; Murcia; Navarra; País Vasco
Carnitina en plasma	231,00 €	46,20 €	Gamma	CEDEM

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

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Ecocardiograma	139,45 €	66,85 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía; Asturias; Baleares; Canarias; Cantabria; Castilla La Mancha; Castilla y León; Extremadura; Galicia; La Rioja; Murcia; Navarra; País Vasco; Valencia
Electrocardiograma	38,48 €	51,90 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía; Baleares; Canarias; Castilla y León; Cataluña; Extremadura; Galicia; Navarra; País Vasco; Valencia
Carnitina en plasma	231,00 €	46,20 €	Gamma	CEDEM
Ácidos orgánicos en orina	263,00 €	60,81 €	Gamma	Programa de cribado País Vasco y Programa de Cribado de Valencia
Análisis de transporte de carnitina en fibroblastos	495,00 €	99,00 €	Gamma	CEDEM
Consulta especialista sucesiva	82,76 €	31,35 €	Gamma	TARIFAS: Andalucía; Baleares; Canarias; Cantabria; Cataluña; Galicia; Madrid; Murcia; Navarra; País Vasco; Valencia;
Consulta especialista primera	142,91 €	46,28 €	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

Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico**Uso de recursos**

Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Minutos diarios de TEL para cribado	720	960	Uniforme	Madrid
Minutos diarios de TSE para cribado	15	45	Uniforme	Madrid
Dosis diaria de carnitina en niños (mg/kg)	50	400	Uniforme	[20]
Dosis diaria de carnitina en adultos (g)	2	6	Uniforme	UpToDate
Frecuencia anual de bioquímica, ecocardiograma y electrocardiograma en adultos	0	1	Uniforme	[32]

Mortalidad

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Probabilidad de muerte durante los primeros 12 años de los niños detectados tras presentación metabólica ³	0,15	0,0779194	Beta	[19,25,57]
Probabilidad de muerte durante los primeros 12 años de los niños detectados tras presentación miopática ³	0,1	0,0904534	Beta	[19,25,57]

Utilidades

Concepto	Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Fatiga crónica	0,07346	0,01849	Beta	[62]
Concepto	Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Miopatía	0,94	1	Uniforme	[61]

Tabla 9. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

¹ Los parámetros de la distribución corresponden a la transformación de doble arcoseno de Freeman-Tukey. Para obtener el valor final hay que aplicar una transformación inversa.

² Los parámetros de la distribución permiten obtener el logaritmo del RR. El RR se calcula como la exponencial de este valor.

³ 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

UpToDate (<http://www.uptodate.com/contents/causes-of-metabolic-myopathies>)

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 DPC	1:100.000	1:30.000
Sensibilidad	0,6	1
Especificidad	0,999	1
Probabilidad de rellamada entre los verdaderos negativos	0,0001	0,01
Dosis carnitina niños	50	400
Dosis carnitina adultos	2000	6000
Probabilidad de muerte súbita entre los no detectados	0	1
RR de detectar con clínica frente a cribado	0,1	1
Probabilidad de ser sintomático con cribado	0	0,2
Años considerados para la mortalidad temprana	5	15

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 los escenarios planteados tiene que ver con las posibles pérdidas de productividad debidas a muertes precoces ligadas a la DPC. 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

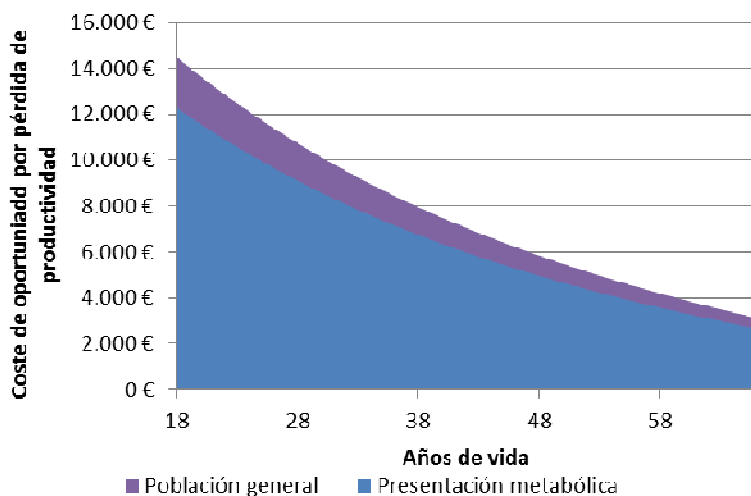
National Institute for Care and Clinical Excellence (NICE) [65], explícitamente señala que los costes de productividad no deben incluirse en los análisis coste-efectividad, mientras que la guía española aboga por una perspectiva social y señala la necesidad de incluir estos costes cuando es probable que tengan un impacto relevante sobre los resultados del análisis [66]. 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 [67], 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 [68]. 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 DPC 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 DPC de acuerdo a sus curvas de supervivencia.

La Figura 6 muestra cómo se calcularía la pérdida de productividad potencial para los individuos que padecen DPC y tienen una presentación metabólica. 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 metabólica de DPC debido al mayor riesgo de muerte en edades tempranas.

Figura 6. Costes de oportunidad promedio por pérdida de productividad con presentación metabólica



III.7. Análisis de impacto presupuestario

Realizamos una estimación del impacto presupuestario de la implantación de un programa de cribado poblacional de la DPC en España y para cada una de las CC. AA. durante los primeros 5 años de funcionamiento.

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 [69], 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 para el SNS sería de 296.682,24 € (0,66 € por neonato) si se implantara el cribado, mientras que sería de 47.606,22 € (0,11 € por neonato) si se continuara sin cribar esta enfermedad, lo que supone un incremento de 249.076,02 € (0,55 € por neonato). Con cribado, la población de neonatos española ganaría 17,52 años de vida (0,00004 AVG por neonato). El coste incremental por AVG se estimó en 14.217,56 €/AVG, situándose por debajo de la DAP de referencia utilizada en este tipo de estudios.

Tabla 11. Resultados del caso base					
Resultado		Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	Total	296.682,24 €	47.606,22 €	249.076,02 €	14.217,56 €/AVG
	Por niño	0,66 €	0,11 €	0,55 €	
AVG	Total	17,52 AVG	0	17,52 AVG	
	Por niño	0,00004 AVG	0	0,00004 AVG	
AVG: Años de vida ganados; RCEI : Razón de coste-efectividad incremental					

La Tabla 12 muestra los resultados únicamente para los niños que padecen DPC. Como se observa en la tabla, al implantar el cribado neonatal se obtendría una reducción notable del porcentaje de casos sintomáticos, pasando del 18,56% de casos con presentación sintomática en ausencia de cribado al 5,01%. Las muertes súbitas infantiles que podrían no llegar a diagnosticarse nunca pasarían del 7,69% en ausencia de cribado al 0,01% en caso de incorporar esta enfermedad la programa de cribado neonatal. No sólo se reduce el porcentaje de casos con presentaciones sintomáticas de la enfermedad, sino que el cribado neonatal permite mejorar, en general, la esperanza de vida de los niños afectados de DPC, al evitarse la mayor parte de muertes

precoces. Sin embargo, esta mejora de efectividad viene acompañada de una sobredetección de casos oligosintomáticos o asintomáticos, lo que, sumado a la mayor supervivencia de los niños detectados por cribado, incrementaría la inversión del SNS en tratamiento y seguimiento.

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 metabólica	Coste	50.201,99 €	42.399,55 €
	AVG	30,93245	26,47065
	% casos	2,83%	10,49%
Presentación (cardio) miopática	Coste	54.769,44 €	46.096,01 €
	AVG	30,95500	27,96516
	% casos	2,18%	8,07%
Asintomático	Coste	44.772,60 €	0,00 €
	AVG	30,95810	30,95810
	% casos	94,98%	73,74%
Muertes súbitas (entre casos no detectados)	Coste	2.972,50 €	2.972,46 €
	AVG	0,00000	0,00000
	% casos	0,01%	7,69%
DPC (cualquiera)	Coste	45.149,79 €	8.398,00 €
	AVG	30,95489	27,86446
	% casos	100%	100%
AVG: Años de vida ganados			

IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 13 presenta los resultados del análisis probabilístico con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. La mediana de estos parámetros está en línea con lo estimado en el análisis del caso base: el coste incremental del programa de cribado se estimó en 0,50 € [IC 95%: 0,16 €; 0,93 €] por niño, mientras los AVG incrementales se estimaron en 0,00003 [IC 95%: 0,00000 AVG; 0,00016 AVG]. La mediana del coste incremental por AVG se estima en 15.278,16 €/AVAG, con un intervalo de confianza al 95% entre 981,03 y 194.522,06 €/AVG.

