

# Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



GARCÍA PÉREZ, L.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica / L. García Pérez... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de la Salud. – 82 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-15-046-3

1. Cribado neonatal 2. Galactosemia 3. Coste-efectividad.  
I. Canarias. Servicio Canario de 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:

García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Briones Godino P, Ruíz Pons M, Vitoria Miñana I, Cuéllar Pompa L, Serrano Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.





# Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a: Manuel Posada de la Paz, Elena Dulín Iñiguez, Raquel Zubizarreta Alberdi, Ramón Vizoso Villares, Jose Ángel Cocho de Juan, Daisy Castiñeiras.





# Índice

<b>Siglas y Acrónimos</b>	<b>11</b>
Resumen	13
Executive summary	15
<b>I. Introducción</b>	<b>17</b>
I.1. Galactosemia	20
<b>II. Objetivos</b>	<b>23</b>
<b>III. Metodología</b>	<b>25</b>
III.1. Revisión de la literatura	27
III.2. Modelo conceptual	27
III.3. Estimación de los parámetros	31
III.3.1. Estimación de las probabilidades	31
III.3.2. Estimación de los costes	34
III.3.3. Pérdidas de productividad	41
III.3.4. Estimación de la efectividad	42
III.4. Análisis de sensibilidad probabilístico	42
<b>IV. Resultados</b>	<b>47</b>
IV.1. Resultados del caso base y resultado del análisis determinístico	47
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	50
<b>V. Discusión</b>	<b>55</b>
V.1. Otros modelos	56
V.2. Limitaciones	58
<b>VI. Conclusiones</b>	<b>63</b>
<b>VII. Recomendaciones</b>	<b>65</b>

<b>Contribución de los autores y revisores externos</b>	<b>67</b>
<b>Declaración de conflictos de interés</b>	<b>69</b>
<b>Referencias</b>	<b>71</b>
<b>Anexos</b>	<b>79</b>
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	79

# Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros relacionados con el cribado y periodo neonatal (Caso base) .....	33
Tabla 2. Parámetros relacionados con las complicaciones de la enfermedad (Caso base) .....	34
Tabla 3. Coste de recursos humanos. Salario bruto anual de los diferentes recursos humanos que participan en el programa de cribado .....	35
Tabla 4. Datos de utilización de recursos y costes del cribado de la galactosemia con MS/MS en Galicia .....	36
Tabla 5. Datos de utilización de recursos y costes del cribado de la galactosemia mediante fluorescencia (estimación) .....	37
Tabla 6. Uso de recursos sanitarios durante el seguimiento .....	38
Tabla 7. Uso de recursos sanitarios durante el tratamiento .....	40
Tabla 8. Valores usados en el análisis de sensibilidad probabilístico .....	43
Tabla 9. Resultados del caso base .....	47
Tabla 10. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico .....	48
Tabla 11. Resultados para otras perspectivas según los costes incluidos .....	49
Tabla 12. Resultados del análisis probabilístico .....	50

# Índice de figuras

Figura 1. Esquema general del modelo .....	30
Figura 2. Plano coste-efectividad incremental .....	51
Figura 3. Curva de aceptabilidad coste-efectividad .....	52
Figura 4. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos .....	53
Figura 5. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental .....	54
Figura 6. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales .....	54

## Siglas y Acrónimos

AVG	Años de vida ganados
DAP	Disponibilidad a pagar
DE	Desviación estándar
DUE	Diplomado universitario en Enfermería
ECM	Errores congénitos del metabolismo
IC	Intervalo de confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de precios de consumo
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
SAAD	Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia
SNS	Sistema Nacional de Salud
TEL	Técnico especialista en laboratorio
TSE	Titulado superior especialista en Bioquímica Clínica o Análisis Clínicos
VEIP	Valor esperado de la información perfecta



# 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 galactosemia clásica. 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

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

## Metodología

Se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad que compara dos alternativas: implantar el cribado neonatal de galactosemia clásica frente a realizar la detección clínica de esta enfermedad. El modelo sigue a los neonatos durante toda su vida. La perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia, teniendo en cuenta costes directos expresados en euros de 2013. Se estimaron los costes relativos al programa de cribado incluyendo el coste de las pruebas de cribado, pruebas confirmatorias, costes de tratamiento y seguimiento de los pacientes. Se tuvieron en cuenta dos posibles pruebas de cribado neonatal de la galactosemia, MS/MS y técnicas fluorimétricas. Estos costes se compararon con los costes de diagnóstico y seguimiento de los pacientes en ausencia de programa de cribado neonatal. Las diferencias de costes se compararon con las diferencias de efectividad. La efectividad se midió en años de vida

ganados (AVG). Tanto los costes como la efectividad se descontaron al 3%. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

## Resultados

Según los resultados de esta evaluación económica, el cribado neonatal de la galactosemia clásica no es coste-efectivo. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado es de 6,49 €, y el incremento en AVG es de 0,000050135, lo que resultaría en un coste incremental por AVG de 129.464 €/AVG. El análisis de sensibilidad muestra cómo la incertidumbre afecta a los resultados del modelo. El análisis de sensibilidad estimó una probabilidad inferior al 10% de que el cribado neonatal de la galactosemia clásica sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVG.

## Conclusiones

La implantación del cribado neonatal de la galactosemia clásica no es coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG.



# Executive summary

## Introduction

The Ministry of Health, Social Services and Equality aims to reduce the inequalities in the newborn screening programmes offered in the different regions in Spain. After the decision to increase to seven the number of conditions included in the early detection programme offered nationally, decisions makers are now considering the inclusion of classic galactosemia. 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 a newborn screening programme for classic galactosemia in Spain, comparing health results and costs of the screening with the clinical diagnosis.

## Method

We developed a cost-effectiveness model that compared two options: including classic galactosemia to the national screening programme and to not include this condition in the early detection programme and diagnose the condition by clinical diagnosis. The model takes into account the life expectancy of the newborns. The perspective of the analysis was that of the National Health Service and the Health Care System for the Autonomy and Care of Dependent Persons in Spain, expressing the costs in 2013 prices. We estimated the costs related to the screening programme including screening tests, confirmation tests, as well as treatment and follow up costs of those detected by the programme. Two alternative types of tests screening, MS/MS and fluorometric techniques. These costs were compared with those related to the clinical diagnosis of the condition. The differences in the costs were then compared with the difference on the effectiveness. Effectiveness was measured using Life Years gained (LY). Health outcomes and costs were discounted at a 3% rate. We undertook deterministic analyses and a probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation.

## Results

According to the results of this study, newborn screening for classic galactosemia is not cost-effective. For a lifetime horizon, the incremental costs per newborn are 6.49 €, and the incremental LYs per newborn are 0.000050135, giving an incremental cost effectiveness ratio of 129,464 €/LY. The sensitivity analysis shows the effect of the uncertainty on the results of the model. The sensitivity analysis estimated that the probability of a cost-effective classic galactosemia screening programme was inferior to 10% for a willingness to pay of 30,000 €/LY.

## Conclusions

The introduction of neonatal screening for classic galactosemia is not cost effective for a willingness to pay of 30,000 €/LY.

# I. Introducción

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

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

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

Es posible que el carácter descentralizado de la planificación y gestión sanitaria, por un lado, y la ausencia de consenso nacional sobre los criterios que deberían regir el diseño y ejecución de este tipo de programas, por otro, hayan configurado una oferta de programas de

cribado de ECM heterogénea, de la que no siempre se ha valorado su efectividad o eficiencia [6–8].

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

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

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

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

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

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

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

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

Para continuar aportando información científicamente válida y relevante que pueda guiar el desarrollo y favorecer el establecimiento de una base homogénea para las políticas de cribado neonatal en España, se ha solicitado el estudio del coste-efectividad de la galactosemia clásica.

## I.1. Galactosemia

La galactosemia es un ECM de tipo hereditario autosómico recesivo, causado por una deficiencia enzimática que conlleva la incapacidad para metabolizar la galactosa, azúcar contenido en la leche animal, incluida la materna. Existen 3 modalidades de galactosemia dependiendo de la enzima afectada. Una deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa provoca la galactosemia tipo 1 o clásica, la más prevalente y grave. La galactosemia tipo 2 se debe a la deficiencia en la enzima galactoquinasa. La galactosemia tipo 3 se debe a la deficiencia de la UDP-galactosa 4-epimerasa [13].

Generalmente los síntomas de la galactosemia clásica aparecen en la primera o segunda semana de vida tras iniciar la ingesta de galactosa a través de la lactosa de la leche materna o artificial. Entre los síntomas se encuentran el rechazo al alimento, vómitos, letargia, hipotonía, ictericia, enfermedad hepática, septicemia por *E. coli*. Estos últimos síntomas pueden provocar la muerte del neonato. El tratamiento precoz con una dieta libre de galactosa remite los síntomas en 1 o 2 semanas. Una dieta estricta previene cataratas, fallo hepático, sepsis y muerte; otros síntomas como el retraso en el desarrollo aparecen aún con dieta restrictiva no bien controlada. En el largo plazo la enfermedad se puede manifestar en una serie de características como defecto del habla, déficit cognitivo, problemas de aprendizaje, cataratas, disminución de la densidad mineral ósea, osteoporosis, trastorno del crecimiento, ataxia cerebelosa y otras manifestaciones neurológicas y, en mujeres, insuficiencia ovárica primaria que puede implicar infertilidad [13]. Existe acuerdo generalizado en que la aparición de estas complicaciones a largo plazo es independiente de la precocidad en el inicio del tratamiento [13–18], siempre que se instaure antes del segundo mes de vida [13]; esto ocurre especialmente en los casos de insuficiencia ovárica, déficits cognitivos y trastornos del lenguaje.

Actualmente no existe un tratamiento para la galactosemia aparte de seguir una dieta estricta libre de lactosa y restringida en galactosa [13]. Esta última se encuentra no solo como resultado de la hidrólisis de la lactosa sino que también se encuentra en otros alimentos como algunas legumbres, verduras o vísceras. La restricción de estos últimos alimentos en la dieta es polémica porque no está clara su contribución al deterioro del paciente. De hecho, se sabe que el propio cuerpo produce galactosa de forma endógena. El alimento más recomendable para sustituir a la leche materna es una fórmula sin lactosa cuyas proteínas procedan de la soja [19].

El diagnóstico de la enfermedad incluye, aparte de la valoración por un especialista de la sintomatología, la determinación de la actividad galactosa-1-fosfato uridil transferasa en eritrocitos (obtenidos a partir de sangre total). Como métodos de cribado existen varias tecnologías como el enzimático-colorimétrico, el test de Beutler por fluorescencia o la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) [20–24]. Además, existe variabilidad en los protocolos de cribado seguidos en términos de medidas de resultado, puntos de corte o pruebas para evitar falsos positivos [23–26].

Los inicios del cribado neonatal de la galactosemia datan de 1964 [27]. Hoy en día se realiza en varios países del mundo como Irlanda, Suecia, Austria, Hungría, Holanda, Japón o Estados Unidos. Otros como Dinamarca o Reino Unido, no lo incluyen. En España únicamente la Comunidad Autónoma de Galicia realiza el cribado de la galactosemia.

El cribado neonatal de la galactosemia tiene ventajas y desventajas [28]. Por una parte, la ventaja del cribado radica en la posibilidad de adelantar el diagnóstico en un número de pacientes antes de que sufran síntomas, lo cual permite reducir muertes y complicaciones [29]. Esto es especialmente relevante en poblaciones donde la prevalencia es elevada como Brasil [21] o Irlanda [15]. A favor también está la conveniencia de que el diagnóstico simultáneo de fenilcetonuria y galactosemia podría reducir el número de falsos positivos [30,31]. Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias recomendaba en 1997 en Reino Unido, no realizar el cribado de la galactosemia en todos los neonatos pero sí en aquellos con fenilalanina incrementada [32]. Aún hoy (diciembre de 2013) no se recomienda el cribado de la galactosemia en Reino Unido (<http://www.screening.nhs.uk/galactosemia>), donde se ha considerado por algunos autores que la vigilancia activa es suficiente para el diagnóstico temprano [16,29]. En Dinamarca, por su parte, el programa de cribado de la galactosemia fue parado en 2005 debido a la alta tasa de falso positivos, la obtención de resultados tardíos y el fallo en detectar los casos antes de la presentación clínica [33]. Esto último es precisamente el principal motivo para no implementar el cribado poblacional de la galactosemia, esto es, los síntomas suelen aparecer en una parte importante de los pacientes antes de que se obtenga el resultado del cribado [29,33–35]. Además, el cribado supone un coste e implica cambios organizativos, un diagnóstico temprano no afecta en general a la evolución de los pacientes en el largo plazo [13–18] y la existencia de falsos positivos es costosa y genera ansiedad en los padres [23]. Todo esto hace que el cribado no sea completamente efectivo. Aunque la evidencia científica escrita no es concluyente, un grupo de

pediatras de Estados Unidos acordó mediante consenso la incorporación de la galactosemia clásica en el cribado neonatal en todo el país [36].

