

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar

Effectiveness, safety and cost-effectiveness of neonatal screening for familial hypercholesterolemia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de la Salud Nacional (SESCS)



Gobierno
de Canarias

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar

Effectiveness, safety and cost-effectiveness of neonatal screening for familial hypercholesterolemia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

VALCÁRCEL NAZCO, C.

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar / Valcárcel Nazco C,... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 163 páginas; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 133-25-140-3

1. Cribado neonatal 2. Hipercolesterolemia familiar 3. Revisión sistemática 4. Evaluación económica

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

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 necesariamente las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de abril de 2025

Para citar este informe:

Valcárcel Nazco C, del Pino Sedeño T, Hernández Yumar A, de Armas Castellano A, Cazaña Pérez V, Herrera Ramos E, Toledo Chávarri A, Pinto Robayna B, Ramallo Fariña Y, Bonet Estruch E, Gutiérrez Cortizo E, Romero Jiménez MJ, García García J. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2025. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	12
RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	14
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	16
RESUMEN EJECUTIVO	18
EXECUTIVE SUMMARY	24
I. INTRODUCCIÓN	29
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	29
I.1.1. Hipercolesterolemia familiar	29
I.1.2. Factores de riesgo de la hipercolesterolemia familiar	29
I.1.3. Epidemiología de la hipercolesterolemia familiar	30
I.1.4. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar	31
I.1.5. Carga de la hipercolesterolemia familiar	31
I.1.6. Diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar	32
I.1.7. Estrategias de cribado para la hipercolesterolemia familiar	32
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	32
I.2.1. Descripción de la tecnología	32
I.2.2. Requisitos técnicos de la tecnología	33
I.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España	33
I.3. Justificación de la evaluación	34
II. OBJETIVOS	35
II.1. Preguntas de investigación	36
III. METODOLOGÍA	38
III.1. Efectividad y seguridad	38
III.1.1. Criterios de selección de estudios	39
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	41
III.1.3. Proceso de selección de estudios	42
III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	43
III.1.5. Proceso de extracción de datos	43
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos	44

III.2. Coste-efectividad	44
III.2.1. Criterios de selección de estudios	44
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	45
III.2.3. Proceso de selección de estudios	46
III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica	46
III.2.5. Extracción de datos y síntesis de los datos	46
III.3. Análisis económico	46
III.3.1. Evaluación económica	46
III.3.2. Análisis de impacto presupuestario	61
III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	62
III.5. Evaluación de la calidad de la evidencia	63
III.6. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	66
III.6.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las revisiones realizadas para el presente informe	67
III.6.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación	67
III.7. Estimación de fecha de actualización del informe	68
III.8. Participación de grupos de interés	70
III.8.1. Participación de pacientes	70
III.8.2. Participación de profesionales de la salud	70
III.8.3. Participación de la industria	71
III.9. Revisión externa	71
IV. RESULTADOS	72
IV.1. Efectividad, seguridad y coste-efectividad	72
IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	72
IV.2. Análisis económico	74
IV.2.1. Parámetros del modelo	74
IV.2.2. Resultados del caso base	85
IV.2.3. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	87
IV.2.4. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	92
IV.2.5. Resultados del análisis de impacto presupuestario	96
IV.4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	100

IV.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	100
IV.4.2. Características de los estudios	101
IV.5. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	103
IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe	104
IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades	105
IV.5.3. Medidas de resultados estándares	106
V. DISCUSIÓN	107
V.1. Efectividad y seguridad	107
V.2. Coste-efectividad y análisis económico	108
V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	111
V.4. Fortalezas y limitaciones	111
VI. CONCLUSIONES	114
VII. RECOMENDACIONES	116
VII.1. Recomendaciones para investigación futura	116
VII.2. Recomendación de fecha de actualización del presente informe	117
CONTRIBUCIÓN DE LOS/AS AUTORES/AS, COLABORADORES/AS EXPERTOS/AS Y REVISORES/AS EXTERNOS/AS	118
REPRESENTANTES DE GRUPOS DE INTERÉS	121
DECLARACIÓN DE INTERESES	123
REFERENCIAS	124
ANEXOS	136
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	136
Anexo 2. Algoritmo para la evaluación de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	141
Anexo 3. Estimación de la fecha de actualización del informe	142
Anexo 4. Estudios excluidos. Efectividad y seguridad	143
Anexo 5. Estudios en marcha. Efectividad y seguridad	147
Anexo 6. Estudios excluidos en la revisión de éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	149