Tabla 13. Resultados del análisis probabilístico				
Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]	RCEI [IC 95%]
Coste	0,63 € [0,35 €, 1,09 €]	0,10 € [0,02 €, 0,50 €]	0,50 € [0,16 €, 0,93 €]	15.278,16 €/AVG [981,03; 194.522,06]
AVG	30,95810 AVG [30,95809; 30,95810]	30,95807 AVG [30,95793; 30,95810]	0,00003 AVG [0,00000; 0,00016]	
AVG: Años de vida ganados; RCEI : Razón de coste-efectividad incremental				

La Figura 7 representa, en el plano coste-efectividad, los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. Observamos que en todas las simulaciones resulta más efectivo realizar el programa de cribado (los puntos de las simulaciones se encuentran a la derecha del eje vertical donde la diferencia en efectividad es positiva), y también más costoso, al situarse los puntos por encima del eje horizontal. Utilizando como referencia la línea de DAP de 30.000 € por AVG observamos además que un gran número de los puntos de las simulaciones quedan por debajo de esta línea, indicando que el coste por AVG del programa de cribado es inferior a esta DAP de referencia.

La Figura 8 muestra la curva de aceptabilidad para diferentes valores de DAP, es decir, la probabilidad de que el programa de cribado que incluya la DPC 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. Se observa que para DAP por encima de los 17.500 €/AVG la estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva es la inclusión de la DPC en el programa de cribado poblacional. Si tenemos en cuenta la DAP de referencia de 30.000 €/AVG, el cribado neonatal de la DPC tiene una probabilidad alta de ser coste-efectivo, en torno al 73,9%.

Figura 7. Plano coste-efectividad incremental

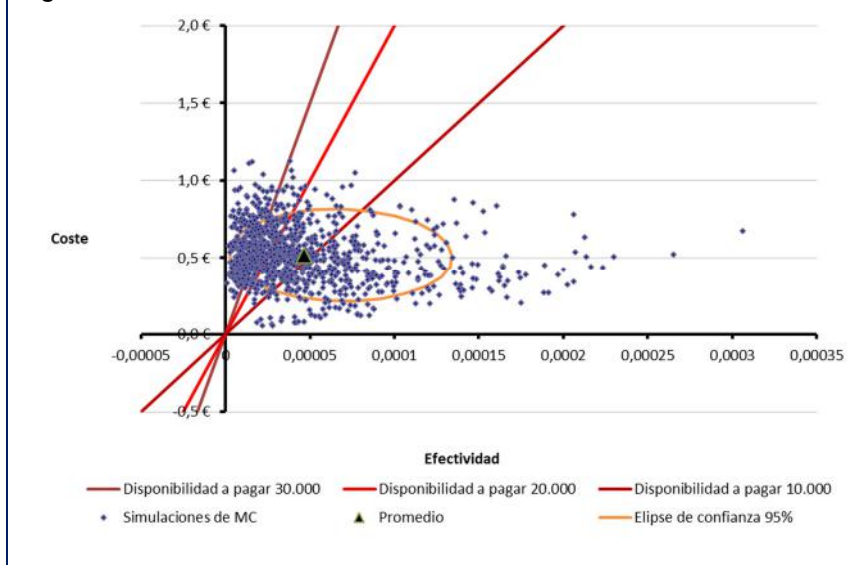
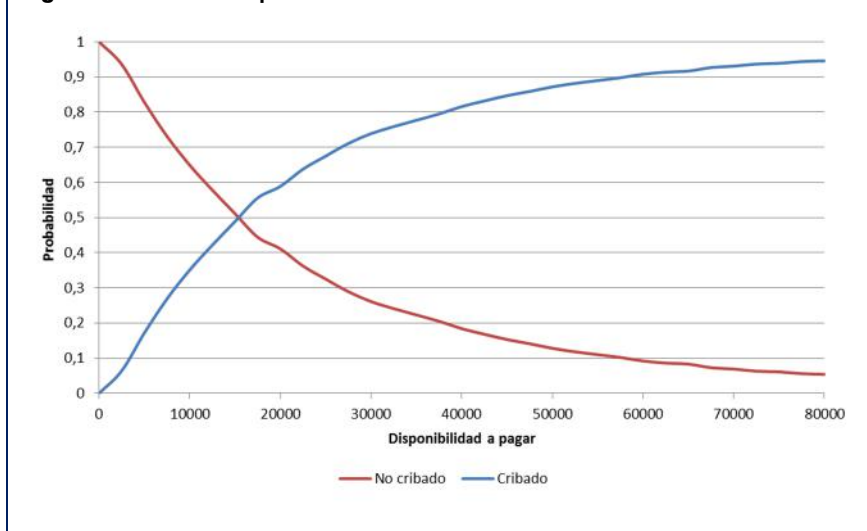
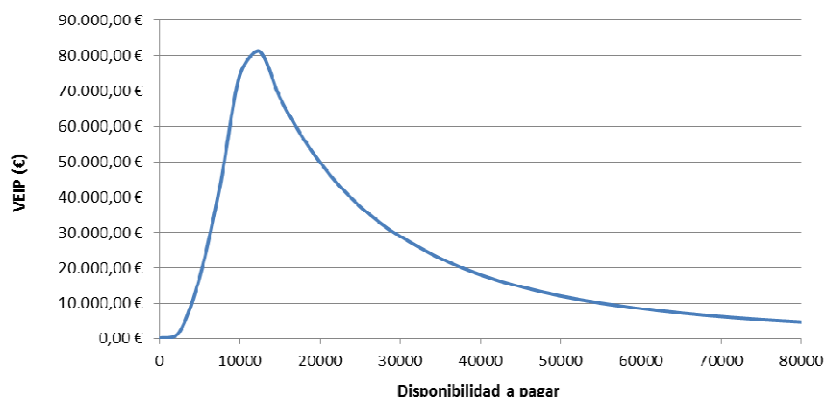


Figura 8. Curva de aceptabilidad coste-efectividad



La Figura 9 representa el VEIP para una población de neonatos de 450.704 al año. Teniendo en cuenta la incertidumbre en torno a la decisión si se toma como referencia una DAP de 30.000 €/AVG, se incurriría en un coste de oportunidad bajo, de aproximadamente 29.000 € por haber errado en la decisión de no financiar el programa de cribado de la DPC.

Figura 9. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.704 neonatos



Tras analizar mediante modelos ANCOVA los parámetros que tienen mayor impacto en la variabilidad de los resultados incrementales obtenidos, la Figura 10 muestra los 5 parámetros con un mayor impacto en la variabilidad de los costes, mientras la Figura 11 hace lo mismo para los AVG. En los dos casos, los parámetros relacionados con los casos no detectados, incluida la prevalencia al nacimiento tomada como referencia, son los que tienen un mayor impacto en la variabilidad de los resultados. En el caso de la variabilidad de los costes, la alta variabilidad en la dosificación de la carnitina en niños se acerca al 15% de impacto.