Se considera que la prevalencia de galactosemia en España es similar a la de otros países occidentales, 1 caso por cada 50.000 o 60.000 niños nacidos [2]. La prevalencia al nacimiento de galactosemia clásica se estima a partir de los datos de Galicia en 1:62.044, 10 casos de 1978 a 2010 [37] (en el periodo de instauración del cribado con MS/MS la prevalencia se estima en 1:42.033, 5 casos de 2000 a 2010 [38]). La tecnología utilizada en Galicia para el cribado de los tres tipos de galactosemia es la espectrometría de masas con ionización por electrospray (ESI-MS/MS) [25], complementado con determinación de sustancias reductoras en orina [26,38]. Un grupo de expertos españoles, basándose en las mismas consideraciones que el panel de expertos norteamericano, recomienda la inclusión de la galactosemia entre las enfermedades a cribar dentro del programa de cribado neonatal en el SNS [2].



## II. Objetivo

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



### III. Metodología

Este documento parte de 2 informes anteriores en los que se evaluaba la eficiencia de un programa de cribado que hiciera uso de la tecnología del MS/MS para detectar conjuntamente varias enfermedades [39,40]. En el presente informe se comparan dos opciones:

- la estrategia actual en España (salvo en Galicia) consistente en no realizar el cribado de galactosemia a los recién nacidos, optando por tratar a los pacientes una vez presentan los primeros síntomas o sospecha de sufrir galactosemia al tiempo que se realizan las pruebas para el diagnóstico de la enfermedad;
- la ampliación del programa de cribado de metabolopatías mediante MS/MS con una nueva enfermedad, la galactosemia clásica. En esta estrategia se asume que el MS/MS está instalado y utilizándose para cribar otras enfermedades en el recién nacido. Alternativamente se comparará la estrategia de no cribado con el cribado mediante técnicas fluorimétricas.

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

La perspectiva adoptada en una evaluación económica delimita la naturaleza de los costes que se incluyen en la evaluación. Al tratarse este estudio de un informe para el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), la perspectiva del análisis fue la perspectiva conjunta del Sistema Nacional de Salud (SNS) y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD), es decir, tenemos en cuenta los costes sanitarios y de dependencia que son incurridos por el sector público. De forma complementaria se realiza un análisis desde la perspectiva social, es decir, incluyendo los costes por pérdida de productividad debido a enfermedad o muerte del paciente.

La medida de resultado utilizada son los años de vida ganados (AVG). Al tratarse de una medida de salud genérica, es decir, no específica para una enfermedad concreta, nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud.

La evaluación económica se basó en un modelo de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la epidemiología de la galactosemia clásica, la eficacia de la prueba de cribado, así como sobre las consecuencias de la enfermedad cuando ésta es identificada

precozmente frente al padecimiento de sus manifestaciones clínicas en términos tanto de costes como de efectos en salud. El modelo toma la forma de un árbol de decisión con dos ramas principales donde comparamos las estrategias mencionadas anteriormente: 1) cribado neonatal de la galactosemia clásica 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 ratio coste-efectividad incremental (RCEI). Esta ratio se define como la diferencia de los costes medios de cada alternativa dividida por la diferencia de la efectividad media de cada alternativa. En el numerador tenemos el coste incremental de cribar frente a no cribar y en el denominador, la efectividad incremental obtenida al comparar estas dos alternativas.

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

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVG. Aunque no existe consenso en España sobre cuál debe ser la disponibilidad a pagar de referencia para un financiador por cada unidad de AVG, en este trabajo se consideró la recomendación general de emplear 30.000 € por AVG [41], umbral empleado habitualmente en los estudios coste-efectividad en España. Es decir, se considera que una estrategia es coste-efectiva si ésta genera AVG a un coste inferior a 30.000 € por unidad.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida et al. [42] 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 (AVG) se han descontado al 3%.

Se ha estimado un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se ha realizado un análisis de sensibilidad determinístico, variando aquellos parámetros más relevantes y un análisis de sensibilidad probabilístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar.

## III.1. Revisión de la literatura

Se realizaron varias búsquedas estructuradas en diferentes recursos documentales con diferentes objetivos. Se ejecutaron estrategias de búsqueda en agosto de 2013 en las bases de datos MEDLINE y MEDLINE in Process (OvidSP), EMBASE (Elsevier), Cochrane CENTRAL y Revisiones Sistemáticas (OvidSP) y DARE, NHS-EED y HTA a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD). 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.2. Modelo conceptual

La estructura del árbol de decisión sigue en gran medida el diseño utilizado en los anteriores informes [40,43].

Se definen dos ramas principales, tal como se observa en la Figura 1. La rama superior ("Cribado") representa la ampliación del programa de cribado a una nueva enfermedad, la galactosemia, para todos los neonatos; mientras la rama inferior ("No cribado") representa que la galactosemia no se incorporará al programa, por lo que su detección continuará realizándose al aparecer los síntomas clínicos. 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 galactosemia desde su detección diagnóstica.

La prueba de cribado, para la que se ha asumido una cobertura del 100% de los neonatos, se realiza a partir de la obtención de sangre seca (al igual que el cribado del resto de metabolopatías) y puede tener un resultado positivo o negativo. En caso de resultado positivo, se realiza una prueba diagnóstica confirmatoria en el centro de referencia, utilizando una muestra de sangre venosa no coagulada obtenida por punción venosa. El resultado de esta prueba puede confirmar que el neonato padece la enfermedad cribada (verdadero positivo), lo que implicaría derivar al paciente a los servicios hospitalarios de pediatría para 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, tras informar a la familia. En el caso del cribado de la galactosemia tipo 1 o clásica, un falso positivo puede indicar la existencia de una galactosemia tipo 2 o 3, la cual habitualmente cursa con síntomas más leves.

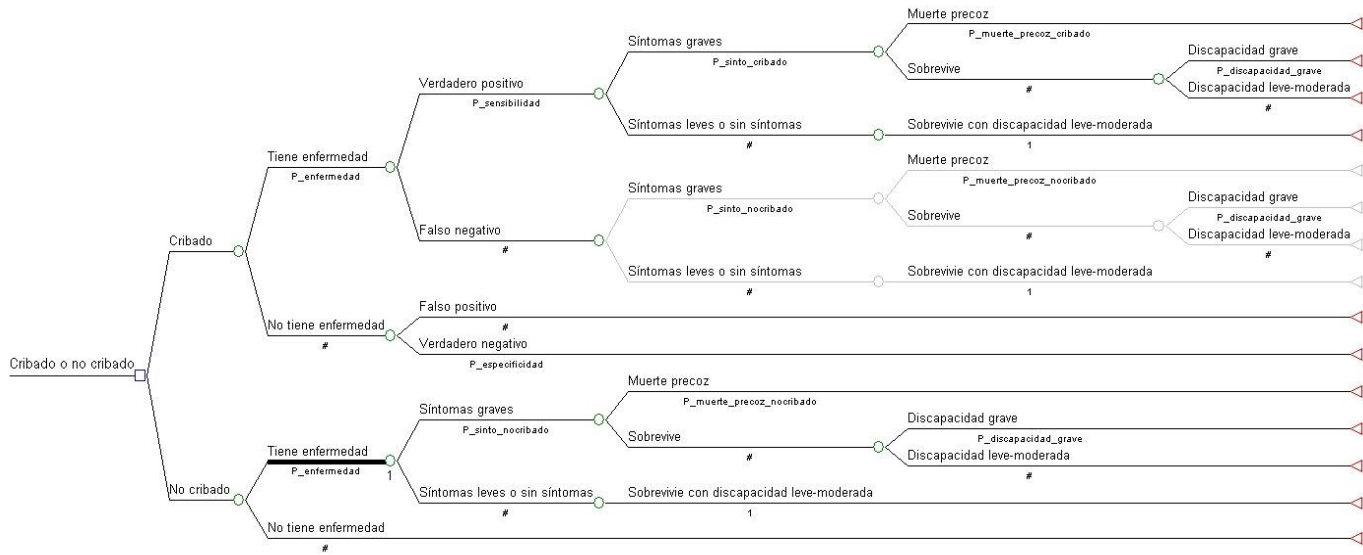
Aunque la mayoría de resultados negativos del cribado corresponden a neonatos que no padecen la enfermedad (verdadero negativo), es posible la aparición de falsos negativos debido a que el neonato fue trasfundido o a que no había recibido leche materna cuando fueron recogidas las muestras para el cribado. Estos pacientes serían tratados, a efectos del curso de la enfermedad de idéntica manera que los pacientes no cribados. Sin embargo, aunque teóricamente esto es posible, todos los estudios indican sensibilidad del 100% e inexistencia de falsos negativos [20–23,44]. Por lo tanto, en el caso base se asumirá que no existen falsos negativos (sensibilidad del 100%) aunque este supuesto luego será modificado en el análisis de sensibilidad, de ahí que en el modelo se presente, en esta rama, un curso similar al que ocurriera en el caso de un paciente no cribado.

La evolución de la enfermedad aparece dos veces en el árbol, en la rama de cribado cuando se producen verdaderos positivos y en la rama de no cribado. Aunque se trata de la misma estructura, las probabilidades que determinan el curso de la enfermedad son diferentes si ésta ha sido diagnosticada precozmente tras el cribado neonatal (verdadero positivo) o si el diagnóstico se realiza al presentar el paciente la sintomatología propia de la galactosemia clásica durante el periodo neonatal entre los no cribados. Se prevé una menor probabilidad de aparición de síntomas y una menor probabilidad de muerte en pacientes cribados, debido a una mayor probabilidad de diagnóstico temprano, en comparación con pacientes no cribados donde el tratamiento solo se inicia después de la aparición de síntomas en el 100% de los casos.

En el modelo asumimos que los pacientes asintomáticos o con síntomas leves sobreviven con discapacidad leve-moderada, mientras que los pacientes que tuvieron síntomas graves en el periodo neonatal pueden morir precozmente o sobrevivir con discapacidad o deterioro cognitivo leve-moderado o grave. Además, se asume que el 100% de los pacientes, una vez diagnosticados, siguen de por vida una dieta restrictiva de lactosa de modo que los síntomas que aparezcan en el medio o largo plazo no se deben a falta de adherencia a la dieta restrictiva sino a la propia evolución de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento

médico y la evolución en el largo plazo serán igual en la estrategia de cribado y en la estrategia de no cribado. Esto se fundamenta en estudios que han demostrado que algunas de las complicaciones en el largo plazo pueden ser independientes de la precocidad en el inicio del tratamiento [13–18].

**Figura 1. Esquema general del modelo**



El símbolo “#” representa la probabilidad complementaria



## III.3. 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.3.1. Estimación de las probabilidades

La estimación de las probabilidades para este modelo se ha realizado a partir de la literatura especializada. Debido a la escasez de estimaciones de calidad se han combinado datos de varios estudios junto con la opinión de expertos.

#### III.3.1.1. Prevalencia al nacimiento y probabilidades relacionadas con el programa de cribado y el periodo neonatal

Aunque en ocasiones, por conveniencia, se habla de “incidencia” de los ECM, el cálculo de una incidencia real para este tipo de defectos no es viable al existir muchos casos perdidos por aborto espontáneo o fallecimientos atribuidos a causas distintas de la galactosemia, que no son 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 enfermedad de entre los neonatos vivos durante un determinado periodo de tiempo [45]. En España, se estima la prevalencia al nacimiento de la galactosemia clásica en 1:62.044, prevalencia estimada a partir de los datos recopilados de 1978 a 2010 por el Programa de Cribado de Galicia [37]. Esta prevalencia se corresponde aproximadamente con la informada en población caucásica [2]. En el modelo, se asume que habrá el mismo número de casos afectados en la rama de cribado y en la de no cribado. Esto supone que el valor de prevalencia al nacimiento se emplea, tanto en la rama de cribado como en la rama de no cribado del modelo, como la probabilidad de tener la enfermedad. La rama de cribado supone también que el total de verdaderos positivos y falsos negativos debe coincidir con este valor.