Anexo 7. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios en la revisión de éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	150
Anexo 8. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional (Hipercolesterolemia Familiar)	151
Anexo 9. Revisiones del informe realizadas por los revisores externos	157

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad.	39
Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Revisión de efectividad y seguridad.	41
Tabla 3. Criterios de selección. Evaluaciones económicas.	45
Tabla 4. Determinantes de la calidad de la evidencia.	64
Tabla 5. Niveles de calidad de la evidencia.	65
Tabla 6. Fuentes de información consultadas. Revisión de necesidades de investigación e identificación de medias de resultados estándares.	67
Tabla 7. Probabilidades	74
Tabla 8. Riesgo de muerte por ECV y en años posteriores en España (2022)	75
Tabla 9. Uso de recursos	76
Tabla 10. Costes unitarios (€ de 2024)	78
Tabla 11. Parámetros del modelo empleados para la perspectiva social	79
Tabla 12. Coste de ECV (€ de 2024)	80
Tabla 13. Utilidades y desutilidades para población pediátrica (0-14 años)	81
Tabla 14. Utilidades para población de 15 a 100 años	82
Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base: Diagnósticos de HF en cada estrategia	86
Tabla 16. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base: ECV y muertes por ECV en cada estrategia	86
Tabla 17. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base: costes, AVG, AVAC y RCEI	87
Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	88
Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Sensibilidad y especificidad del cribado en cascada inversa	91
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	92
Tabla 21. RCEI (€/AVAC) para distintos valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos. Perspectiva del SNS	96
Tabla 22. Proyecciones de nacimientos por regiones (2024-2028)	97

Tabla 23. Impacto presupuestario neto del cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar a nivel nacional y por regiones (€)	99
Tabla 24. Impacto presupuestario neto del cribado en cascada inversa de HF a nivel nacional	100
Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad del análisis de impacto presupuestario del cribado neonatal de HF a 5 años. Nivel nacional	100
Tabla 26. Características de los estudios incluidos en la revisión de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	102

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del árbol de decisión para el procedimiento diagnóstico mediante el cribado neonatal de HF	49
Figura 2. Modelo conceptual del modelo de Markov sobre la historia natural de la enfermedad	50
Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios.	73
Figura 4. Plano coste-efectividad incremental. Perspectiva del SNS	93
Figura 5. Plano coste-efectividad incremental. Perspectiva social	93
Figura 6. Curvas de aceptabilidad. Perspectiva del SNS	94
Figura 7. Curvas de aceptabilidad. Perspectiva social	94
Figura 8. Proceso de selección de estudios de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	101

Siglas y Acrónimos

AGP:	Alianza general de pacientes
APOB:	Apolipoproteína B
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
AVG:	Años de vida ganados
CC. AA.:	Comunidades autónomas
CDSR:	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CEA:	<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>
CENTRAL:	<i>Cochrane Controlled Register of Trials</i>
CHEERS:	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CINAHL:	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CNAE:	Clasificación Nacional de Actividades Económicas
COMET:	<i>Core Outcome Measures in Effectiveness Trials</i>
CPAF:	Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
DE:	Desviación estándar
DM:	Diferencia de medias
DME:	Diferencia de medias estandarizada
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECnA:	Ensayo clínico no aleatorizado
ECV:	Evento cardiovascular
EE:	Evaluación económica
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>
EtD:	Marco de la evidencia de la decisión
ETS:	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EVA:	Escala visual analógica
FENIN:	Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>