Figura 10. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental

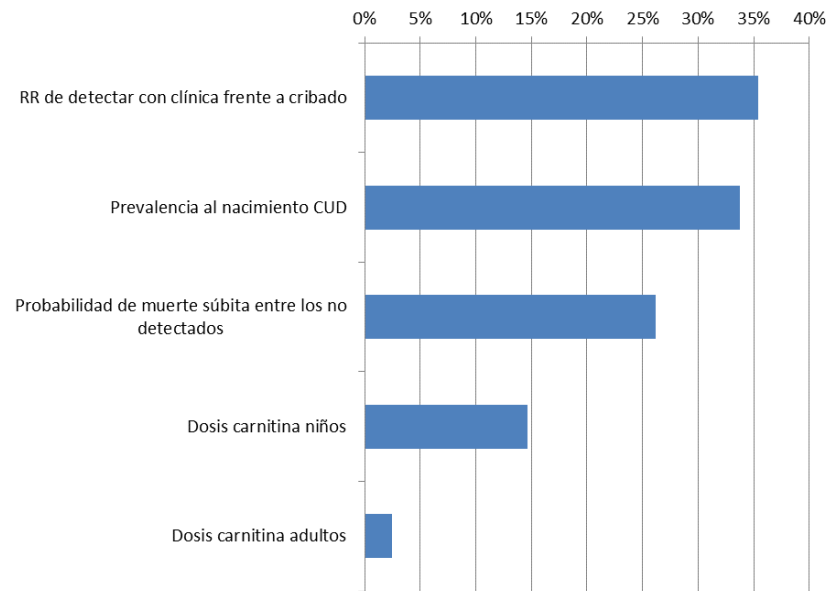
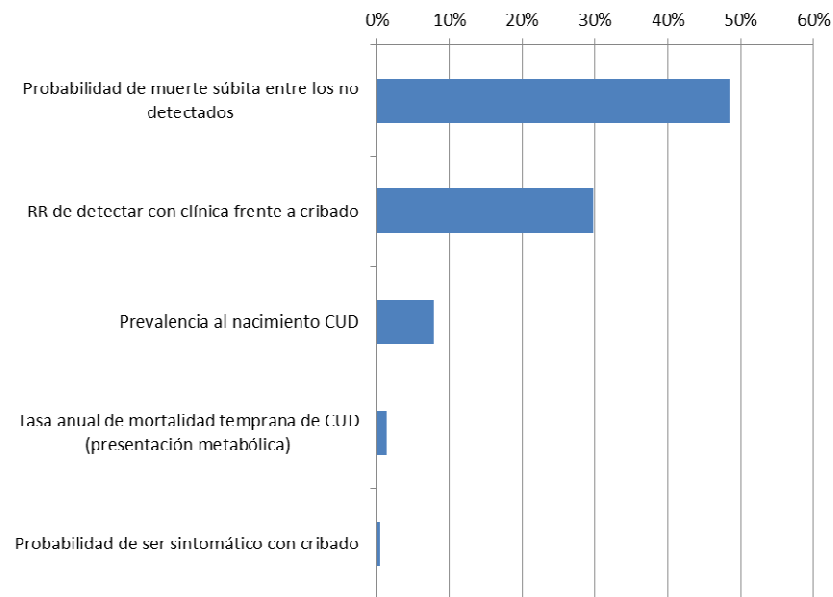
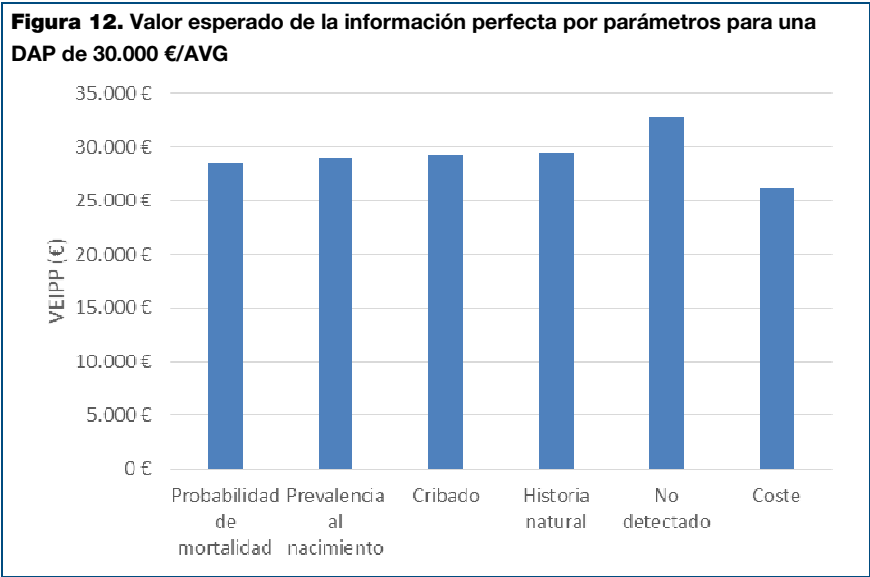


Figura 11. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales



La Figura 12 presenta los resultados al analizar el VEIP para distintos conjuntos de parámetros de entrada del modelo y una DAP de 30.000 €/AVG. Como se observa en la figura, únicamente las probabilidades relacionadas con los casos no detectados de la enfermedad presentan un VEIPP ligeramente mayor que el resto, lo que indica que futuras investigaciones podrían centrarse en reducir la incertidumbre sobre estos parámetros.



IV.3. Resultados de otros análisis de sensibilidad

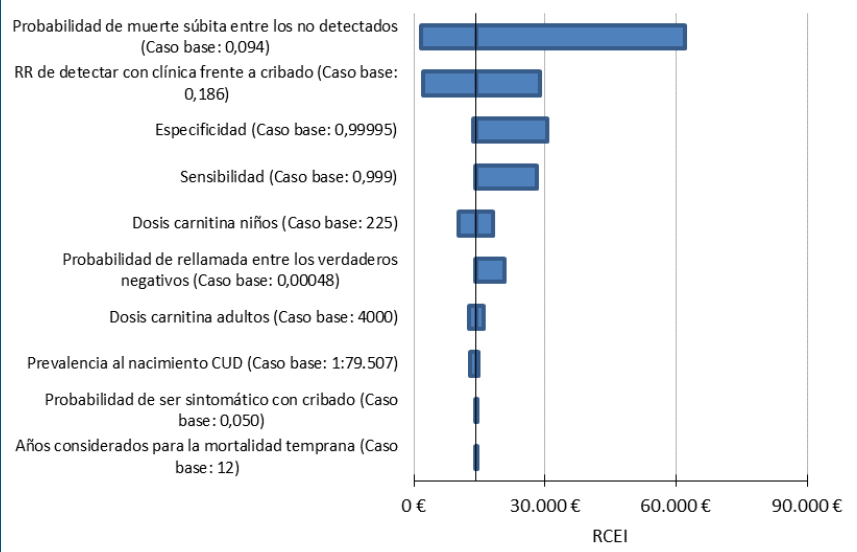
La Tabla 14 presenta los resultados del análisis de sensibilidad de una vía para los parámetros sobre los que existía mayor incertidumbre o que tenían mayor impacto en la variabilidad de los resultados. Si consideramos como umbral la DAP de 30.000 €/AVG, los resultados del modelo son sensibles a variaciones de algunos parámetros. Asumir que no habría ninguna muerte súbita infantil entre los no detectados implica una RCEI superior a 60.000 €/AVG. Esto es debido a que estaríamos asumiendo que todos los casos que pasarían desapercibidos en ausencia de cribado se corresponderían con casos asintomáticos u oligosintomáticos. Reducir la tasa 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. Reducir la sensibilidad del cribado al 60% (asumiendo que esos casos aparecían como falsos negativos o no serían nunca detectados) incrementaría la RCEI hasta unos 28.000 €/AVG, por lo que seguiría siendo coste-efectivo. Reducir la especificidad de 1 falso positivo por cada 10.000 sanos a 1 cada 1.000 también haría que el cribado de la DPC dejara de ser coste-efectivo para una DAP de 30.000 €/AVG.

El diagrama de tornado de la Figura 13 muestra gráficamente esta información.

Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad de una vía				
Parámetro	Valor	Coste incremental	Efectividad incremental (AVG)	RCEI (€/AVG)
Prevalencia al nacimiento DPC (Caso base: 1:79.507)	1:100.000	0,46 €	0,00003	14.811,88
	1:30.000	1,31 €	0,00010	12.764,47
RR de detectar con clínica frente a cribado (Caso base: 0,186)	0,1	0,60 €	0,00002	28.741,32
	1	0,11 €	0,00005	2.173,46
Probabilidad de muerte súbita entre los no detectados (Caso base: 0,088)	0	0,56 €	0,00001	62.037,66
	1	0,52 €	0,00033	1.611,52
Probabilidad de ser sintomático con cribado (Caso base: 0,05)	0	0,55 €	0,00004	14.092,98
	0,2	0,57 €	0,00004	14.570,98
Especificidad (Caso base: 0,9999)	0,999	1,19 €	0,00004	30.509,99
	1	0,52 €	0,00004	13.432,74
Sensibilidad (Caso base: 0,944)	0,6	0,39 €	0,00001	28.042,40
	1	0,55 €	0,00004	14.192,51
Probabilidad de rellamada entre los verdaderos negativos (Caso base: 0,00048)	0,0001	0,54 €	0,00004	13.952,11
	0,01	0,80 €	0,00004	20.651,46
Dosis carnitina niños (Caso base: 225 mg/kg/día)	50	0,40 €	0,00004	10.302,83
	400	0,70 €	0,00004	18.122,13
Dosis carnitina adultos (Caso base: 4 g/día)	2	0,49 €	0,00004	12.489,38
	6	0,62 €	0,00004	15.935,58
Años considerados para la mortalidad temprana (Caso base: 12)	5	0,55 €	0,00004	14.214,01
	15	0,55 €	0,00004	14.209,85
RCEI: Razón de coste-efectividad incremental; AVG: Años de vida ganados				

Figura 13. Diagrama de tornado para el análisis de sensibilidad de 1 vía

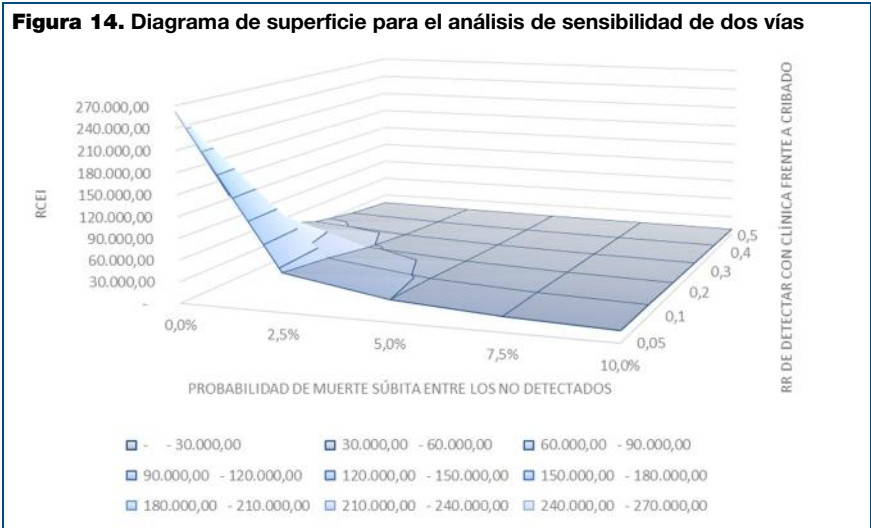


La Tabla 15 muestra las RCEI que se obtienen al variar al mismo tiempo el porcentaje de casos que se detectan clínicamente con respecto al total de casos detectados con cribado, y la probabilidad de muerte súbita o asintomático entre los casos que quedaran sin detectar. Los resultados son sensibles a variaciones en estos parámetros. Así, tal como se observó en el análisis de sensibilidad probabilístico, si se asume que no habría muerte súbita infantil entre los niños afectados, sino que todos corresponderían a casos asintomáticos, habría que detectar clínicamente al menos un 40% de los casos para que el cribado neonatal de la DPC resultara coste-efectivo. Con un 5% de muertes súbitas entre los casos no detectados, el cribado superaría por poco la DAP de referencia si sólo se detectara clínicamente el 5% de los casos. Para cualquier escenario en el que la probabilidad de muerte súbita infantil entre los no detectados fuese superior al 7,5% o menos del 60% de los casos de DPC fuesen asintomáticos u oligosintomáticos, el cribado sería coste-efectivo frente a no cribar.

La Figura 14 muestra en un diagrama de superficie en tres dimensiones la sensibilidad de los resultados a los diferentes valores de los dos parámetros estudiados.

Tabla 15. RCEI al variar al 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				
		0%	2,5%	5%	7,5%	10%
RR de detectar clínica frente a cribado	0,05	261.723,44	54.043,98	30.095,54	20.836,29	15.923,40
	0,1	125.128,19	44.354,67	26.925,16	19.314,23	15.048,54
	0,2	56.830,57	31.394,49	21.669,27	16.533,55	13.358,77
	0,3	34.064,70	23.122,54	17.489,61	14.056,22	11.744,49
	0,4	22.681,76	17.384,57	14.086,33	11.835,15	10.200,74
	0,5	15.852,00	13.170,87	11.261,48	9.832,55	8.723,00

RCEI : Razón de coste-efectividad incremental



Los resultados obtenidos al incorporar los costes asociados a la pérdida de productividad se muestran en la Tabla 16. El efecto es una disminución de la diferencia entre el coste de la rama de cribado y de no cribado, con lo que disminuye la RCEI. Esta reducción, sin embargo, no modifica el sentido de las conclusiones del caso base.

Tabla 16. Resultados incluyendo pérdidas de productividad			
Coste Cribado	Coste No cribado	Coste Incremental	RCEI
0,66 €	0,58 €	0,08 €	2.028,14 €/AVG

Tabla 16. Resultados incluyendo pérdidas de productividad			
Coste Cribado	Coste No cribado	Coste Incremental	RCEI
AVG: Años de vida ganados; RCEI : Razón de coste-efectividad incremental			

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

Al incorporar la calidad de vida en la medida de efectividad del modelo, se observa como los resultados son aún más favorables al cribado neonatal (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados usando AVAC como medida de efectividad				
Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Caso base	30,95810 AVAC	30,95804 AVAC	0,00006 AVAC	8.868,14 €/AVAC
Con pérdidas de productividad				1.265,50 €/AVAC
Análisis probabilístico	30,95810 AVAC [30,95809; 30,95810]	30,95803 AVAC [30,95792; 30,95808]	0,00007 AVAC [0,00002; 0,00018]	7.556,10 €/AVAC [892,07 €/AVAC; 45.470,38 €/AVAC]
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 DPC se presentan en la Tabla 18. 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.

Observamos que el coste incremental por niño cribado en el primer año se estima en 0,11 €, que equivale a 49.153 € para el conjunto de neonatos nacidos en España. Ajustando por el número de nacimientos esperado en cada CC. AA., el coste oscilaría entre los 348 € de La Rioja y los 9.420 € de Andalucía.

Este coste se va incrementando año tras año alcanzando los 0,16 € 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.

La Figura 15 muestra gráficamente la evolución del impacto presupuestario a lo largo de 5 años para el total de neonatos nacidos en España.