Pese a obtener información muy detallada del programa de cribado gallego, no fue posible diferenciar los datos de sensibilidad y especificidad por cada enfermedad debido a cómo se recogía esta información en sus sistemas de información. Por este motivo y asumiendo

estos parámetros como inherentes a la tecnología utilizada, se tomaron los datos informados por varios autores. Según Jensen et al. tanto la sensibilidad como la especificidad del MS/MS para la galactosemia es del 100% [22]. Otros estudios en los que se evaluaba el cribado de la galactosemia mediante métodos distintos de MS/MS encontraban una sensibilidad del 100% [20,21,23,24], por lo que en el caso base de nuestro modelo la sensibilidad es del 100%. En el análisis de sensibilidad probabilístico este valor se varía con el fin de introducir la posibilidad de incertidumbre ya que en teoría existe la posibilidad de falsos negativos. Puesto que también está documentada en la literatura la existencia de falsos positivos, en el caso base se ha adoptado un enfoque conservador utilizando una especificidad del 99,7%, valor repetido en 2 publicaciones [21,23].

De acuerdo a la mayoría de los autores, la probabilidad de complicaciones graves y de muerte precoz en el periodo neonatal son los principales determinantes que diferencian la rama de cribado y la rama de no cribado [13]. Se han identificado varias publicaciones que informan sobre la gravedad de la enfermedad y sobre el número de fallecimientos dentro de programas de cribado [24,35,37,46–48]. La tasa de fallecimientos entre pacientes con la enfermedad cribados se ha estimado en un 10,11% a partir de varias fuentes [24,35,37,46–48]. Suponiendo que el 70% de los pacientes tiene síntomas graves [35], la tasa de fallecimiento de los pacientes con síntomas graves se estima en 14,45%. Estos son los valores utilizados en la rama de cribado en el caso base de nuestro modelo.

Por el contrario, no se han identificado fuentes rigurosas en las que se informe de la probabilidad de aparición de síntomas y de la probabilidad de muerte precoz en pacientes no cribados. Por lo tanto, se optó por realizar algunas asunciones. Se ha supuesto que la probabilidad de aparición de síntomas en pacientes no cribados es superior a la probabilidad en pacientes cribados. Se ha supuesto también que la probabilidad de muerte precoz es casi el doble en pacientes no cribados que en pacientes cribados.

En la Tabla 1 se recogen las probabilidades utilizadas en el modelo en el caso base para representar el curso de la enfermedad en el periodo neonatal.

<b>Tabla 1. Parámetros relacionados con el cribado y periodo neonatal (Caso base)</b>				
	<b>Con cribado</b>		<b>Sin cribado</b>	
	<b>Valor</b>	<b>Fuente</b>	<b>Valor</b>	<b>Fuente</b>
Prevalencia al nacimiento	0,000016118	Programa de Cribado de Galicia	0,000016118	Programa de Cribado de Galicia
Sensibilidad	1	Jensen et al. 2001 Camelo et al. 2009 Freer et al. 2010 Kwon et al. 2010	-	-
Especificidad	0,997	Camelo et al. 2009 Kwon et al. 2010	-	-
Probabilidad de aparición de síntomas graves en el periodo neonatal	0,70	Milánkovics et al. 2010	0,85	Supuesto
Probabilidad de muerte precoz entre pacientes graves	0,1445	Estimado a partir de: Badawi et al. 1996 Shchulpis et al. 1997 Aoki et al. 2003 Xunta Galega 2010 Milánkovics et al. 2010 Ohlsson et al. 2010	0,239	Supuesto

### III.3.1.2. Probabilidades relacionadas con el tratamiento y seguimiento de la enfermedad

Las probabilidades de aparición de complicaciones relacionadas con la galactosemia (cataratas, insuficiencia ovárica, osteoporosis, déficits cognitivos y trastornos del lenguaje) son iguales tanto si el paciente ha sido diagnosticado precozmente mediante cribado neonatal como si el diagnóstico se realiza debido a la aparición de síntomas [15,49]. No obstante, existe la posibilidad de que la sintomatología durante el periodo neonatal antes de tenerse un diagnóstico sea de tal gravedad, una hemorragia cerebral por ejemplo, que provoque en el paciente un daño neurológico grave. La diferencia, por tanto, entre cribado y no cribado vendrá determinada por el hecho de que entre los pacientes no cribados la probabilidad de aparición de síntomas graves en el periodo neonatal es superior a la misma probabilidad en pacientes cribados. Al mismo tiempo, la literatura describe distintos grados de deterioro cognitivo en los pacientes con galactosemia seguidos en el largo plazo de modo que en el caso base del modelo, la probabilidad de discapacidad grave se obtuvo

de estudios observacionales [15,49] donde el 25% de los pacientes presentaban un coeficiente de inteligencia excepcionalmente bajo (Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ)<70). Estas probabilidades fueron utilizadas también en la estimación de los costes relacionados con la atención social a estos pacientes (véase siguiente apartado).

La Tabla 2 muestra los valores utilizados en el análisis del caso base del modelo para cada uno de los parámetros relacionados con las complicaciones relacionadas con la galactosemia, tanto en la rama de cribado como en la de no cribado.

**Tabla 2. Parámetros relacionados con las complicaciones de la enfermedad (Caso base)**

	<b>Valor</b>	<b>Fuente</b>
Probabilidad de discapacidad grave (de sufrir una discapacidad grave tras haber sobrevivido a una sintomatología grave en el periodo neonatal)	0,25	Estimado a partir de: Coss et al. 2013 Waisbren et al. 2012
Probabilidad de cirugía de cataratas	0,03	Waggoner et al. 1990
Probabilidad de tener insuficiencia ovárica (el 100% recibe tratamiento)*	0,90 (90% de las mujeres)	Supuesto a partir de: Coss et al. 2013 Berry et al. 2008 [50]
Probabilidad de tener osteoporosis (el 100% recibe tratamiento)	0,27	Estimado a partir de: Coss et al. 2013 Waisbren et al. 2012

\*Se asume que el 50% de los pacientes son mujeres.

### III.3.2. Estimación de los costes

Todos los costes se expresaron en euros de 2013, actualizando mediante el correspondiente incremento del índice de precios de consumo (IPC) en caso necesario.

#### III.3.2.1. Costes del programa de cribado

Se ha estimado el coste del programa de cribado para dos tecnologías, el MS/MS y la fluorescencia. Adoptando una posición conservadora, utilizaremos en el caso base el mayor de los costes estimados. La estimación de los costes se ha realizado tras consultar a expertos por las tareas a realizar durante el cribado y los recursos implicados en estas tareas. Para los recursos humanos se preguntó sobre el tiempo dedicado

a cada tarea, el tipo de recurso y el salario medio de ese tipo de recurso. Para los recursos materiales se recopiló su uso y coste unitario.

Para poder evaluar la eficiencia del cribado de la galactosemia mediante el uso de la tecnología MS/MS deben considerarse únicamente los costes adicionales de añadir esta enfermedad al programa de cribado con MS/MS ya existente. Puesto que en este modelo asumimos que el programa de cribado neonatal mediante MS/MS ya se está realizando para 7 enfermedades, los costes relacionados con la adquisición, amortización y mantenimiento de los equipos no se consideran en el análisis. Además, la obtención de la muestra de sangre seca mediante la prueba del talón se hace de forma rutinaria para la detección precoz de esas otras enfermedades, así que sus costes tampoco se consideran.

El coste de la prueba de cribado se ha estimado en base a la información proporcionada por el centro de cribado de Galicia, único centro donde se realiza el cribado de la galactosemia. Se identificaron las tareas de picado de muestras, preparación y lectura de placas realizadas por un técnico especialista de laboratorio, el tiempo de un facultativo para el control, seguimiento, análisis, valoración y validación de muestras y resultados, así como el coste de los reactivos.

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

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

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

Fuente: Programa de cribado de la comunidad de Madrid

El tiempo dedicado a cada tarea y el coste por muestra de cada uno de los recursos utilizados durante el cribado se recoge en la Tabla 4. En un laboratorio como el centro de cribado de Galicia se procesan entre 120 y 170 muestras diarias, incluidas re-evaluaciones. Los cálculos estimados se han realizado teniendo en cuenta los costes informados por este

laboratorio y una media de 145 muestras diarias. Se estima el coste del cribado de la galactosemia en 1,71 € por muestra (incluye la prueba de sustancias reductoras en orina). Este coste no incluye la recogida de la orina seca ni los análisis necesarios para descartar galactosemia tipo 2 en determinados casos (cromatografía en capa fina).

**Tabla 4. Datos de utilización de recursos y costes del cribado de la galactosemia con MS/MS en Galicia**

	Minutos/día	Coste por muestra
<b>MUESTRA ORINA (prueba de reductores)</b>		
Reactivo		0,019 €
Técnico - picado muestras	60	0,15 €
Técnico - preparación placas	90	0,22 €
<b>Total muestra orina</b>		<b>0,39</b>
<b>MUESTRA SANGRE</b>		
Reactivo		0,1 €
Técnico - picado muestras	45	0,11 €
Técnico - preparación placas	45	0,11 €
Técnico - lectura de placas	2 minutos por muestra	0,72 €
<b>Total muestra sangre</b>		<b>1,04</b>
<b>Facultativo</b> – control / seguimiento / análisis / valoración / validación	180	0,27 €
<b>Coste del cribado de galactosemia por muestra</b>		<b>1,71 €</b>
<b>Coste del cribado de galactosemia por muestra sin la prueba de reductores de orina</b>		<b>1,32</b>

Fuente: Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínico Universitario de Santiago

No obstante, la prueba de cribado con MS/MS podría realizarse sin incorporar la prueba de sustancias reductoras en la orina [22]. Si este fuera el caso, el coste por muestra lo estimamos en 1,32 €. La no realización de la prueba de sustancias reductoras en orina implicaría un menor coste y uso de recursos, y un posible aumento de falsos positivos que pudieran ser casos sanos o casos con galactosemia tipo 2.

Un método alternativo para el cribado de la galactosemia es la fluorescencia. El coste de la prueba de cribado haciendo uso de esta tecnología se ha estimado a partir de información proporcionada por el centro de cribado del País Vasco (Tabla 5). El resultado del coste por muestra coincide con el visto más arriba para el cribado con MS/MS y prueba de sustancias reductoras en orina.

**Tabla 5. Datos de utilización de recursos y costes del cribado de la galactosemia mediante fluorescencia (estimación)**

<b>MUESTRA SANGRE</b>	<b>Minutos/día</b>	<b>Coste por muestra</b>
Reactivo		1 €
Técnico	210	0,66 €
Facultativo	10	0,051 €
<b>Coste del cribado de galactosemia por muestra</b>		<b>1,71 €</b>

Fuente: Laboratorio de Salud Pública. Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

Como decíamos, adoptando una posición conservadora, utilizaremos el mayor de estos costes en el caso base, 1,71 € por muestra. Sin embargo, debido a la incertidumbre sobre el coste por muestra de los diversos métodos y protocolos empleados en la literatura y en la práctica para cribar la galactosemia, se realizarán análisis determinísticos para varios costes por muestra.

### III.3.2.2 Costes del diagnóstico en el periodo neonatal

Tanto para confirmar un resultado positivo del cribado como para confirmar un diagnóstico en el caso de sospecha de la enfermedad debido a síntomas y en ausencia de cribado, es necesario determinar la actividad enzimática de galactosa-1-fosfato uridil transferasa en eritrocitos obtenidos a partir de sangre total en EDTA. El coste de la prueba se estima en 165 € según datos del Centro de Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínic de Barcelona [comunicación personal]. Se asume en el modelo que este coste incluye el coste del material y del tiempo de personal para la extracción de sangre y el análisis.

Por último, tanto los pacientes que provienen del programa de cribado como los pacientes en ausencia de programa de cribado, tanto si tienen síntomas graves como leves, serán ingresados en el hospital para la realización de pruebas y/o para el tratamiento de los síntomas. El coste de un día de estancia hospitalaria se ha estimado a partir de la información disponible en el portal estadístico del SNS [51], teniendo en cuenta el coste de la estancia, el número de días de estancia y el número de pacientes ingresados con diagnóstico principal correspondiente al código CIE9MC 271.1 (galactosemia), durante los años 2010 y 2011. Actualizando por el incremento del IPC el coste diario resultante sería de 358 €. Este valor se aproxima a los costes de día de estancia en neonatos encontrados en la base de datos de costes unitarios eSalud (<http://www.oblikue.com/bddcostes>). Teniendo en cuenta valores

mínimos y máximos de días de estancia informados en el portal estadístico del SNS, se ha supuesto que la estancia media de un paciente leve es de 7 días mientras que la estancia de un paciente grave es de 20 días. A partir de la opinión de expertos, se estima que la estancia media de un neonato con un resultado del cribado positivo falso es de 4 días. Todos estos valores son variados en el análisis de sensibilidad probabilístico.