HF:	Hipercolesterolemia Familiar
HTAi:	<i>Health Technology Assessment International</i>
IC:	Intervalo de confianza
ICHOM:	<i>International Consortium for Health Outcomes Measurement</i>
INAHTA:	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INE:	Instituto Nacional de Estadística
IPC:	Índice de precios al consumo
IVA:	Impuesto sobre el Valor Añadido
JLA:	<i>James Lind Alliance</i>
MA:	Metanálisis
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH:	<i>National Institute of Health</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PREMs:	<i>Patient reported experience measures</i>
PRISMA:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PROMs:	<i>Patient reported outcomes measures</i>
PVP:	Precio de venta al público
RA:	Revisión de alcance
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RIC:	Rango intercuartílico
RoB:	<i>Risk-of-bias</i>
RR:	Riesgo relativo
RS:	Revisión sistemática
SF-12:	<i>12-item Short Form Survey</i>
SNS:	Sistema Nacional de Salud
VALIDATE:	<i>VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies</i>

Resumen en lenguaje no especializado

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria que provoca que las personas tengan niveles muy altos de colesterol "malo" (llamado LDL) en la sangre. Este colesterol en exceso puede acumularse en las arterias y aumentar el riesgo de enfermedades del corazón, como infartos o derrames cerebrales, desde edades tempranas.

Existen dos tipos principales de esta enfermedad. La HF heterocigota es la forma más común y menos grave. Se hereda de uno de los padres y afecta aproximadamente a 4 de cada 1000 personas. Aunque los niveles de colesterol "malo" son altos desde edades tempranas, los problemas de salud relacionados con el corazón suelen aparecer en la edad adulta. Por otro lado, la HF homocigota es la forma más grave y es mucho más rara. En este caso, la enfermedad se hereda de ambos padres y provoca niveles de colesterol extremadamente altos desde el nacimiento. Esta versión grave puede desencadenar problemas cardíacos a edades muy tempranas, incluso durante la niñez o adolescencia.

La causa principal de esta enfermedad es un problema en los genes que controlan el colesterol en el cuerpo. Cuando estos genes no funcionan correctamente, el colesterol LDL se acumula en la sangre, lo que eleva el riesgo de enfermedades del corazón. Aunque algunas personas no presentan síntomas claros, otras pueden notar señales como bultos de grasa bajo la piel, conocidos como xantomas, o depósitos de grasa alrededor de los ojos.

El diagnóstico de HF se realiza mediante análisis de sangre que miden los niveles de colesterol LDL. En algunos casos, también se realizan pruebas genéticas para confirmar la presencia de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento de la HF es reducir los niveles de colesterol "malo" para prevenir complicaciones graves. Esto se logra mediante una combinación de cambios en la dieta, actividad física regular y medicamentos, como las estatinas, que son las pastillas más comunes para bajar el colesterol. En los casos más graves, también se puede utilizar un procedimiento llamado aféresis de LDL, que consiste en filtrar la sangre para eliminar el colesterol en exceso.

Es fundamental que esta enfermedad sea detectada a tiempo, ya que si no se trata, puede llevar a problemas graves. Una de las maneras de detectarla a tiempo podría ser mediante el cribado neonatal. El cribado neonatal es una prueba que se realiza en los primeros días de vida de los

recién nacidos. Consiste en medir los niveles de colesterol en una pequeña muestra de sangre tomada del talón de los bebés. Si los niveles son altos, se realizan más estudios para confirmar si tiene la enfermedad.

El principal propósito de este informe es valorar si el cribado neonatal de la HF permite detectar la enfermedad precozmente sin suponer riesgos adicionales. Su objetivo también es valorar si los medios económicos necesarios para su puesta en marcha están justificados. Para ello, se han revisado en profundidad las publicaciones científicas y se han evaluado tanto los costes como los beneficios que supondrían para los pacientes. También se han analizado los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con el este cribado.

Una vez finalizado este informe, se ha podido comprobar que no se dispone de información suficiente sobre los beneficios y riesgos del cribado neonatal de la HF.

Desde el punto de vista económico, se podría suponer que los recursos económicos de este cribado podrían estar justificados por los beneficios que se obtendrían. Sin embargo, son necesarios más estudios que lo confirmen.

Además, aunque se encontraron estudios que apuntan a que esta prueba es aceptable para los familiares de pacientes con HF, no se encontraron estudios que valoren otros aspectos éticos, legales y ambientales.