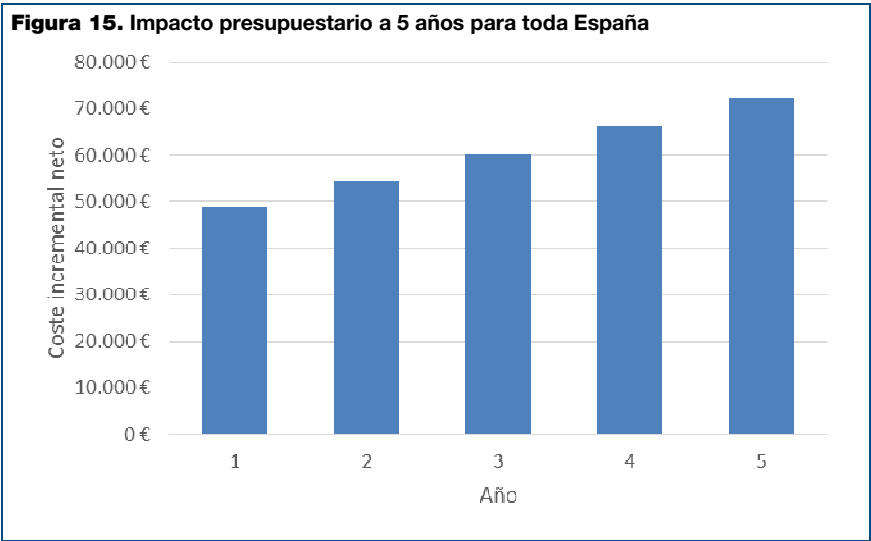


Tabla 18. Impacto presupuestario del cribado neonatal de la DPC por neonato, para la población neonatal española y por Comunidad Autónoma					
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Resultados por neonato					
Coste cribado	0,13 €	0,14 €	0,16 €	0,17 €	0,19 €
Coste no cribado	0,02 €	0,02 €	0,02 €	0,02 €	0,03 €
Coste incremental	0,11 €	0,12 €	0,13 €	0,15 €	0,16 €
Resultados para España ¹					
Coste cribado	58.767 €	64.405 €	70.689 €	77.511 €	84.855 €
Coste no cribado	9.613 €	9.950 €	10.534 €	11.159 €	12.396 €
Coste incremental	49.153 €	54.455 €	60.155 €	66.352 €	72.459 €
Coste incremental por comunidad autónoma					
Andalucía	9.420 €	10.436 €	11.528 €	12.716 €	13.886 €
Aragón	1.307 €	1.447 €	1.599 €	1.764 €	1.926 €
Asturias	831 €	921 €	1.017 €	1.122 €	1.225 €
Islas Baleares	1.200 €	1.329 €	1.468 €	1.620 €	1.769 €
Canarias	1.876 €	2.078 €	2.296 €	2.532 €	2.765 €
Cantabria	552 €	612 €	676 €	746 €	814 €
Castilla y León	2.077 €	2.301 €	2.542 €	2.804 €	3.062 €
Castilla-La Mancha	2.223 €	2.463 €	2.720 €	3.001 €	3.277 €
Cataluña	8.445 €	9.356 €	10.336 €	11.400 €	12.450 €
Comunidad Valenciana	5.188 €	5.748 €	6.350 €	7.004 €	7.648 €
Extremadura	1.028 €	1.138 €	1.258 €	1.387 €	1.515 €
Galicia	2.300 €	2.548 €	2.815 €	3.105 €	3.390 €
Madrid	7.566 €	8.382 €	9.259 €	10.213 €	11.153 €
Murcia	1.819 €	2.016 €	2.227 €	2.456 €	2.682 €
Navarra	734 €	813 €	898 €	991 €	1.082 €
País Vasco	2.239 €	2.481 €	2.741 €	3.023 €	3.301 €
La Rioja	348 €	385 €	426 €	469 €	513 €
¹ Se asume número constante de nacimientos anuales igual a 450.704					

V. Discusión

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

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 DPC. 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 DPC 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 DPC 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 14.218 €/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 señala que la probabilidad de que el cribado de la DPC sea coste-efectivo es alta, en torno al 73,9 % para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG.

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 0,11 €, que equivale a 49.153 € para el conjunto de neonatos nacidos en España.

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.

Los resultados obtenidos en este trabajo van en línea con los mostrados por Cipriano et al. [70], que analiza el coste-efectividad de incluir esta condición entre otras 21 enfermedades. En el citado trabajo, se ordenaban las diferentes enfermedades según su razón coste-efectividad incremental, resultando la DPC la sexta más coste-efectiva.

La moneda (dólares canadienses) y el año de los costes (2004) empleados por Cipriano et al. sólo permiten realizar comparaciones cualitativas con este estudio.

Debe tenerse en cuenta que otros errores de la beta-oxidación de los ácidos grasos y acidemias orgánicas presentan también un valor bajo de carnitina libre (C0). El diagnóstico diferencial sería posible observando valores anormalmente elevado de otras acilcarnitinas y ácidos orgánicos [31,71]. Por lo tanto, no debe descartarse que la observación de este parámetro analítico pudiese llevar al hallazgo accidental de otras enfermedades no necesariamente incluidas en la cartera común básica del SNS.

Este estudio no está exento de ciertas limitaciones, debidas tanto a la propia metodología usada como a aspectos específicos de la intervención estudiada.

La principal limitación a la que nos enfrentamos tiene que ver con la condición de “rara” de la DPC. 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 con tamaños muestrales reducidos. La aplicación de las técnicas habituales de metaanálisis 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 [72].

En el caso de la sensibilidad y especificidad del cribado, nos encontramos con la dificultad adicional de que se recomienda su análisis conjunto, teniendo en cuenta la correlación que existe entre ellas [73], los métodos desarrollados e implementados en software como Stata [74] requieren al menos 4 estudios para poder realizar un análisis bivalente. En nuestro caso sólo disponíamos de 2 estudios con datos completos para realizar el análisis [45,46]: el estudio de Frazier et al. [47] no detectó ningún caso verdadero positivo ni falso negativo de DPC; Niu et al. [48] no ofrecieron ninguna certeza de haber descartado el hallazgo de falsos negativos en su población; Vilarinho et al. [50] y Lindner et al. [51] no disponían de datos de especificidad por separado para DPC. En consecuencia, se optó por analizarlas como variables independientes. Para poder incluir los estudios que presentaban una sensibilidad o una especificidad de 1, se realizó el metaanálisis de estos parámetros empleando la transformación de doble arcoseno de Freeman y Tukey [54].

No fue posible identificar en la literatura estudios que hubiesen recogido medidas de la calidad de vida de niños afectados de DPC. 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. 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 cualquier caso, los resultados de este análisis tienen una validez limitada por la más que probable inexactitud de las estimaciones de valores de utilidad empleadas.

El modelo desarrollado no incluye como posible consecuencia de la DPC el daño neuronal por una encefalopatía. Los estudios publicados parecen indicar que no hay una relación directa entre el DPC y el retraso en el desarrollo o deterioro cognitivo. En su lugar, los estudios apuntan, como origen de estas complicaciones, a la predisposición que pueden tener estos niños a episodios de coma hipoglucémico con daño cerebral secundario [33]. Hay publicados algunos casos detectados clínicamente con retraso en el desarrollo [28,75], y también hay un caso con retraso en el desarrollo que debutó con una descompensación metabólica antes de disponer del resultado del cribado [48]. Otros casos reportados como retraso en el desarrollo se resolvieron tras iniciar el tratamiento con carnitina [19]. Durante la implementación del modelo matemático se realizaron algunas pruebas añadiendo un decremento en la calidad de vida a un porcentaje de los niños que se estimaba que podían terminar con daño cerebral. Incluso asumiendo que todos los niños con presentación con encefalopatía hepática podían desarrollar daño cerebral, el impacto de esta modificación en los resultados era apenas perceptible.

La estimación de un 5% como porcentaje de casos que, pese a ser detectados de forma temprana mediante cribado neonatal, podrían presentar sintomatología clínica, es conservadora y trata de tener en cuenta la posible no adherencia al tratamiento o una hipotética falta de efectividad del tratamiento con carnitina. Los expertos consultados para la elaboración de este informe coinciden en que este porcentaje debería ser menor y, por lo tanto, los resultados del modelo serían aún más favorables a la implantación del cribado.

Se han publicado varios trabajos en los que se pone de manifiesto que la implantación de un programa de cribado neonatal de la DPC implica la detección, en muchos casos, de madres afectadas por la enfermedad. Estas madres, que suelen presentar un cuadro clínico muy leve o asintomático, podrían beneficiarse igualmente de un suplemento de carnitina, especialmente en situaciones de estrés [23,24]. Sin embargo, al no formar parte de la población objeto directo de la intervención, existen dificultades metodológicas para incorporar al análisis los beneficios y uso de recursos asociados a la detección de las madres.