### III.3.2.3. Costes del seguimiento y tratamiento de la enfermedad

Durante el curso de la enfermedad se tienen en cuenta los siguientes tipos de costes: costes del seguimiento de la enfermedad, coste del tratamiento dietético durante los 2 primeros años de vida y costes asociados al tratamiento de la aparición de problemas relacionados con la enfermedad como cataratas, insuficiencia ovárica y osteoporosis.

Los recursos sanitarios empleados durante el seguimiento programado de estos pacientes incluyen visitas a especialistas y pruebas diagnósticas. Para el cálculo del uso de recursos se acudió a una guía de práctica clínica publicada en España recientemente [13] y a la consulta de expertos. Los costes unitarios de los diferentes conceptos se obtuvieron de varias fuentes consistiendo fundamentalmente en tarifas públicas. El uso de recursos durante el seguimiento, los costes unitarios y sus respectivas fuentes se recogen en la Tabla 6.

<b>Concepto</b>	<b>Frecuencia de uso</b>	<b>Coste unitario</b>	<b>Fuente</b>
Consulta de pediatría	Cada 3 meses el primer año Cada 4 meses de 1 a 4 años de edad Cada 6 meses de 5 a 18 años Anual a partir de 18 años	Primera consulta: 133,27 € Sucesiva: 79,65 €	BOC (Tarifa Canarias 2012)
Hemograma	Cada 6 meses de 0 a 18 años Cada 2 años a partir de 18 años	2,99 €	eSalud (Tarifa Valencia 2009)
Perfil bioquímico	Cada 6 meses de 0 a 18 años Cada 2 años a partir de 18 años	35,82 €	eSalud
Bioquímica específica: galactosa-1-fosfato	Cada 3 meses de 0 a 2 años Cada 6 meses de 3 a 18 años Anual a partir de 18 años	102 €	Centro de Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínic de Barcelona [comunicación personal]



**Tabla 6. Uso de recursos sanitarios durante el seguimiento**

Concepto	Frecuencia de uso	Coste unitario	Fuente
Biomicroscopia oftalmológica	Anual de 0 a 18 años Cada 2 años a partir de 18 años	135,86 €	eSalud (Tarifa Extremadura 2010)
Densitometría ósea	A los 2, 4, 8, 12 y 16 años	73,19 €	BOC (Tarifa Canarias 2012)
Ecografía pelviana*	Antes de los 3 años, a los 10 y a los 12	32,95 €	eSalud (Tarifa Valencia 2003)
Test de respuesta de la LH a la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina)*	Antes de los 3 años, a los 10 y a los 12	177 €	Supuesto: 157 € (1 vial de 2,8 ml Procrin®, portalfarma.com) + 50 € (coste estimado de tiempo prueba, análisis, especialistas, reactivos)

\* Sólo en mujeres.

Actualmente no existe tratamiento para la galactosemia más allá de seguir una dieta libre en lactosa y restringida en galactosa. Como sustitutivo de la leche animal, el SNS financia las fórmulas de proteína de soja hasta 2 años cuando existe compromiso nutricional en lactantes con requerimientos especiales de energía y/o nutrientes como alergia o intolerancia diagnosticada a las proteínas de leche de vaca, tal es el caso de los neonatos con diagnóstico de galactosemia [52]. Aunque los requerimientos son valorados individualmente, tras consultar con expertos hemos supuesto lo siguiente: 1) en lactantes de 0 a 6 meses: 200 ml/Kg/día; para un peso de 4 kg, serán necesarios 800 ml/día de una fórmula al 15% equivalente a 120 g/día de producto; 2) de 6 a 24 meses, suponemos 500 ml de fórmula al día equivalente a 75 g/día de producto. Suponiendo que el coste unitario de 400 gramos de fórmula de soja con calcio es de 16 €, el coste de la fórmula de soja será de 1424 € en el primer año y de 1095 € el segundo año. Para estimar el coste se han tomado precios de venta al público de preparados para lactantes a base de soja y enriquecidos con calcio (recomendado por guías nutricionales) disponibles en el mercado español.

En la literatura se describen varias complicaciones que aparecen en el paciente con galactosemia, de las que se han tenido en cuenta únicamente las tres con mayor prevalencia y/o tratamiento más costoso [16]. Como veíamos en anteriores apartados algunos pacientes deberán someterse en algún momento a una cirugía de cataratas, recibir tratamiento para la osteoporosis (ácido alendrónico) y, en el caso de las

mujeres, terapia hormonal sustitutiva cuando hay insuficiencia ovárica. Como no ha sido posible encontrar en la literatura datos sobre la edad media a la que ocurre los dos primeros eventos, se ha supuesto que el tratamiento se inicia a los 40 años.

El uso de recursos terapéuticos, los costes unitarios y sus respectivas fuentes se recogen en la Tabla 7.

<b>Tabla 7. Uso de recursos sanitarios durante el tratamiento</b>			
<b>Concepto</b>	<b>Frecuencia de uso</b>	<b>Coste unitario</b>	<b>Fuente</b>
Fórmula de soja con calcio (400 g)	De 0 a 6 meses: 120 g/día De 6 a 24 meses: 75 g/día	400 g: 16 €	Varias fuentes de precios de venta al público
Cirugía de cataratas*	Una vez en la vida, suponemos a los 40 años (supuesto)	1411,10 €	eSalud (media de 4 fuentes)
Ácido alendrónico 70 mg (para el tratamiento de la osteoporosis)*	5 años de tratamiento, comenzando a los 40 años (supuesto)	1 comprimido semanal: 3,12 € Total 5 años: 811,85 €	Ficha técnica del medicamento (AEMED) Precio menor según Portalfarma.com
Terapia hormonal sustitutiva (para el tratamiento de la insuficiencia ovárica)**	4 años de tratamiento, de los 12 a los 16 años Parches/día: de 1/8 a 1/4 los primeros 6 meses; aumento progresivo hasta 1 o 2 parches/día al final del tratamiento	1 parche de 25 microgramos de estradiol transdérmico: 0,39 € Total 4 años: 480,43 €	Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2012. Estrógenos. Ficha técnica del medicamento (AEMED) Precio menor según Portalfarma.com
* No todos los pacientes. Véase probabilidad de complicaciones en apartado anterior.			
** No todas las mujeres. Véase probabilidad de complicaciones en apartado anterior.			

El coste directo sanitario actualizado (descuento: 3%) del seguimiento de un paciente con deterioro cognitivo leve-moderado, incluido el tratamiento de las posibles complicaciones, y sin contar con la ayuda a la dependencia, se estimó en 17.762 € durante toda la vida del paciente. El coste correspondiente de un paciente con deterioro cognitivo grave sería ligeramente inferior debido al supuesto menor número de años vividos, 17.310 €.

### III.3.2.4. Costes de la dependencia

Las manifestaciones clínicas de la galactosemia con secuelas permanentes también están ligadas a unos costes relacionados con el

grado de dependencia que pueden sufrir sus afectados. Asumimos en el caso base de esta evaluación económica que, de los pacientes que han sobrevivido tras haber sufrido una sintomatología grave durante el periodo neonatal, el 25% sufre una dependencia grave como consecuencia de problemas neurológicos durante el periodo neonatal y/o retraso mental debido a la propia enfermedad. Este porcentaje, como vimos anteriormente, se fundamenta en varios estudios descriptivos [15,49]. Teniendo en cuenta que no todos los pacientes sufren sintomatología grave en el periodo neonatal y que una parte fallece, este 25% equivale al 15% de los pacientes con galactosemia (en el caso de los pacientes cribados). Estos pacientes optarán a las ayudas por dependencia estipuladas por el MSSSI. Debido a la variabilidad e incertidumbre acerca del grado de dependencia que pudieran experimentar estos pacientes, tomamos una postura conservadora en la evaluación y asumimos que optarían a la ayuda por dependencia moderada, nivel más bajo de dependencia considerado actualmente, y con una prestación que equivale a una cuantía de 401,2 € mensuales a recibir durante toda la vida del paciente. El coste actualizado (descuento: 3%) de la dependencia de estos pacientes se estimó en 145.617 € (para una esperanza de vida de 73 años, véase siguientes apartados). Estos costes no son incluidos en el análisis desde la perspectiva social al considerarse una transferencia.

### III.3.3. Pérdidas de productividad

No existe unanimidad sobre la inclusión de los costes de productividad en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. La guía británica de referencia del National Institute for Care and Clinical Excellence (NICE) [53], señala explícitamente 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 [54]. Como hemos visto, la galactosemia puede llevar a estados de alta dependencia, por lo que hemos incorporado en el análisis de costes aquellos debidos a las pérdidas de productividad de estos pacientes. Sin embargo, presentamos los resultados incluyendo estos costes por separado.

Este coste de oportunidad debido a las pérdidas de productividad, se contabiliza en aquellas ramas del modelo en las que el paciente deja de ser productivo entre los 18 años y la edad de jubilación (67 años), es decir, se tiene en cuenta en pacientes fallecidos precozmente y en

pacientes con discapacidad grave, definida como FSIQ<70 según veíamos anteriormente. Para ello, y basándose en el enfoque del capital humano [55], se ha estimado una ganancia media anual de un trabajador en España de 23.998,08 €, actualizando por IPC los resultados de la encuesta de estructura salarial del Instituto Nacional de Estadística (INE) [56]. En 50 años de actividad productiva esto equivale a un coste actualizado de 384.814 € (descuento: 3%).

### III.3.4. Estimación de la efectividad

Para medir los resultados en salud del cribado se ha utilizado la esperanza de vida de los pacientes, expresada como años de vida ganados (AVG). No ha sido posible localizar en la literatura información sobre utilidades o preferencias por los estados de salud en pacientes con galactosemia por lo que no ha sido posible estimar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de estos pacientes.

La esperanza de vida al nacimiento de la población española general ha sido obtenida del INE [57], estimándose en 82,27 años para individuos nacidos en 2011. Esta esperanza de vida se aplica a todos los pacientes con excepción de los pacientes que sufren de retraso mental excepcionalmente bajo (FSIQ<70), ya que evaluaciones económicas anteriores han supuesto que un mayor deterioro cognitivo conlleva una menor esperanza de vida [58].

Para modelar la pérdida de años de vida en la población que padece retraso mental excepcionalmente bajo, se ha empleado una aproximación similar a la de Carroll y Downs [58]. Estos dos autores realizaron un modelo de evaluación económica en el que consideraban diferentes esperanzas de vida en función del grado de retraso en el normal desarrollo del niño, basándose en las estimaciones de Bittles et al. [59]. Dado que en la evaluación de Carroll y Downs [58] se estima en 72,7 la esperanza de vida en población con deterioro cognitivo moderado y puesto que no existen pruebas de que los pacientes con galactosemia tengan menor esperanza de vida que la población general [60], se utiliza en nuestro modelo una esperanza de vida de 72,7 para los pacientes con capacidad cognitiva excepcionalmente baja.

## III.4. Análisis de sensibilidad probabilístico

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de diversas fuentes de información, algunas de ellas de baja calidad metodológica, y

se adaptaron mediante diferentes métodos, tal como se ha visto en los apartados anteriores. Todo esto da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro. Para que esta incertidumbre se refleje en los resultados del modelo, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo de 2º orden [61]. Para realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas, mostradas en la Tabla 8, dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando. En general, para modelar las probabilidades se utilizaron distribuciones de probabilidad beta, que representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento, respectivamente. Dada la incertidumbre en algunos de los parámetros, se ha optado por utilizar distribuciones de probabilidad uniformes. Se definió una distribución uniforme para la especificidad donde el valor mínimo es el valor utilizado en el caso base. En el caso de las probabilidades de aparición de síntomas y muerte precoz en ausencia de programa de cribado, el valor mínimo se corresponde con la media de los parámetros equivalentes en el caso de cribado y el valor máximo se basa en supuestos. Se establecieron límites para que en ningún caso estas probabilidades en pacientes cribados fueran mayores que en pacientes no cribados. Los costes se definieron como distribuciones gamma, donde el valor medio coincide con el valor elegido para el caso base y la desviación estándar es un 20% del valor medio. El número de días de estancia se representó mediante una distribución de probabilidad uniforme.