En resumen, se necesitan más estudios para entender mejor los beneficios del cribado neonatal de la HF, sus riesgos y si es sostenible para el sistema sanitario público.

Plain language summary

Familial hypercholesterolemia (FH) is a hereditary condition that causes people to have very high levels of "bad" cholesterol (called LDL) in their blood. Excess cholesterol can build up in the arteries and increase the risk of heart disease, such as heart attacks or strokes, even from a young age.

There are two main types of FH. Heterozygous FH is the more common and less severe form. It is inherited from one parent and affects around 4 in every 1,000 people. Although bad LDL cholesterol levels are high at a young age, heart problems usually appear in adulthood. On the other hand, homozygous FH is the more severe and much rarer form. In this case, the disease is inherited from both parents and causes extremely high cholesterol levels from birth. This severe version can lead to heart problems at a very young age, even in childhood or adolescence.

The main cause of FH is a genetic issue that affects how the body controls cholesterol. When these genes do not work properly, LDL cholesterol builds up in the blood, increasing the risk of heart disease. While some people have no clear symptoms, others may notice signs such as fatty lumps under the skin (xanthomas) or fat deposits around the eyes.

FH is diagnosed through blood tests that measure LDL cholesterol levels. In some cases, genetic testing is also performed to confirm the disease.

The treatment for FH aims to lower "bad" cholesterol levels and prevent serious complications. This is done through a combination of dietary changes, regular physical activity, and medications like statins, which are the most common cholesterol-lowering pills. In severe cases, a procedure called LDL apheresis may be used, which filters the blood to remove excess cholesterol.

Early detection of this disease is essential, as untreated FH can lead to serious health problems. One way to detect it early could be through neonatal screening. Neonatal screening is a test performed in the first days of a baby's life. It involves taking a small blood sample from the heel to measure cholesterol levels. If levels are high, further tests are conducted to confirm the disease.

The main goal of this report is to evaluate whether neonatal screening for FH can detect the disease early without posing additional risks. It also assesses whether the financial resources required to implement this screening are justified. To do this, scientific studies have been thoroughly reviewed, and both the costs and benefits for patients have been

analyzed. Ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects related to this screening have also been considered.

After completing this report, it was found that there is no sufficient information on the benefits and risks of neonatal screening for FH.

From an economic perspective, it could be assumed that the costs of this screening may be justified by its potential benefits. However, more studies are needed to confirm this.

Additionally, while some studies suggest that this test is acceptable to relatives of patients with HF, no studies were found that assess other ethical, legal, or environmental aspects.

In conclusion, further research is needed to better understand the benefits, risks, and feasibility of neonatal screening for FH within the public healthcare system.

Resumen ejecutivo

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético prevalente que se manifiesta desde el nacimiento. Se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), y un desarrollo temprano de enfermedad coronaria. Existen dos formas principales: heterocigota (HFHe), más común, y homocigota (HFHo), más rara y grave. La HF afecta aproximadamente a 1 de cada 200-250 personas a nivel global y su diagnóstico oportuno es crucial para evitar complicaciones cardiovasculares severas. Sin embargo, menos del 10% de los afectados están diagnosticados, representando un desafío para la salud pública.

El cribado neonatal de HF se basa en la determinación bioquímica de marcadores como la apoB y el colesterol LDL complementado con análisis genético, utilizando muestras de sangre seca en prueba de talón. La identificación de casos de HF permite la detección ampliada en cascada familiar. Aunque el cribado neonatal de HF no está incluido en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) en España, su implementación podría reducir significativamente la carga de la enfermedad y mejorar los resultados de salud.

Objetivo

El objetivo principal de este informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) es evaluar la seguridad, la efectividad y el coste-efectividad así como los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales del cribado neonatal de la HF con la finalidad de informar la decisión de incluir este cribado en la cartera de servicios comunes del SNS.

Metodología

Efectividad y seguridad

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura publicada hasta julio de 2024 en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase y CENTRAL. La estrategia de búsqueda exhaustiva desarrollada incluyó vocabulario controlado y términos libres. Se previó complementar la búsqueda con el examen manual del listado bibliográfico de los artículos

incluidos, así como con la comprobación en Google Scholar de los estudios que citan a los estudios seleccionados. Además, se creó un servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas.

Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que evaluaran la efectividad y seguridad del cribado poblacional de la HF (medición de perfil lipídico -colesterol total, LDL-colesterol) a partir de muestras de sangre impregnadas en papel extraídas del talón del recién nacido, con posterior confirmación genética frente al diagnóstico por criterios diagnósticos o sospecha clínica con confirmación genética; cribado selectivo por factores de riesgo cardiovascular; o cribado poblacional durante la infancia, adolescencia o edad adulta. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En su defecto, se consideraron los ensayos clínicos no aleatorizados y los estudios observacionales con grupo control. En caso de ausencia adicional de esta evidencia, se realizó una evaluación únicamente de la validez diagnóstica del cribado neonatal poblacional de la HF heterocigota y homocigota.

Las medidas de resultado principales fueron mortalidad por enfermedad coronaria, cambio en la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente, morbilidad (enfermedad coronaria prematura, eventos cardiovasculares -angina inestable, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, etc.-) y calidad de vida relacionada con la salud. En caso de tener que recurrir a estudios de rendimiento diagnóstico, las medidas de resultado requeridas son rendimiento y exactitud diagnóstica.

Para evaluar el riesgo de sesgo de las RS y los ECA se consideró utilizar las herramientas RoB-2, ROBINS-I o QUADAS-2, respectivamente.

Se planteó realizar una síntesis cuantitativa de los resultados mediante meta-análisis usando el programa estadístico Revman en su versión 5.4.1.

La evaluación de la calidad de la evidencia se planeó realizarla siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Coste-efectividad

Se realizó una RS de evaluaciones económicas (EE) del cribado neonatal de la HF. Se buscaron EE (en paralelo a estudios primarios o basadas en modelos) que informasen de alguno de los siguientes resultados: ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes expresados en unidades monetarias y beneficios expresados en años de vida ajustados por

calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado incluidas en el apartado de efectividad. Se previó la valoración de la calidad metodológica mediante el listado de criterios de Drummond et al., así como la extracción de datos y una síntesis narrativa con tabulación de los resultados.

Además, se realizó una EE completa de novo en la que se compararon los costes y los resultados en salud de la inclusión del diagnóstico de la HF en recién nacidos dentro del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón, previamente conocido como Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. Este análisis se basó en la combinación de un árbol de decisión y un modelo tipo Markov con ciclos anuales y cuatro estados de salud: sin evento cardiovascular (ECV), con ECV, post ECV y muerte. La perspectiva principal del análisis es la del SNS, por lo que se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios que recaen en el SNS. Además de esta perspectiva, el análisis también se realizó desde la perspectiva social, considerando, además de los costes anteriores, las pérdidas de productividad generadas por la enfermedad. Los costes se expresaron en euros de 2024. Por su parte, los resultados en salud se midieron principalmente en AVAC y AVG. Se empleó una tasa de descuento del 3% anual. La medida de coste-efectividad utilizada fue la RCEI. Para determinar que una estrategia es coste-efectiva frente a la otra se comparó la RCEI obtenida con el valor de disponibilidad a pagar estimado para España entre 22 000 y 25 000 €/AVAC.

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de parámetros clave.

Por último y partiendo del caso base descrito para el análisis de coste-efectividad, se realizó un análisis de impacto presupuestario para informar del coste que supondría la inclusión del cribado neonatal de la HF en el SNS.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

La evaluación de estos aspectos partió de la misma población, intervención y comparación descrita anteriormente para la evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad. Se realizaron búsquedas manuales utilizando categorías de los marcos evaluativos Core Model 3.0 de EUnetHTA, GRADE Evidence to Decision y VALIDATE. Las búsquedas se efectuaron en Google, Google Scholar y PubMed, combinando palabras clave relacionadas con ética, aceptabilidad, pacientes,

organización, barreras, facilitadores, implementación, equidad y métodos cualitativos. A partir de estas búsquedas, se realizó una revisión narrativa única, evaluando las limitaciones de los estudios con herramientas como CASPe (estudios cualitativos), SANRA (revisiones narrativas) y OSTEBA (estudios observacionales).