Hasta principios de la década pasada, existía una moderada incertidumbre sobre la capacidad del cribado neonatal de la DPC para detectar todos los casos, independientemente del protocolo utilizado [31]. No obstante, estudios posteriores en poblaciones con prevalencia al nacimiento muy alta (Islas Feroe), demostraron que 9 de cada 10 niños afectados de DPC presentaban valores muy bajos pero detectables de carnitina [57,76]. Estos resultados están siendo revisados por el propio equipo del Dr. Lund (Lund, 2014, comunicación personal), partiendo de la hipótesis de que el cribado es más efectivo en detectar a las madres de heterocigotos que en detectar a casos leves con madres heterocigotas. Si se confirmara esta hipótesis, el supuesto de nuestro modelo de que la distribución por tipo de presentación no es diferente a la observada cuando hay detección clínica debería revisarse, ya que no es probable que el cribado deje de detectar casos graves. En cualquier caso, modificar este supuesto ofrecería un resultado aún más favorable al cribado. Además, en el análisis de sensibilidad se comprobó que los resultados del modelo eran robustos a variaciones de este parámetro, incluso asumiendo una sensibilidad del cribado con MS/MS del 60%.

Pese a esta controversia sobre la sensibilidad del cribado, algunos estudios apuntan a una mayor incidencia observada cuando se realiza el cribado neonatal que cuando se mantiene únicamente la detección clínica. Esta diferencia podría englobar dos tipos de individuos de pronóstico totalmente contrapuesto: casos asintomáticos o con una presentación muy leve de la enfermedad, como las madres detectadas indirectamente a través de los positivos de sus hijos [23,24]; y casos con una presentación muy grave, causante de muerte súbita y sólo diagnosticados en análisis post-mortem [43,77]. Cabe plantearse la pertinencia de administrar el tratamiento con carnitina en los casos asintomáticos/leves, aunque por precaución, y teniendo en cuenta el caso de la MCADD, los clínicos aconsejan su continuación [76,78]. Puesto que estos son precisamente los casos sobre los que existe una mayor incertidumbre en cuanto al porcentaje del total que representan, se hicieron numerosos análisis de sensibilidad poniendo a prueba la robustez del modelo a variaciones de estos parámetros. A partir de un 7,5% de muertes súbitas entre el total de casos no detectados

(correspondiendo el 92,5% restante a casos asintomáticos o de presentación muy leve) el modelo resulta coste-efectivo independientemente de que el total de casos no detectados sea mayor o menor. Al mismo tiempo, si los casos detectados por signos/síntomas clínicos supusieran el 40% o más de los que se detectan mediante el cribado, el cribado sería coste-efectivo independientemente de que estos casos fueran leves/asintomáticos o correspondieran a muertes súbitas.

Aunque los resultados del modelo recogen el impacto económico de los falsos positivos en cuanto al uso de pruebas diagnósticas innecesarias se refiere, no se han contemplado las repercusiones de un falso positivo en cuanto a la ansiedad que puede generar en los progenitores. Esta ansiedad podría conducir a situaciones de sobremedicación o sobreprotección, que pueden persistir aunque se confirme el diagnóstico negativo del ECM [79]. No obstante, al igual que con las madres afectadas detectadas por el cribado de sus hijos, existen dificultades metodológicas para incorporar esta población, que no es objetivo directo del cribado, en el análisis.

El tratamiento con carnitina tomada por vía oral puede provocar dolor de estómago, diarrea y olor a pescado [32]. Estas complicaciones podrían tener un impacto en la calidad de vida de los individuos tratados (en torno a un 10% de acuerdo a la opinión de los expertos), aunque no se dispone de estudios que hayan estimado este posible decremento. Puesto que la medida principal de resultado usada en este informe son los AVG y no los AVAC, este tipo de complicaciones no tendría influencia en las conclusiones de este informe. Sin embargo, si se pudiera incorporar, es esperable que perjudicara a la opción de cribar, ya que hay más individuos tratados entre los cribados que entre los detectados por signos/síntomas clínicos.

VI. Conclusiones

- La implantación del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina presenta una RCEI de 14.218 €/AVG en el caso base, por lo que se consideraría 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, se obtiene una RCEI con una mediana de 15.278 €/AVG [IC 95%: 981 €/AVG; 194.522 €/AVG], siendo la probabilidad de no errar en la decisión de financiar el cribado neonatal de esta enfermedad del 73,9%.
- De acuerdo al análisis de impacto presupuestario, cribar la DPC en aquellas CC. AA. que no lo tienen supondría un sobrecoste de aproximadamente 0,11 € por neonato el primer año, aumentando hasta los 0,16 € por neonato el quinto año. Este coste debe interpretarse con precaución, 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 utilizando la disponibilidad a pagar más habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se recomienda la inclusión de la deficiencia primaria de carnitina en los programas de cribado españoles atendiendo a criterios de coste-efectividad.
- Se recomienda realizar investigaciones adicionales, especialmente con seguimientos más largos en pacientes cribados, para determinar con mayor precisión los beneficios de éste en términos de mortalidad, o identificar y cuantificar otros posibles beneficios. 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.
- En aquellas CC. AA. donde la prevalencia al nacimiento de esta enfermedad o el coste de los recursos sanitarios difieran de manera notable de las estimaciones empleadas en este informe, se recomienda repetir este análisis adaptado al contexto de esa comunidad. En cualquier caso, el avance equitativo en el escenario actual, exigirá establecer mecanismos de coordinación entre las CC. AA. y el estado, tanto en términos de recursos como de tiempo.

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.
- *Mireia del Toro Riera*. Especialista en Neurología Pediátrica. Servicio de Neurología Infantil / Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España – 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).
- *Allan Melgaard Lund* – Pediatra. Departamento de genética clínica. Copenhagen University Hospital, Dinamarca.

- *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. paediatrics.* 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/docs/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, Haegi 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 Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid928749>. 2012;
 16. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2006 May 15;142C(2):77–85.
 17. Cocho de Juan JÁ. Desarrollo de un método por espectrometría de masas en tándem para la determinación de acilcarnitinas y la detección neonatal de alteraciones del metabolismo de ácidos orgánicos y ácidos grasos [Internet]. Universidad de Santiago de Compostela; 2007. Disponible en: https://dspace.usc.es/bitstream/10347/2383/1/9788497509749_content.pdf
 18. 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
 19. Lamhonwah A, Olpin SE, Pollitt RJ, Vianey-Saban C, Divry P, Guffon N, et al. Novel OCTN2 mutations: no genotype-phenotype

- correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy. *Am. J. Med. Genet.* 2002 Aug 15;111(3):271–84.
20. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012 Jan;7(1):68.
 21. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España [Internet]. Barcelona: 2013. Disponible en: <http://aecne.es/datos.html>
 22. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004 Nov;1033:42–51.
 23. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, Heese BA, Wood TC, Schroer RJ, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2007 Apr;90(4):441–5.
 24. El-Hattab AW, Li F-Y, Shen J, Powell BR, Bawle E V, Adams DJ, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet. Med.* 2010 Jan;12(1):19–24.
 25. Lee N-C, Tang NL-S, Chien Y-H, Chen C-A, Lin S-J, Chiu P-C, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2010 May;100(1):46–50.
 26. Vijay S, Patterson A, Olpin S, Henderson MJ, Clark S, Day C, et al. Carnitine transporter defect: diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitines in their newborn infants. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006 Oct;29(5):627–30.
 27. Cano A, Ovaert C, Vianey-Saban C, Chabrol B. Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. *Pediatr. Cardiol.* 2008 Jan;29(1):163–5.
 28. Wang Y, Korman S, Ye J, Gargus J. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency. *Genet. Med.* 2001;3(6):387–92.
 29. Erguven M, Yilmaz O, Koc S, Caki S, Ayhan Y, Donmez M, et al. A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms. *Ann. Nutr. Metab.* 2007 Jan;51(4):331–4.
 30. Amat di San Filippo C, Taylor MRG, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2008 Jun;94(2):162–6.

31. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J. Pediatr.* 2001 Apr;138(4):581–4.
32. 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.
33. Cederbaum SD, Koo-McCoy S, Tein I, Hsu BYL, Ganguly A, Vilain E, et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2002 Nov;77(3):195–201.
34. Ruitenbeek W, Poels P. Rhabdomyolysis and acute encephalopathy in late onset medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Neurol.* 1995 Oct;21(4):1–6.
35. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, de Chillou C, Sadoul N, Lefebvre E, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med.* 2003 Sep;29(9):1594–7.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Ovid Technologies Inc. Ovid SP website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/>
40. University of York. Centre for Reviews and Dissemination website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk>
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. *Am. J. Epidemiol.* 1982 Nov;116(5):743–7.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Niu D-M, Chien Y-H, Chiang C-C, Ho H-C, Hwu W-L, Kao S-M, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Oct;33(Suppl 2):S295–305.
49. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2010 Nov;122(21-22):607–13.
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, Haegi 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. Chien Y-H, Lee N-C, Chao M-C, Chen L-C, Chen L-H, Chien C-C, et al. Fatty Acid oxidation disorders in a chinese population in taiwan. *JIMD Rep.* 2013 Jan;11:165–72.
53. 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.
54. Freeman MF, Tukey JW. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *Ann. Math. Stat.* 1950 Dec;21(4):607–11.
 55. Horon IL, Beasman R. Maryland Vital Statistics. Annual Report 1995 [Internet]. Batimore, Maryland: 1995. Disponible en: <http://dhmh.maryland.gov/vsa/Documents/95annual.pdf>
 56. Angelini C, Trevisan C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clin. Biochem.* 1987 Feb;20(1):1–7.
 57. Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007 Jun;30(3):341–9.
 58. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población española [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://www.ine.es>
 59. 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/>
 60. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma: Organización Farmacéutica Colegial [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: www.portalfarma.com
 61. Pignone M, Earnshaw SR, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, Statins, or Both Drugs for the Primary Prevention of Coronary Heart Disease Events in Men: A Cost–Utility Analysis. *Ann. Intern. Med.* 2006 Mar 7;144(5):326.
 62. 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.
 63. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
 64. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ.* 1999;8:269–74.
 65. 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>

66. 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.
67. 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.
68. 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
69. 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.
70. 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.
71. Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, Chan E, Salazar D, Neidich J, et al. Maternal glutaric acidemia, type I identified by newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2008 May;94(1):132–4.
72. 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.
73. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J. Clin. Epidemiol.* 2005 Oct;58(10):982–90.
74. Harbord RM, Whiting P. metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata J.* 2009;9(2):211–29.
75. Tein I, De Vivo DC, Bierman F, Pulver P, De Meirleir LJ, Cvitanovic-Sojat L, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. *Pediatr. Res.* 1990 Sep;28(3):247–55.
76. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Oct;33(5):501–6.
77. 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.

78. Rasmussen J, Køber L, Lund AM, Nielsen OW. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014 Mar;37(2):223–30.
79. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2564–72.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Cribado de la DPC

Tabla 19. Bases de datos consultadas y número de resultados obtenidos sobre el cribado de la DPC			
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de acceso	Nº de resultados obtenidos
Medline y PreMedline	OvidSP	22/08/2013	452
Embase	Elsevier	23/08/2013	314
NHS EED y HTA	OvidSP	10/10/2014	0
TOTAL			766
DUPLICADOS			2
TOTAL SIN DUPLICADOS			764

Medline y PreMedline / OvidSP		
1	primary carnitine deficiency.mp.	124
2	carnitine uptake deficiency.mp.	2
3	carnitine uptake defect.mp.	9
4	carnitine transporter deficiency.mp.	13
5	systemic carnitine deficiency.mp.	167
6	*Carnitine/df [Deficiency]	504
7	Or/ 1-6	643
8	limit 7 to humans	528
9	limit 8 to (spanish or english or French)	455
10	Remove duplicates from 9	452

Embase / Elsevier		
#4	#3 NOT #1 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	314
#3	#1 OR #2	806
#2	'carnitine deficiency'/mj	636

#1	'primary carnitine deficiency' OR 'carnitine uptake deficiency' OR 'carnitine uptake defect' OR 'carnitine transporter deficiency' OR 'systemic carnitine deficiency':ab,ti	345
----	---	-----

NHS EED y HTA / CRD		
1	('primary carnitine deficiency' OR 'carnitine uptake deficiency' OR 'carnitine uptake defect' OR 'carnitine transporter deficiency' OR 'systemic carnitine deficiency'):T1	0
2	('primary carnitine deficiency' OR 'carnitine uptake deficiency' OR 'carnitine uptake defect' OR 'carnitine transporter deficiency' OR 'systemic carnitine deficiency')	0

Anexo 2. Detalle de los metaanálisis realizados

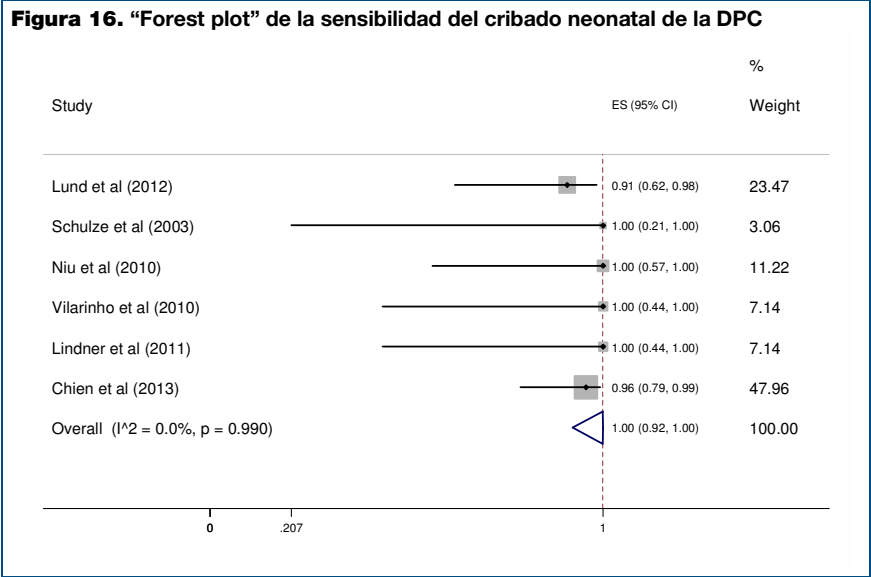


Figura 17. “Forest plot” de la especificidad del cribado neonatal de la DPC

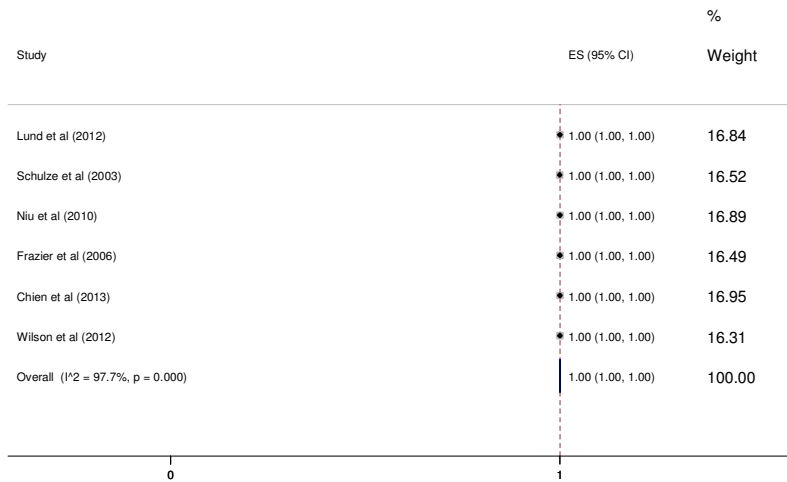
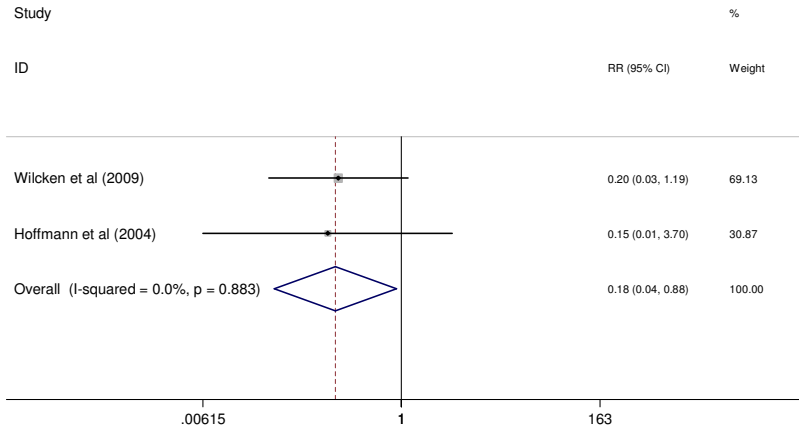