**Tabla 8. Valores usados en el análisis de sensibilidad probabilístico**

Parámetro	Valor
Prevalencia al nacimiento	BETA (1; 62043)
Sensibilidad	BETA (99999; 1)
Especificidad	UNIFORME (0,994; 1)
Probabilidad de aparición de síntomas graves en el periodo neonatal con programa de cribado	BETA (28; 12)
Probabilidad de muerte precoz entre pacientes graves con programa de cribado	BETA (14,45; 85,55)
Probabilidad de aparición de síntomas graves en el periodo neonatal sin programa de cribado	UNIFORME (0,70; 1)
Probabilidad de muerte precoz entre pacientes graves sin programa de cribado	UNIFORME (0,1445; 0,33)
Probabilidad de discapacidad grave	BETA (1; 3)
Coste del cribado de galactosemia por muestra	GAMMA (1,71 ± 20%)
Coste de un día de estancia hospitalaria	GAMMA (358 ± 20%)
Días de estancia de pacientes con resultado falso positivo en el cribado	UNIFORME (3; 5)

**Tabla 8. Valores usados en el análisis de sensibilidad probabilístico**

Parámetro	Valor
Días de estancia de pacientes con síntomas leves	UNIFORME (3; 11)
Días de estancia de pacientes con síntomas graves	UNIFORME (17; 23)
Coste de la prueba de galactosa-1-fosfato-eritrocitaria	GAMMA (165 ± 20%)
Coste de seguimiento y tratamiento en pacientes con deterioro cognitivo leve-moderado	GAMMA (17.762 ± 20%)
Coste de seguimiento y tratamiento en pacientes con deterioro cognitivo grave	GAMMA (17.310 ± 20%)
Coste de la dependencia en pacientes con deterioro cognitivo grave	GAMMA (145.617 ± 20%)
Coste por pérdida de productividad	GAMMA (384.814 ± 20%)
Distribuciones empleadas:	
- BETA (Nº de eventos; Nº de no eventos)	
- UNIFORME (Mínimo; Máximo)	
- GAMMA (Media ± Desviación Estándar)	

Se realizaron 1000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad de cribar la enfermedad frente a no cribarla. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad incremental.

Posteriormente, se representó la curva de aceptabilidad, que representa la probabilidad de que cribar galactosemia sea una estrategia coste-efectiva con respecto a la alternativa de no cribar esta enfermedad para una determinada disponibilidad a pagar (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) [62]. El VEIP indica, para cada disponibilidad a pagar, el coste de oportunidad que se produciría en caso de errar en la decisión de financiar o no el programa de cribado. Este coste de oportunidad puede interpretarse como un techo de gasto a las investigaciones adicionales que permitan erradicar la incertidumbre sobre esta decisión. Por lo tanto, si el VEIP es mayor que el coste esperado para obtener esta información adicional, puede afirmarse que es coste-efectivo realizar una investigación que erradica completamente la incertidumbre. Para disponibilidades a pagar que no presenten ninguna incertidumbre en la decisión, es decir, valores que en la curva de aceptabilidad presentaban una probabilidad de no errar próxima al 0% (existe poca incertidumbre sobre la no eficiencia de la nueva alternativa) o al 100% (existe poca

incertidumbre sobre la eficiencia de la nueva alternativa), el VEIP se aproxima a 0 €. Por el contrario, el VEIP se incrementa según aumenta la incertidumbre existente sobre la decisión a tomar. Puesto que el VEIP depende del tamaño de la población que vaya a beneficiarse de la tecnología evaluada, se calculó para una población de 450.000 neonatos anuales.

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 [61], modelando como variable dependiente los resultados del modelo, tanto de costes como de AVG. De esta manera, se calculó el porcentaje de la variabilidad de costes y efectividad explicados por cada uno de los parámetros del modelo.





## IV. Resultados

### IV.1. Resultados del caso base y resultado del análisis determinístico

La Tabla 9 presenta los resultados del caso base desde la perspectiva del SNS y del SAAD. El coste promedio por niño no cribado asciende a 0,71 €, mientras que el coste por niño cribado es de 7,20 €. Los años de vida descontados bajo cada rama se estimaron en 30,404203 y 30,404253 para la estrategia de no cribado y cribado, respectivamente. Por tanto, el programa de cribado de la galactosemia estaría ligado a un incremento en los costes medios por neonato de 6,49 € y a un incremento en la esperanza de vida media de la población de 0,00005 años. El coste incremental por AVG se estimó en 129.464 €/AVG, situándose por encima de la disponibilidad a pagar de referencia utilizada en este tipo de estudios.

<b>Tabla 9. Resultados del caso base</b>				
<b>Resultado</b>	<b>Cribado</b>	<b>No cribado</b>	<b>Incremental</b>	<b>RCEI (€/AVG)</b>
Coste	7,20 €	0,71 €	6,49 €	129.464 €/AVG
AVG	30,404253	30,404203	0,000050135	

Algunos de los parámetros del modelo fueron variados en un análisis determinístico probándose valores extremos o posibles (Tabla 10). Igualar la esperanza de vida de todos los pacientes independientemente de su discapacidad o probar costes de la prueba de cribado por muestra inferiores no hace variar los resultados de forma importante, obteniéndose RCEI muy elevadas en todos los casos. Suponer que el 100% de los pacientes no sometidos a cribado tendrán síntomas graves o que ninguno de los pacientes cribados morirá (supuestos irreales de acuerdo a lo observado en la literatura) hace disminuir algo más la RCEI pero sin llegar a alcanzar ratios próximas al umbral de los 30.000 €/AVG. Aunque es un extremo irreal, hemos probado a calcular la RCEI si suponemos que se dan simultáneamente los siguientes dos extremos: que la probabilidad de aparición de síntomas graves en el periodo neonatal en pacientes no cribados es 1 y que la probabilidad de muerte precoz en pacientes cribados es 0, entonces la RCEI sí sería inferior a 30.000 €/AVG y podría considerarse que el cribado es coste-efectivo.

En el análisis determinístico también se probaron valores alternativos para la prevalencia al nacimiento y para la especificidad de la prueba de cribado, obteniéndose RCEI próximas al umbral de coste-efectividad salvo para el caso de una prevalencia de 1:42.033 [38] donde la RCEI seguiría siendo alta, superior a 80.000 €/AVG. Para una especificidad del 100%, la ausencia de falsos positivos haría que el coste de la prueba de cribado, en media, disminuyera notablemente hasta 2,41 € (en comparación con 7,20 €), que el coste incremental se redujera también de forma considerable (1,70 frente a 6,49 €) y que, por tanto, la RCEI se redujera hasta 33.904 €/AVG.

Por último hemos variado el número de días de estancia de pacientes sin síntomas pero con un resultado positivo en la prueba de cribado (falsos positivos) y pacientes con síntomas leves, disminuyéndolo de 7 a 0 días, es decir, suponiendo que estos pacientes no fueran ingresados en el hospital. Si éste fuera el caso, entonces la RCEI sería de 43.657 €/AVG, cifra muy inferior a la obtenida en el caso base y próxima a un umbral de DAP de 30.000 €/AVG.

**Tabla 10. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico**

Parámetro	Valor en el caso base	Valor probado	RCEI (€/AVG)
Prevalencia al nacimiento	0,000016118	1/20.000	41.594
		1/42.033	83.246
Especificidad	0,997	1	33.904
Probabilidad de aparición de síntomas graves en el periodo neonatal (sin cribado)	0,85	1	94.264
Probabilidad de muerte precoz entre pacientes graves (con cribado)	0,1445	0	66.244
Probabilidad de muerte precoz entre pacientes graves (sin cribado)	0,239	0,5	42.296
		1	19.345
Los dos parámetros anteriores variados al mismo tiempo	0,1445 0,239	0 1	17.259
Esperanza de vida en pacientes con discapacidad grave	72,7	82,27	129.945

**Tabla 10. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico**

Parámetro	Valor en el caso base	Valor probado	RCEI (€/AVG)
Coste del cribado de galactosemia por muestra	1,71	0,5 €	105.230
		1 €	115.303
		2 €	135.249
Días de estancia de pacientes con síntomas leves y Días de estancia de pacientes con resultado falso positivo en el cribado	7	0	43.657
Tasa de descuento	3%	0%	47.312
		5%	200.997

Los resultados para otras perspectivas se muestran en la Tabla 11. Los resultados desde las perspectivas del SNS, sin incluir el coste de la dependencia o solo incluyendo los costes directos sanitarios en el corto plazo, son similares a los resultados vistos para el caso base. Desde la perspectiva social, es decir, incluyendo los costes por pérdidas de productividad, la RCEI sería todavía muy superior a una DAP de 30.000 €/AVG.

**Tabla 11. Resultados para otras perspectivas según los costes incluidos**

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI (€/AVG)
Costes directos sanitarios (sin costes de la dependencia) Perspectiva del SNS	6,85 €	0,33 €	6,52 €	130.027 €/AVG
Costes directos sanitarios en el corto plazo (primer año de vida)	6,59	0,11	6,49	129.443 €/AVG
Costes directos sanitarios y costes indirectos. Perspectiva social.	8,41	2,60	5,81	115.930 AVG

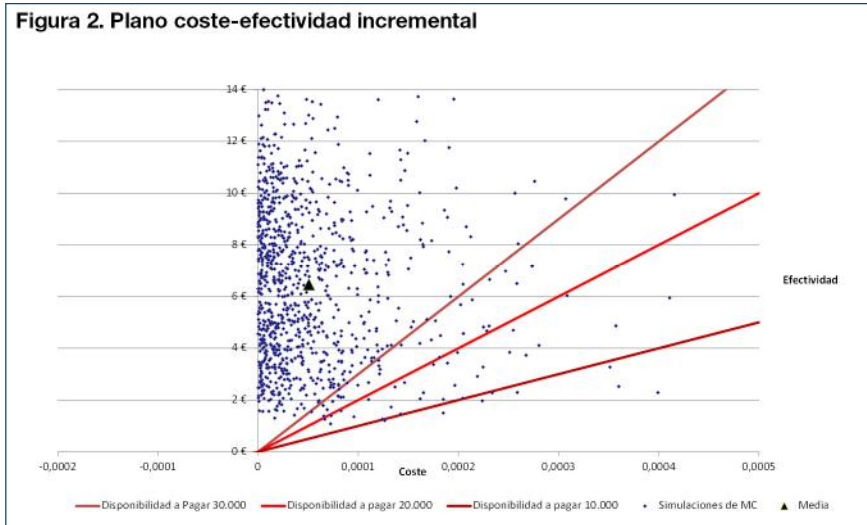
## IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 12 presenta los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% desde la perspectiva del SNS y del SAAD. Los valores promedios siguen siendo elevados. El coste incremental se estimó en 6,47 € [IC 95%: 1,82 €; 12,77 €] por niño, mientras los AVG incrementales se estimaron en 0,00005 [IC 95%: 0,0000 AVG; 0,00022 AVG]. La RCEI se estimó en 127.717,33 €/AVG con un intervalo de confianza al 95% muy amplio debido a la incertidumbre introducida a través de las distribuciones de probabilidad empleadas en este análisis de sensibilidad.

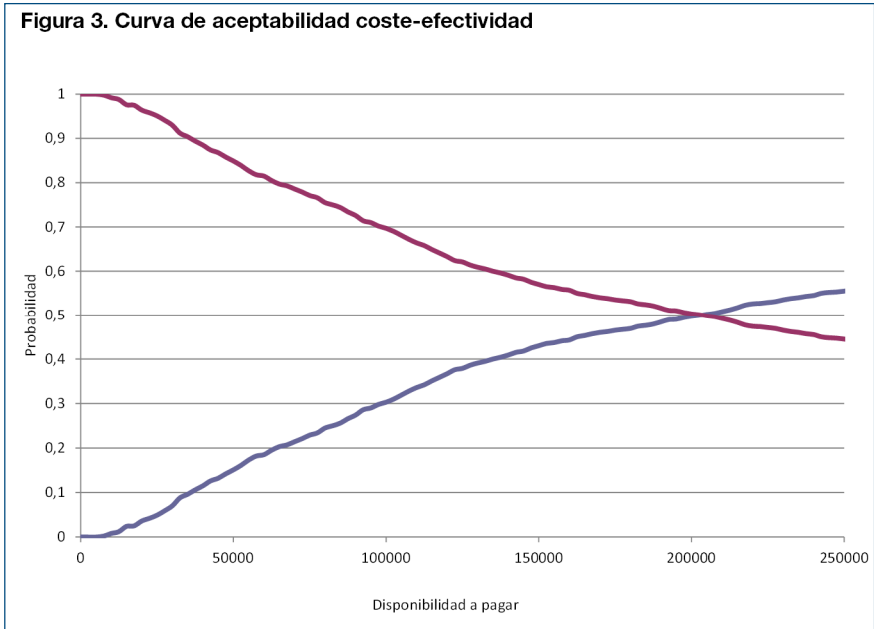
<b>Tabla 12. Resultados del análisis probabilístico</b>				
Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]	RCEI [IC 95%]
Coste (€)	7,16 € [2,28 €; 13,67 €]	0,69 € [0,01 €; 3,06 €]	6,47 € [1,82 €; 12,77 €]	127.717,33 €/AVG [8.136,02 €/AVG;
AVG	30,40425 AVG [30,40411 AVG; 30,40430 AVG]	30,40420 AVG [30,40391 AVG; 30,40430 AVG]	0,00005 AVG [0,00000 AVG; 0,00022 AVG]	20.679.614,91 €/AVG]

La Figura 2 representa, en el plano coste-efectividad incremental, los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. Observamos que 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), aunque también resultaría más costoso al situarse las simulaciones por encima del eje horizontal. Utilizando como referencia la línea de DAP de 30.000€ por AVG observamos además que la mayor parte de los puntos de las simulaciones quedan por encima de esta línea, indicando que en la amplia mayoría de los pares simulados el coste por AVG del programa de cribado es superior a esta DAP de referencia.