Resultados

Efectividad y seguridad

No se identificó ningún estudio que evaluara el rendimiento diagnóstico, la efectividad y la seguridad del cribado neonatal de la HF de acuerdo con los criterios de selección preestablecidos.

Coste-efectividad

La RS no identificó ninguna evaluación económica que cumpliera los criterios de selección preestablecidos.

Respecto al análisis de coste-efectividad del caso base, para una cohorte de 300 000 neonatos, los resultados muestran que el coste promedio por persona del cribado neonatal de la HF es superior al coste promedio de la estrategia sin cribado (con una diferencia de 22.48 € por persona, desde la perspectiva del SNS, y de 21.63 €, desde la perspectiva social). Tanto los AVG como los AVAC promedio son ligeramente superiores en la estrategia que incluye el cribado.

De acuerdo con las RCEI estimadas, la inclusión del cribado de HF en el programa de cribado neonatal actual se podría considerar una opción coste-efectiva, al situarse por debajo del umbral de coste-efectividad establecido (25 000 €/AVAC), desde ambas perspectivas. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico muestran una elevada incertidumbre donde la RCEI desde la perspectiva del SNS, varía desde los 12 633 €/AVAC (estrategia coste-efectiva) hasta los 154 239 €/AVAC (estrategia no coste-efectiva).

Los resultados del análisis de impacto presupuestario muestran que la implantación del cribado neonatal de HF en el SNS tendría un impacto de aproximadamente 12.99 millones de euros adicionales en los cinco primeros años del cribado, si asumimos una tasa de cobertura y de participación del 100%. Adicionalmente, el cribado en cascada inversa tendría un impacto de 3.4 millones en el presupuesto del SNS, asumiendo que el 86.5% de los familiares participaría en el cribado.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Fueron incluidos seis estudios que muestran una clara aceptabilidad del cribado neonatal por parte de las familias de pacientes con HF. Sin embargo, no analizan la aceptabilidad entre la población general o entre los profesionales sanitarios.

Los estudios analizados muestran también que el cribado plantea una serie de necesidades educativas e informativas tanto para el manejo de la enfermedad como para la notificación a los familiares que deben acudir al cribado en cascada. Este proceso en cascada tiene también algunas implicaciones organizativas que los estudios incluidos no detallan en profundidad y que habrá que desarrollar de manera contextualizada en el SNS.

Conclusiones

A partir de la RS sobre seguridad, efectividad y coste-efectividad, la EE y el AIP, y el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones relativas a la incorporación del cribado neonatal de la hipercolesterolemia familiar:

- No se identifican pruebas científicas sobre el rendimiento diagnóstico, la efectividad y la seguridad del cribado neonatal de la HF.
- No se identificaron EE publicadas que evaluaran el cribado neonatal de la HF y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos en la RS de coste-efectividad.
- Según la EE realizada en el presente informe, la inclusión del cribado de HF en el programa de cribado neonatal actual generaría más costes y beneficios en salud que la práctica clínica actual en España (no cribado, con diagnóstico de HF oportunista), pudiendo considerarse una alternativa coste-efectiva, desde la perspectiva del SNS y social. Este resultado debe tomarse con cautela, dada la alta sensibilidad de los resultados ante pequeños cambios en el valor de especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos (parámetro clave del modelo).

- La implementación del cribado de HF conllevaría un impacto presupuestario para el SNS de 12.99 millones de euros adicionales en los cinco primeros años, suponiendo tasas de cobertura y participación del 100%.
- El cribado de HF lleva aparejado un cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de consanguinidad de los recién nacidos diagnosticados con HF. Suponiendo dos familiares por neonato con HF, una tasa de cobertura del 100% y una tasa de participación del 86.5%, este cribado resultaría en 3.4 millones de euros adicionales para el SNS en cinco años.
- No se han encontrado aspectos éticos, legales, organizativos, sociales o ambientales que impidan la puesta en marcha del programa de cribado neonatal de HF. Los estudios analizados muestran una clara aceptabilidad del cribado neonatal por parte de las familias de pacientes de HF. Sin embargo, no analizan la aceptabilidad entre la población general o los profesionales sanitarios. Asimismo, el cribado plantea una serie de necesidades educativas e informativas, tanto para el manejo de la enfermedad como para la notificación a los familiares de acudir al cribado en cascada.