Figura 18. “Forest plot” del riesgo relativo de detección clínica frente a detección con cribado neonatal



Anexo 3. Tablas de supervivencia

Tabla 20. Tablas de supervivencia				
Edad	Población general	Población con DPC detectada mediante cribado	Presentación clínica metabólica	Presentación clínica (cardio)miopática
1	0,99701739	0,99701739	0,90288665	0,93435775
2	0,99677627	0,99677627	0,86716065	0,91020932
3	0,99661485	0,99661485	0,85401779	0,90132561
4	0,99651263	0,99651263	0,8491828	0,89805747
5	0,99641706	0,99641706	0,84740411	0,89685519
6	0,99631335	0,99631335	0,84674976	0,8964129
7	0,99624862	0,99624862	0,84650904	0,89625019
8	0,99615612	0,99615612	0,84642049	0,89619033
9	0,99607692	0,99607692	0,84638791	0,89616831
10	0,99596757	0,99596757	0,84637592	0,89616021
11	0,99590828	0,99590828	0,84637152	0,89615723
12	0,99581788	0,99581788	0,84636989	0,89615613
13	0,99572858	0,99572858	0,8463693	0,89615573
14	0,99560711	0,99560711	0,84626605	0,8960464
15	0,99550731	0,99550731	0,84618121	0,89595658
16	0,99536306	0,99536306	0,8460586	0,89582675
17	0,99519688	0,99519688	0,84591735	0,89567719
18	0,9950085	0,99500850	0,84575723	0,89550765
19	0,99482365	0,99482365	0,8456001	0,89534129
20	0,99456862	0,99456862	0,84538333	0,89511176
21	0,99429827	0,99429827	0,84515353	0,89486844
22	0,99404006	0,99404006	0,84493405	0,89463605
23	0,99376508	0,99376508	0,84470032	0,89438858
24	0,99348762	0,99348762	0,84446448	0,89413886
25	0,99321727	0,99321727	0,84423468	0,89389554
26	0,99292162	0,99292162	0,84398338	0,89362946
27	0,99261199	0,99261199	0,84372019	0,89335079
28	0,99228981	0,99228981	0,84344634	0,89306083

Tabla 20. Tablas de supervivencia				
Edad	Población general	Población con DPC detectada mediante cribado	Presentación clínica metabólica	Presentación clínica (cardio)miopática
29	0,99202643	0,99202643	0,84322246	0,89282378
30	0,99166154	0,99166154	0,8429123	0,89249538
31	0,99129484	0,99129484	0,84260061	0,89216535
32	0,9908848	0,99088480	0,84225208	0,89179632
33	0,99046924	0,99046924	0,84189886	0,89142232
34	0,99004308	0,99004308	0,84153662	0,89103877
35	0,98957359	0,98957359	0,84113755	0,89061623
36	0,98907225	0,98907225	0,84071142	0,89016503
37	0,98852977	0,98852977	0,84025031	0,88967679
38	0,98789717	0,98789717	0,8397126	0,88910746
39	0,98723596	0,98723596	0,83915057	0,88851237
40	0,98648966	0,98648966	0,83851621	0,8878407
41	0,98563951	0,98563951	0,83779359	0,88707556
42	0,98473768	0,98473768	0,83702703	0,88626391
43	0,98374832	0,98374832	0,83618607	0,88537348
44	0,9825401	0,98254010	0,83515908	0,88428609
45	0,98114799	0,98114799	0,83397579	0,88303319
46	0,97966146	0,97966146	0,83271225	0,88169532
47	0,978051	0,97805100	0,83134335	0,8802459
48	0,97619726	0,97619726	0,82976767	0,87857753
49	0,97402911	0,97402911	0,82792474	0,8766262
50	0,97172927	0,97172927	0,82596988	0,87455634
51	0,96938897	0,96938897	0,82398063	0,87245008
52	0,96662224	0,96662224	0,8216289	0,86996001
53	0,96361959	0,96361959	0,81907665	0,86725763
54	0,96027706	0,96027706	0,8162355	0,86424935
55	0,95676437	0,95676437	0,81324972	0,86108793
56	0,95304969	0,95304969	0,81009224	0,85774472
57	0,94895025	0,94895025	0,80660772	0,85405523
58	0,94432362	0,94432362	0,80267508	0,84989126

Tabla 20. Tablas de supervivencia				
Edad	Población general	Población con DPC detectada mediante cribado	Presentación clínica metabólica	Presentación clínica (cardio)miopática
59	0,93950091	0,93950091	0,79857577	0,84555082
60	0,93429316	0,93429316	0,79414918	0,84086384
61	0,92867562	0,92867562	0,78937428	0,83580806
62	0,92251152	0,92251152	0,78413479	0,83026037
63	0,91605051	0,91605051	0,77864294	0,82444546
64	0,90917892	0,90917892	0,77280208	0,81826103
65	0,90170266	0,90170266	0,76644726	0,8115324
66	0,8941336	0,89413360	0,76001356	0,80472024
67	0,88564521	0,88564521	0,75279843	0,79708069
68	0,87659119	0,87659119	0,74510251	0,78893207
69	0,8665818	0,86658180	0,73659453	0,77992362
70	0,8557212	0,85572120	0,72736302	0,77014908
71	0,84462703	0,84462703	0,71793298	0,76016433
72	0,83213051	0,83213051	0,70731093	0,74891746
73	0,81847953	0,81847953	0,6957076	0,73663158
74	0,80337568	0,80337568	0,68286933	0,72303811
75	0,78678361	0,78678361	0,66876607	0,70810525
76	0,76848934	0,76848934	0,65321594	0,69164041
77	0,74904341	0,74904341	0,6366869	0,67413907
78	0,72749502	0,72749502	0,61837077	0,65474552
79	0,70381595	0,70381595	0,59824356	0,63343436
80	0,67788672	0,67788672	0,57620371	0,61009805
81	0,64975026	0,64975026	0,55228772	0,58477523
82	0,61885652	0,61885652	0,52602805	0,55697087
83	0,58563397	0,58563397	0,49778888	0,52707058
84	0,54899412	0,54899412	0,466645	0,49409471
85	0,51091157	0,51091157	0,43427484	0,45982042
86	0,46993581	0,46993581	0,39944544	0,42294223
87	0,4280517	0,42805170	0,36384394	0,38524653
88	0,38452987	0,38452987	0,32685039	0,34607688

Tabla 20. Tablas de supervivencia				
Edad	Población general	Población con DPC detectada mediante cribado	Presentación clínica metabólica	Presentación clínica (cardio)miopática
89	0,34042358	0,34042358	0,28936004	0,30638122
90	0,29653727	0,29653727	0,25205668	0,26688354
91	0,25409577	0,25409577	0,21598141	0,2286862
92	0,21330255	0,21330255	0,18130717	0,1919723
93	0,17525019	0,17525019	0,14896266	0,15772517
94	0,14254646	0,14254646	0,12116449	0,12829181
95	0,11246855	0,11246855	0,09559827	0,1012217
96	0,0862773	0,08627730	0,07333571	0,07764957
97	0,06534211	0,06534211	0,05554079	0,0588079
98	0,04830099	0,04830099	0,04105584	0,04347089
99	0,03503188	0,03503188	0,0297771	0,03152869
100	0,02505494	0,02505494	0,0212967	0,02254945