Figura 2. Plano coste-efectividad incremental

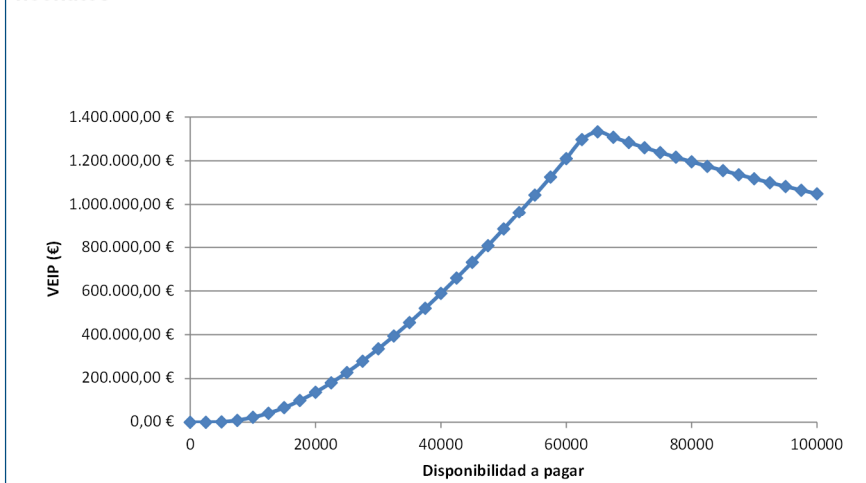


La Figura 3 muestra la curva de aceptabilidad para diferentes valores de DAP, es decir, la probabilidad de que el programa de cribado de la galactosemia sea coste-efectivo. La línea azul muestra la probabilidad de que el cribado neonatal de la galactosemia sea coste-efectivo, mientras que la roja se refiere a la probabilidad de que sea coste-efectivo no cribar esta enfermedad. Se observa que para DAP por debajo de (aproximadamente) 200.000 €/AVG, la estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva es la no inclusión de la galactosemia en el programa de cribado poblacional. Para DAP por encima de este valor, se consideraría coste-efectiva la realización de este programa. Si tenemos en cuenta la DAP de referencia de 30.000 €/AVG, el cribado neonatal de la galactosemia tiene una probabilidad muy baja de ser coste-efectivo, en torno al 7%. Desde la perspectiva del SNS los resultados son muy similares (no se muestran datos).



La Figura 4 representa el VEIP para una población de 450.000 neonatos al año. Para una DAP de 30.000 €/AVG, se incurriría en un coste de oportunidad de aproximadamente 335.689 € por haber errado en la decisión tomada. En consecuencia, se podría financiar una investigación que permitiera erradicar toda la incertidumbre en los parámetros del modelo, siempre que su coste fuese inferior a esa cantidad. Este coste de oportunidad es muy alto debido al alto nivel de incertidumbre sobre el resultado de coste-efectividad del programa de cribado.

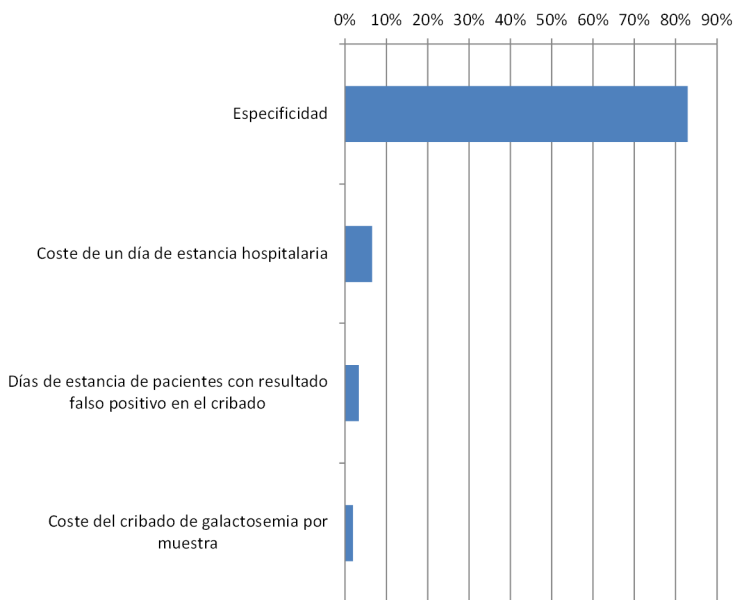
**Figura 4. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos**



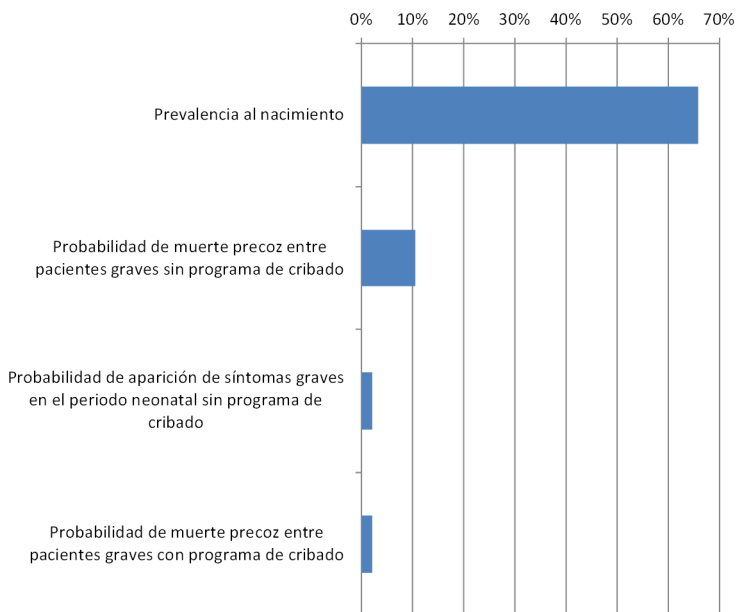
Tras analizar mediante modelos ANCOVA los parámetros que tienen mayor impacto en la variabilidad de los resultados incrementales obtenidos, la Figura 5 muestra los 4 parámetros que suman un mayor impacto en la variabilidad de los costes, mientras la Figura 6 hace lo mismo para los AVG.

Se observa que la especificidad de la prueba de cribado, o lo que es lo mismo el mayor o menor número de falsos positivos, explica la mayor parte de la variabilidad de los resultados de costes incrementales de la estrategia de cribar frente a la de no cribar la galactosemia. Le siguen en importancia el coste de un día de estancia hospitalaria y los días de estancia en el hospital de pacientes con falso positivo. Cuando solo tenemos en cuenta los costes directos sanitarios en el análisis (datos no mostrados en las figuras), es decir, asumiendo la perspectiva del SNS obviando el coste de la dependencia a largo plazo, la especificidad deja de ser la variable más relevante pasando el coste de la estancia y los días de estancia de los falsos positivos a los primeros lugares. En cuanto a la variabilidad explicada por la efectividad incremental, se observa que los parámetros que más impacto tienen sobre los resultados de efectividad son la prevalencia al nacimiento y la probabilidad de muerte precoz cuando no hay programa de cribado (Figura 6). Esto último se repite cuando se realiza el análisis desde la perspectiva del SNS.

**Figura 5. Impacto de la variabilidad de los parámetros en el coste incremental**



**Figura 6. Impacto de la variabilidad de los parámetros en los AVG incrementales**





## V. Discusión

Este estudio tenía por objetivo evaluar el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal poblacional de la galactosemia clásica en España comparando los resultados en salud y los costes del programa de cribado, basado en la tecnología de espectrometría de masas en tándem o en fluorescencia, frente a la detección mediante diagnóstico clínico.

A partir del análisis del caso base se obtuvo una RCEI de 129.464 €/AVG desde la perspectiva del SNS y del SAAD, muy por encima de la DAP de referencia utilizada en este tipo de estudios, 30.000 €/AVAC. Puesto que el caso base se sustenta sobre algunos supuestos y fuentes de datos sobre las que hay incertidumbre se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico. Al introducir la incertidumbre sobre algunos de los parámetros en el análisis de sensibilidad probabilístico, queda patente que la decisión de financiar esta tecnología está sujeta a gran incertidumbre, tal como ponen de manifiesto los amplios intervalos de confianza obtenidos en el análisis (RCEI: 127.717,73 €/AVG [IC 95%: 8.136,02 €/AVG; 20.679.614,91 €/AVG]).

La incertidumbre plasmada en estos resultados es consecuencia de la notable variabilidad existente en las estimaciones de muchos de los parámetros de entrada al modelo. El efecto de la variabilidad de la prevalencia al nacimiento en los resultados finales es esperable, al tratarse la galactosemia de una enfermedad rara en la que una diferencia de menos de una decena de casos puede suponer una modificación muy significativa del coste y efectividad incrementales del modelo. Las muertes precoces, por su parte, tienen en principio un doble efecto en los cálculos de resultados del modelo. Por un lado, una muerte precoz se traduce en un menor beneficio en forma de años de vida ganados. Por otro lado, desde un punto de vista puramente monetario, una muerte precoz produce un ahorro de costes directos sanitarios y de costes de dependencia. Sin embargo, en el caso de la galactosemia, dado que la precocidad en el inicio del tratamiento no afecta directamente a la evolución de la enfermedad en el largo plazo [13–18], los costes a largo plazo no son las variables más relevantes para explicar la diferencia de costes entre estrategias.

Se identificó un único estudio en el que se informaba de la sensibilidad y especificidad de MS/MS, ambas del 100%, para el cribado de la galactosemia [22]. Este estudio analizó retrospectivamente muestras

de sangre seca de 12 pacientes con galactosemia y 2055 controles aleatorios mediante espectrometría de masas en tándem. Los resultados del estudio permitieron concluir a los autores que MS/MS puede ser utilizada para el cribado neonatal de la galactosemia. Sin embargo, no se han identificado publicaciones en las que se informe de mejores estudios diagnósticos o de datos de sensibilidad y especificidad basados en experiencias de uso de MS/MS para el cribado de la galactosemia. Estas cifras tan elevadas podrían no representar la realidad ya que ninguna técnica de cribado es infalible y está documentada la existencia de falsos positivos. En la literatura se repite la especificidad de 99,7% en al menos dos publicaciones en las que se evaluaban técnicas varias para el cribado de la galactosemia, como el método enzimático-colorimétrico o técnicas fluorimétricas [21,23], por lo que este fue el valor utilizado en el caso base. Los falsos positivos, además de generar ansiedad en los progenitores, pueden tener un impacto económico importante en el corto plazo. Merecen especial atención el efecto de dos variables, el coste de un día de estancia hospitalaria y el número de días de estancia hospitalaria en pacientes con un resultado falso positivo en la prueba de cribado. Si este tipo de casos no fuera ingresado en el hospital, tal y como se hace en Países Bajos donde no se ingresa al paciente hasta no tener síntomas, el ahorro en costes podría incluso hacer que el programa de cribado fuera coste-efectivo para ciertos umbrales de DAP. El coste de estancia hospitalaria por día es elevado e incrementa el coste global del cribado si la proporción de falsos positivos es elevada. De ahí que la RCEI pase de 129.464 €/AVG cuando la especificidad es 99,7% a 33.904 €/AVG cuando la especificidad es del 100%.

## V.1. Otros modelos

En una evaluación económica precedente se concluía que el programa de cribado ampliado mediante MS/MS a cinco enfermedades seleccionadas (hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, MCADD, LCHADD, GA-I y la enfermedad de células falciformes) resultaba eficiente en España, en promedio, para una DAP de 30.000 €/AVG, aunque se concluía también que era conveniente realizar investigaciones adicionales para reducir la incertidumbre [39]. En cuanto al cribado de la galactosemia, han sido escasas las evaluaciones económicas identificadas en la literatura internacional.