Palabras clave: Hipercolesterolemia Familiar; Cribado poblacional; Neonatos; Revisión sistemática; Evaluación económica

Executive Summary

Introduction

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common genetic disorder that is present from birth. It is characterized by high levels of LDL cholesterol (low-density lipoproteins) in the blood and an increased risk of early coronary artery disease. There are two main forms of FH: heterozygous FH (HeFH), which is more common, and homozygous FH (HoFH), which is rarer and more severe. FH affects approximately 1 in 200-250 people worldwide, and early diagnosis is crucial to prevent severe cardiovascular complications. However, less than 10% of affected individuals are diagnosed, making FH an important public health challenge.

Newborn screening for FH is based on the biochemical determination of markers such as apoB and LDL cholesterol, complemented by genetic analysis, using dried blood spot samples from heel-prick tests. The identification of FH cases enables extended cascade screening within families. Although neonatal screening for FH is not currently included in the Spanish National Health System (NHS) common service portfolio, its implementation could significantly reduce the disease burden and improve health outcomes.

Objective

The main objective of this Health Technology Assessment (HTA) report is to evaluate the safety, effectiveness, cost-effectiveness, and ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects of neonatal FH screening. The findings will support the decision on whether to include this screening in the NHS common service portfolio.

Methodology

Effectiveness and Safety

A systematic review (SR) of the literature published up to July 2024 was conducted in databases such as MEDLINE, Embase, and CENTRAL. A comprehensive search strategy was developed, including controlled vocabulary and free-text terms. Additionally, manual searches of bibliographic references from included studies and citation tracking via

Google Scholar were performed. An alert system was set up for new publications.

Original studies published in English or Spanish that evaluated the effectiveness and safety of FH population screening were included. This included measuring lipid profiles (total cholesterol and LDL cholesterol) from dried blood samples taken from newborns' heels, followed by genetic confirmation. Comparisons included screening based on cardiovascular risk factors or FH screening at different life stages (childhood, adolescence, or adulthood). Randomized controlled trials (RCTs) were prioritized, but non-randomized trials and observational studies with control groups were also considered. If no such studies were found, an evaluation of the diagnostic accuracy of FH neonatal screening was conducted.

Key outcomes included coronary disease-related mortality, changes in cardiovascular risk stratification, morbidity (premature coronary disease, cardiovascular events such as unstable angina, heart attacks, strokes, or peripheral artery disease), and health-related quality of life. In the absence of effectiveness data, diagnostic performance metrics such as sensitivity and specificity were assessed.

Risk of bias was evaluated using RoB-2 for RCTs, ROBINS-I for non-randomized studies, and QUADAS-2 for diagnostic studies. A meta-analysis was planned using RevMan 5.4.1 if feasible. The quality of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework.

Cost-Effectiveness

A systematic review of economic evaluations of neonatal FH screening was conducted. Economic studies (both trial-based and model-based) were included if they reported incremental cost-effectiveness ratios (ICER), costs in monetary units, and benefits in terms of quality-adjusted life years (QALYs) or life-years gained (LYG). The methodological quality of studies was assessed using Drummond's checklist, and data were synthesized narratively with tabulated results.

In addition, a full de novo economic evaluation was conducted comparing the costs and health outcomes of including FH diagnosis in newborns within the National Congenital Disorders Screening Program, previously known as the Neonatal Screening Program for Endocrine and Metabolic Diseases. The analysis used a decision tree combined with a Markov model with annual cycles and four health states: no cardiovascular event (CVE), CVE, post-CVE, and death.

The primary perspective was that of the NHS, considering direct medical costs. A secondary societal perspective also included productivity losses due to disease. Costs were expressed in 2024 euros, and health outcomes were measured in QALYs and LYGs. A 3% annual discount rate was applied. ICERs were compared against Spain's cost-effectiveness threshold of €22,000–€25,000 per QALY.