Carroll y Downs realizaron una estimación individualizada de la eficiencia del cribado neonatal de varias metabolopatías usando MS/MS frente a continuar con su detección clínica [58]. Los costes se presentaron

como dólares americanos de 2004 y la medida de efectividad fueron los AVAC, descontados ambos al 3% y analizados para toda la vida de los pacientes. Los resultados individuales para cada enfermedad fueron de dominio del cribado frente a no cribar en todos los casos, salvo para la galactosemia y la hiperplasia adrenal congénita [58].

Camelo et al. realizaron un análisis coste-beneficio en el que evaluaban el cribado neonatal de la galactosemia, basado en un método enzimático-colorimétrico, en comparación con una estrategia selectiva en el estado de São Paulo, Brasil [21]. En este análisis los beneficios se definieron como los ahorros debidos a la ausencia o reducción de complicaciones crónicas, el ahorro en el tratamiento ambulatorio y los beneficios en términos de mejoras en la productividad de los pacientes. La ratio coste-beneficio resultante fue de 1,04, indicando que los beneficios del cribado superan a los costes del cribado para una incidencia de 1:19.984, la estimada para Brasil en este mismo estudio. El mismo análisis para una incidencia de 1:59.953, más próxima a la conocida para población caucásica, resultó en una ratio de 0,35, indicando que los costes del cribado superaban a los beneficios [21].

David Padilla et al. publicaron 2 estudios de análisis coste-beneficio en 2003 y 2009, el primero de ellos centrado en el cribado de la galactosemia en Filipinas [63], el segundo de ellos en el cribado neonatal de varias enfermedades, galactosemia entre ellas [64]. En ambos casos se evaluaba el cribado de la galactosemia realizado por medio del método de Beutler. En este análisis los beneficios se definieron como los gastos evitados de cuidados en el largo plazo derivados de la discapacidad, la pérdida de productividad evitada del paciente y la de sus cuidadores. Para una incidencia estimada en este mismo estudio en Filipinas de 1:106.006, los autores estimaron los costes netos del cribado en 898.900 \$, es decir, los costes del cribado superarían los beneficios. Los autores matizan sus resultados reconociendo que quizá la incidencia estimada no se corresponde con la real, de modo que los costes netos podrían ser inferiores [63]. En el segundo estudio concluyeron que el coste del cribado de la galactosemia mediante MS/MS superaba a los beneficios y por tanto no sería coste-efectivo el cribado de esta enfermedad por separado. Sin embargo, sí sería coste-efectivo como parte de un programa de cribado en el que entren otras 3 o 4 enfermedades [63].

Como vemos son pocos los estudios y en general poco comparables en método y en resultados con el estudio aquí presentado.

## V.2. Limitaciones

Una de las principales dificultades ha sido determinar la tecnología a evaluar ya que son varios los métodos disponibles para cribar la galactosemia [20–26,36]. El método seguido en Galicia combina MS/MS y la prueba de sustancias reductoras en orina [26]. Esta última prueba por sí sola no es sensible ni específica pero contribuye a diferenciar la galactosemia clásica de otras galactosemias[36], de ahí que se utilice de forma complementaria a otros métodos [26,34]. Por otro lado, previsiblemente la MS/MS será incorporada progresivamente en todos los programas del país dada su capacidad para cribar varias enfermedades al mismo tiempo. De ahí que fuera seleccionada como tecnología a evaluar en el presente modelo económico. Sin embargo, el protocolo a instaurar no tiene por qué corresponderse con el seguido exactamente en Galicia. En la literatura solo se identificó una referencia en la que se evaluaba MS/MS sin combinar con otras pruebas [22]. Por lo tanto, en la evaluación económica se han explorado distintos escenarios para distintos precios, incluida la posibilidad de utilizar la fluorescencia como método para el cribado neonatal. Si se decidiera implementar un programa de cribado de la galactosemia, la elección del método de cribado debería tener en cuenta no solo los criterios de efectividad y coste-efectividad, sino también los criterios organizativos, los cuales a su vez determinarán el impacto presupuestario.

Una alternativa no contemplada en el análisis pero que podría ser una opción es el cribado selectivo, es decir, el cribado de la galactosemia en neonatos que cumplen determinadas características tal y como ocurre en otros países [31,65,66]. Una opción podría ser la determinación inicial de cuerpos reductores en orina seguida de la determinación de galactosa por MS/MS en los recién nacidos con datos sugestivos de galactosemia clásica, es decir, que presenten determinados síntomas clínicos (ictericia sin causa clara, sepsis por *E. coli*, vómitos y rechazo de tomas al aumentar la ingesta de leche, etc.) o datos de tipo bioquímico (hiperfenilalaninemia transitoria, ictericia colestática, hipoglucemia, etc.). Sin embargo, esta estrategia podría no ser una opción práctica ya que prolongaría los tiempos de diagnóstico.

Por otro lado, en todo momento se ha evaluado la capacidad del cribado para la detección de la galactosemia clásica, encuadrándose las galactosemias tipo 2 y 3 entre los posibles falsos positivos. No obstante, la exploración de estos falsos positivos aunque suponen un coste conllevaría previsiblemente la identificación de otros casos.

Aunque los datos de prevalencia al nacimiento utilizados representan los casos encontrados en Galicia, la distribución de casos entre las regiones de España no tiene por qué ser igual ni homogénea. Por lo tanto, la realización de análisis más específicos para cada región podría arrojar resultados distintos a los presentados en este informe.

Sin embargo, la principal limitación de este estudio tiene que ver con la extrema dificultad para obtener estimaciones de calidad sobre las probabilidades que caracterizan el curso de la enfermedad. Al presentar una prevalencia al nacimiento muy baja, existen pocos trabajos publicados, presentando además una calidad metodológica heterogénea. Esta baja prevalencia al nacimiento lleva también a que los estudios observacionales revisados no incluyan, en general, más que unas pocas decenas de sujetos, lo que implica una baja potencia estadística y una variabilidad muy alta en cualquier estimación que se realice. Por ejemplo, algunos estudios no mencionaban la existencia o ausencia de muertes precoces dentro del programa de cribado [63,67,68]; en lugar de asumir que no se habían producido muertes se optó por no incluir el estudio en el análisis.

De igual manera, existe información insuficiente sobre la efectividad de los métodos de cribado. Rigurosamente hablando, los parámetros de sensibilidad y especificidad son inherentes a la técnica utilizada y dependen de los puntos de corte escogidos al realizar el cribado. Dada la escasez ya mencionada de publicaciones que informen al respecto, se ha optado por validar con expertos en estas enfermedades los valores extraídos de la literatura para cada uno de los parámetros de interés, además de realizar un análisis de sensibilidad probabilístico que permitió incorporar la incertidumbre y estudiarla.

El modelo supone una cobertura del programa de cribado del 100%. En un escenario más realista, este porcentaje podría disminuir por fallos del propio programa o progenitores que no autorizaran a realizar el cribado. Esta situación podría llevar a dejar de detectar algunos casos positivos aunque, dada la baja prevalencia al nacimiento de la galactosemia, la probabilidad de que esto ocurra sería muy baja.

Los costes del programa de cribado representados en el modelo son producto de un microanálisis del uso de recursos. En el caso de los recursos humanos, esto significa que no se modelan recursos “completos” sino fracciones del recurso en forma del tiempo requerido para realizar ciertas tareas. El objetivo de realizar este tipo de modelado es poder cuantificar el coste incremental que supone cribar una nueva enfermedad con MS/MS ya que, desde una perspectiva del uso de recursos materiales, esta ampliación del cribado sólo significa un

incremento en el uso de recursos cuando da lugar a repeticiones de pruebas para confirmar un positivo. El análisis de los costes está centrado, por lo tanto, en cada muestra y no en el programa de cribado como tal. Del mismo modo las técnicas fluorimétricas están disponibles en la mayoría de los laboratorios de cribado españoles por lo que el cribado de la galactosemia mediante fluorescencia no tendría que suponer un cambio organizativo importante. La limitación de este tipo de análisis es que dificulta la estimación de los requerimientos de recursos en términos absolutos para diferentes tamaños poblacionales.

Algunos de los supuestos incorporados en el modelo podrían ser cuestionados ya que no dejan de ser supuestos. Sin embargo, se ha intentado que éstos sean lógicos y próximos a la realidad. Por ejemplo, se ha supuesto que la probabilidad de muerte y de sufrir síntomas graves en el periodo neonatal nunca será mayor en pacientes cribados que en pacientes no cribados. Esto es coherente con los hallazgos que indican que el cribado, aunque no evita síntomas en todos los casos, sí adelanta el diagnóstico en una parte importante de los pacientes antes de que aparezcan síntomas [29]. También se ha supuesto que tanto los pacientes diagnosticados debido a síntomas clínicos como los diagnosticados mediante cribado siguen el mismo tratamiento a lo largo de su vida. Por simplificar, se ha supuesto que todos los pacientes cumplen con una dieta estricta y que sufren las mismas complicaciones a lo largo del tiempo.

Las guías publicadas permitían realizar una estimación bastante aproximada del uso de recursos para el seguimiento y tratamiento de la galactosemia. Este coste se ha intentado aproximar contabilizando las principales complicaciones informadas en la literatura. Aunque este análisis se podría haber complejizado, incorporando otras secuelas y tratamientos, no se consideró eficiente teniendo en cuenta que la evolución de los pacientes es independiente de la existencia de diagnóstico temprano (salvo por la aparición de secuelas neurológicas graves, lo cual no ha podido ser cuantificado de forma directa).

Los costes sociales han sido introducidos en el modelo desde el enfoque del capital humano. Este enfoque podría llegar a sobrestimar el verdadero impacto de la pérdida de productividad de un individuo. Por un lado, este enfoque asume un pleno empleo en la sociedad, lo que, dada la situación actual, estaría lejos de la realidad. Además, se cuantifica la vida productiva del individuo desde que cumple la mayoría de edad hasta que llega a la edad de jubilación. Sin embargo, en este análisis por simplificar se ha omitido el coste por pérdida de productividad de los potenciales cuidadores de pacientes altamente dependientes.

La elección de los AVG como medida de efectividad se ha debido a la ausencia de estudios que reflejen la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes, no sólo en la infancia, sino en la vida adulta, lo cual ha llevado a tomar la decisión de no incorporar medidas como los AVAC en el modelo.

En resumen, la incertidumbre sobre los principales parámetros determinantes de la efectividad del cribado hace que los resultados del análisis coste-efectividad no sean concluyentes. Por tanto, atendiendo al criterio de coste-efectividad el cribado poblacional de la galactosemia no podría ser recomendado.





## VI. Conclusiones

- La implantación del cribado neonatal de la galactosemia clásica no es coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG.
- La incertidumbre en los parámetros más influyentes en los resultados del modelo desaconsejan la financiación del cribado de la galactosemia ya que la probabilidad de que sea una opción coste-efectiva es baja para disponibilidades a pagar altas.



## VII. Recomendaciones

- Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar más habitual para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, no se puede recomendar la inclusión de la galactosemia clásica en los programas de cribado españoles atendiendo a criterios de coste-efectividad.
- Se recomienda realizar investigaciones adicionales, especialmente sobre la probabilidad de muerte precoz y aparición de síntomas en ausencia de cribado y sobre la especificidad de las pruebas de cribado de la galactosemia, que permitan revisar estas recomendaciones en un escenario con menor incertidumbre sobre los resultados.
- Se recomienda explorar la posibilidad de la implantación de un programa de cribado selectivo en recién nacidos que presenten determinados síntomas clínicos y/o signos bioquímicos.



# Contribución de los autores y revisores externos

## Autores

- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Red de Investigación en Servicios de Salud y Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, búsqueda de literatura y de parámetros, implementación, interpretación de resultados del modelo y redacción.
- *Cristina Valcárcel Nazco*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud – Desarrollo del modelo, análisis de resultados y redacción del informe.
- *Iván Castilla Rodríguez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud y CIBER de Epidemiología y Salud Pública – Desarrollo del modelo, análisis de resultados y redacción del 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, análisis de resultados y redacción del informe.
- *Paz Briones Godino*. Científico Titular CSIC. Hospital Clínic. Centro de Diagnóstico Biomédico. Bioquímica y Genética Molecular - Asesoramiento y redacción del informe.
- *Mónica Ruíz Pons*. Pediatra. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife – Asesoramiento y redacción del informe.
- *Isidro Vitoria Miñana*. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia - Asesoramiento y redacción del informe.

- *Leticia Cuéllar Pompa*. Documentalista. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). – Diseño de las estrategias de búsqueda.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Jefe de grupo y coordinador del Comité Científico en REDISSEC – Coordinación general, soporte a la obtención de datos y redacción de este informe.

## Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Antonio Baldellou*. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- *Jaime Dalmau Serra*. Jefe de la Unidad de Nutrición y Metaboloopatías del Hospital La Fe de Valencia.
- *Estela Rubio Gozalbo*. Department of Pediatrics and Laboratory of Inherited Metabolic Diseases, Maastricht University Medical Center, Países Bajos
- *Dolores Rausell*. Corresponsable del centro de cribado neonatal de las Provincias de Valencia y Castellón. Hospital Unversitari i Politècnic La Fe. Valencia
- *Mercedes Espada Sáenz-Torre*. Coordinadora de la Unidad Central del Programa de Cribado Neonatal. Laboratorio de Salud Pública. Departamento de Salud. Gobierno Vasco.

# Declaración de conflictos de interés

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





# Referencias

1. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t No 2006/07; 2007.
2. Marín Soria J, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos D, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuesta de futuro. Documento de consenso. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
3. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009.
4. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges. [Internet]. 2008. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf)
5. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España [Internet]. Bilbao: 2012. Disponible en: <http://www.aecne.es>
6. Pollitt RJ. Introducing new screens: why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):423–429.
7. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):439–444.
8. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. Diagnóstico precoz. En: *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991. p.158-175; 1991.
9. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. 2013. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf)

10. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gl/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
11. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281–393.
12. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/>
13. Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa [Internet]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>
14. Bóveda MD, Emilia D, Ramos C, Pecellin CD, María J, Mellado E, et al. Enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal en España. Comisión de Diagnóstico Perinatal. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2012. Diposnible en: [http://www.seqc.es/es/Comisiones/18/20/139/Publicaciones\\_de\\_la\\_Comision\\_%7C\\_Comision\\_de\\_Diagnostico\\_Perinatal\\_%7C\\_Comite\\_Cientifico/](http://www.seqc.es/es/Comisiones/18/20/139/Publicaciones_de_la_Comision_%7C_Comision_de_Diagnostico_Perinatal_%7C_Comite_Cientifico/)
15. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):21–27.
16. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, Baric I, Berry GT, Bosch A, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):1037–1049.
17. Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr*. 2003;162 Suppl:S50–53.
18. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(6):802–818.
19. Burfield J, Hussa C, Randall R. Hot Topics in Metabolism: A Focus on Phenylketonuria, Liver Transplantation, and Galactosemia. *Top Clin Nutr*. 2012;27(3):181–195.

20. Freer DE, Ficicioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: a review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem.* 2010;56(3):437–444.
21. Camelo JS, Fernandes MIM, Maciel LMZ, Scrideli C a, Santos JLF, Camargo a S, et al. Galactosaemia in a Brazilian population: High incidence and cost – benefit analysis. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S141–149.
22. Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Nørgaard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: a retrospective study. *Clin Chem.* 2001;47(8):1364–1372.
23. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch. Pediatr. Adolesc Med.* 2000;154(7):714–718.
24. Ohlsson A, Guthenberg C, von Döbeln U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience. *JIMD Rep.* 2012;2(1917):113–117.
25. 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 [tesis]. Universidad de Santiago de Compostela; 2007.
26. Alonso-Fernández JR. Tría neonatal de galactosemia: situación del ensayo en orina. *Rev del Lab Clínico.* 2008;1(3):133–134.
27. Beutler E, Baluda M, Donnell GN. A new method for the detection of galactoxemia and its carrier state. *J Lab Clin Med.* 1964;64:694–705.
28. Padilla CD, Lam STS. Issues on universal screening for galactosemia. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):39–41.
29. Honeyman MM, Green A, Holton JB, Leonard JV. Galactosaemia: results of the British Paediatric Surveillance Unit Study, 1988-90. *Arch Dis Child.* 1993;69(3):339–341.
30. Kim N-H, Jeong J-S, Kwon H-J, Lee Y-M, Yoon H-R, Lee KR, et al. Simultaneous diagnostic method for phenylketonuria and galactosemia from dried blood spots using high-performance liquid chromatography-pulsed amperometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(21):1860–1864.
31. Shakespeare L, Downing M, Allen J, Casbolt A-M, Ellin S, Maloney M, et al. Elevated phenylalanine on newborn screening: follow-up

- testing may reveal undiagnosed galactosaemia. *Ann Clin Biochem*. 2010;47(Pt 6):567–569.
32. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2004;8(12):iii,1–121.
  33. 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;107(3):281–293.
  34. Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):1139–1146.
  35. Milánkovics I, Schuler A, Kámory E, Csókay B, Fodor F, Somogyi C, et al. Molecular and clinical analysis of patients with classic and Duarte galactosemia in western Hungary. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(3-4):95–102.
  36. Kaye CI. Introduction to the Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics*. 2006;118(3):1304–1312.
  37. Actualización del Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en período neonatal. Resultados 2010. Edita: Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública; 2011.
  38. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho J a, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):470–475.
  39. Castilla I, Arvelo-Martín A, Valcárcel-Nazco C, Linertová R, Serrano-Aguilar P, Ruiz-Pons M, et al. Coste-efectividad del cribado ampliado de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias SESCS Núm. 2012/11.
  40. Ramos-Goñi JM, Serrano-Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias SESCS Núm 2006/21.

41. Sacristán JA, Oliva J, Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit.* 2002;16(4):334–343.
42. 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;11(5):513–520.
43. Castilla I, Valcárcel-Nazco C, Dulín-Iñiguez E, Espada Sáenz-Torres M, Serrano-Aguilar P. Costes del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes y de la fibrosis quística. Informe preliminar. Santa Cruz de Tenerife. España: 2013.
44. Camelo Junior JS, Fernandes MIM, Jorge SM, Maciel LMZ, Santos JLF, Camargo AS, et al. [Newborn screening for galactosemia: a health economics evaluation]. *Cad Saude Publica.* 2011;27(4):666–676.
45. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1982;116(5):743–747.
46. Badawi N, Cahalane SF, McDonald M, Mulhair P, Begi B, O'Donohue A, et al. Galactosaemia--a controversial disorder. Screening & outcome. Ireland 1972-1992. *Ir Med J* 1996;89(1):16–17.
47. Aoki K. Long term follow-up of patients with inborn errors of metabolism detected by the newborn screening program in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34 Suppl 3:19–23.
48. Schulpis K, Papakonstantinou ED, Michelakakis H, Podskarbi T, Patsouras A, Shin Y. Screening for galactosaemia in Greece. *Paediatr. Perinat Epidemiol.* 1997;11(4):436–440.
49. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(2):279–286.
50. Berry GT. Galactosemia and amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:112–117.
51. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Portal de consulta interactiva del SNS [Internet]. Disponible en: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/>
52. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud; 2012.
53. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013 [Internet]. Disponible en:

<http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pmg9>

54. 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):154–170.
55. Tranmer JE, Guerriere DN, Ungar WJ, Coyte PC. Valuing patient and caregiver time: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(5):449–459.
56. 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](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_mercalab.htm)
57. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población española [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://www.ine.es>
58. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S287–295.
59. Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(7):M470–M472.
60. Tang M, Odejinmi SI, Vankayalapati H, Wierenga KJ, Lai K. Innovative therapy for Classic Galactosemia - tale of two HTS. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):44–55.
61. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
62. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ.* 1999;8:269–274.
63. Padilla CD, Dans LF, Estrada SC, Tamondong MR, Laceste JJO, Bernal RMS. Cost-benefit analysis of newborn screening for galactosemia in the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34 Suppl 3:215–220.
64. Padilla CD, Dans LF, Tamondong MR, Bernal RMS, Laceste JJO, Estrada SC. Cost-Benefit Analysis of the Newborn Screening Program of the Philippines. *Acta Med Philipp.* 2009;43(2):46–52.
65. Ounap K, Joost K, Temberg T, Krabbi K, Tõnisson N. Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):175–191.

66. Shah V, Friedman S, Moore a M, Platt B a, Feigenbaum a S. Selective screening for neonatal galactosemia: an alternative approach. *Acta Paediatr.* 2001;90(8):948–949.
67. Xu K, Wang L, Cai H, Zhang T, Zhang C, Matsumoto I. Screening for inborn errors of metabolism using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;758(1):75–80.
68. Fox JG. Experience of the Manitoba Perinatal Screening Program, 1965-85. *CMAJ.* 1987;137(10):883–888.





# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha acceso	Nº de resultados obtenidos	Ref ID (desde-hasta)
MEDLINE Y MEDLINE IN PROCESS	OvidSP	19/08/2013	286	1-286
EMBASE	Elsevier	19/08/2013	348	287-634
Cochrane (CENTRAL y Revisiones Sistemáticas)	OvidSP	19/08/2013	4	635-638
DARE, NHS EED, HTA	CRD	19/08/2013	2	639-640
TOTAL			640	
DUPLICADOS			200	
TOTAL SIN DUPLICADOS			440	

### MEDLINE Y MEDLINE IN PROCESS

1	*Galactosemias/	1368
2	Galactosemia or Galactosaemia or galactose-1-phosphate uridyl-transferase deficiency or galt deficiency or galactokinase deficiency or galactose epimerase deficiency or UDP-Galactose-4-epimerase deficiency or UDP galactose epimerase or Gale deficiency).tw.	1721
3	1 or 2	2083
4	*Mass Screening/mt [Methods]	13286
5	*Blood Specimen Collection/mt, st [Methods, Standards]	2395
6	*Neonatal Screening/mt, st [Methods, Standards]	1794
7	(newborn screening or screening tests or screening or blood test or urine test or Beutler's test or Hill test or	746368

	Florida test).tw.	
8	(Screening adj5 galactosemia).tw.	115
9	Or/ 4 - 8	751117
10	13 and 18	368
11	limit 10 to (english or Spanish)	318
12	limit 11 to humans	305
13	remove duplicates from 12	286

<b>EMBASE</b>		
1	'galactosemia'/mj	1740
2	galactosemia:ab,ti OR galactosaemia:ab,ti OR 'galactose-1-phosphate uridyl-transferase deficiency':ab,ti OR 'galt deficiency':ab,ti OR 'galactokinase deficiency':ab,ti OR 'galactose epimerase deficiency':ab,ti OR 'udp- galactose- 4-epimerase deficiency':ab,ti OR 'udp galactose epimerase':ab,ti OR 'gale deficiency':ab,ti	2014
3	#1 OR #2	2511
4	'mass screening'/mj OR 'blood specimen collection kit'/mj OR 'newborn screening'/mj	27539
5	'newborn screening':ab,ti OR 'screening tests':ab,ti OR screening:ab,ti OR tests:ab,ti OR 'blood test':ab,ti OR 'urine test':ab,ti OR 'beutlers test':ab,ti OR 'hill test':ab,ti OR 'florida test':ab,ti	919182
6	(screening NEAR/5 galactosemia):ab,ti	138
7	#4 OR #5 OR #6	926500
8	#3 AND #7	523
9	#8 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	348

**Cochrane (CENTRAL y Revisiones Sistemáticas)**

1	(Galactosemia or Galactosaemia or galactose-1-phosphate uridyl-transferase deficiency or galt deficiency or galactokinase deficiency or galactose epimerase deficiency or UDP-Galactose-4-epimerase deficiency or UDP galactose epimerase or Gale deficiency).tw.	10
2	*Blood Specimen Collection/mt, st [Methods, Standards]	3
3	(newborn screening or screening tests or screening or tests or blood test or urine test or Beutler's test or Hill test or Florida test).tw.	37327
4	(Screening adj5 galactosemia).tw.	2
5	7 and 17 and 18	2
6	9 or 11 or 12	37330
7	2 and 25	4

**DARE, NHS EED, HTA**

1	MeSH DESCRIPTOR Galactosemias EXPLODE ALL TREES	1
2	(Galactosemia ) OR (Galactosaemia)	2
3	(galactose-1-phosphate uridyl-transferase deficiency) OR (galt deficiency) OR (galactokinase deficiency )	0
4	(galactose epimerase deficiency ) OR (UDP-Galactose-4-epimerase deficiency) OR (UDP galactose epimerase )	0
5	(Gale deficiency)	0
6	#1 OR #2	2
7	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES	2023
8	MeSH DESCRIPTOR Blood Specimen Collection EXPLODE ALL TREES	36

9	MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening EXPLODE ALL TREES	156
10	(newborn screening ) OR (screening tests) OR (screening)	4407
11	(tests) OR (blood test) OR (urine test)	7611
12	(Beutler's test) OR (Hill test) OR (Florida test)	0
13	(Screening NEAR5 galactosemia)	1
14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13	10380
15	#6 AND #14	2