A base-case analysis using expected parameter values was conducted, along with deterministic and probabilistic sensitivity analyses to assess model robustness. Additionally, a budget impact analysis estimated the financial burden of incorporating FH neonatal screening into the NHS.

Ethical, Legal, Organizational, Social, and Environmental Aspects

This assessment was based on the same population, intervention, and comparator as the effectiveness and cost-effectiveness evaluations. Manual searches were conducted using categories from HTA frameworks such as EUnetHTA's Core Model 3.0, GRADE's Evidence to Decision framework, and VALIDATE. Searches were performed in Google, Google Scholar, and PubMed, using terms related to ethics, acceptability, patient perspectives, implementation barriers, facilitators, and equity. A narrative review summarized finding, with study limitations assessed using CASPe (for qualitative studies), SANRA (for narrative reviews), and OSTEBA (for observational studies).

Results

Effectiveness and Safety

No studies meeting the predefined selection criteria were identified to assess the diagnostic performance, effectiveness, or safety of neonatal FH screening.

Cost-Effectiveness

The systematic review found no published economic evaluations meeting the selection criteria.

In the *de novo* economic evaluation, for a cohort of 300,000 newborns, the cost per person of FH neonatal screening was higher than no screening (€22.48 per person from the NHS perspective, €21.63 from

the societal perspective). However, both QALYs and LYG were slightly higher with screening.

The estimated ICERs suggest that including FH screening in the current neonatal screening program could be cost-effective, as it falls below the €25,000/QALY threshold. However, probabilistic sensitivity analysis revealed high uncertainty, with ICERs ranging from €12,633/QALY (cost-effective) to €154,239/QALY (not cost-effective).

The budget impact analysis estimated that implementing FH neonatal screening would require an additional €12.99 million over the first five years, assuming 100% participation. The additional cost of reverse cascade screening for family members was estimated at €3.4 million.

Ethical, Legal, Organizational, Social, and Environmental Aspects

Six studies were included, showing strong acceptability of neonatal screening among families of FH patients. However, no studies assessed acceptability among the general population or healthcare professionals.

Findings highlighted educational and informational needs for managing FH and notifying family members about cascade screening. Organizational challenges related to implementing this process in the NHS were not explored in detail and require further investigation.

Conclusions

Based on the SR on safety, effectiveness and cost-effectiveness, economic evaluation, budget impact analysis, and ethical and organizational assessments, the following conclusions were drawn regarding the inclusion of FH neonatal screening in Spain:

- No scientific evidence was found on the diagnostic performance, effectiveness, or safety of neonatal FH screening.
- No published economic evaluations met the predefined inclusion criteria for assessing cost-effectiveness.
- The *de novo* economic evaluation suggests that FH neonatal screening would generate higher costs but also improved health benefits, potentially making it a cost-effective option from both NHS and societal perspectives. However, results are highly sensitive to small changes in test specificity.
- Implementing FH screening would require an additional €12.99 million over five years for the NHS.

- Reverse cascade screening for first-degree relatives of diagnosed newborns could cost an additional €3.4 million over five years.
- No ethical, legal, organizational, social, or environmental barriers were identified. While neonatal screening is highly acceptable among affected families, its acceptability among the general population and healthcare professionals remains unknown. Educational and informational support for affected families would be essential.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, Population Screening, Neonates, Systematic Review, Economic Evaluation.

I. Introducción

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

I.1.1. Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético prevalente que se manifiesta desde el nacimiento. Se caracteriza por niveles elevados de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en plasma y un desarrollo temprano de enfermedad coronaria (1,2). Este trastorno sigue un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia casi completa, sin diferencias de género, lo que implica una transmisión al 50% de la descendencia (1–3).

I.1.2. Factores de riesgo de la hipercolesterolemia familiar

El principal factor de riesgo de HF es la presencia de mutaciones en genes asociados con el metabolismo del colesterol, principalmente el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) (4). Estas mutaciones alteran la eliminación de LDL del plasma, causando hipercolesterolemia persistente y aumentando significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves como aterosclerosis e infarto de miocardio precoz (5).

Aproximadamente el 85-90% de los casos de HF están asociados a defectos en el gen *LDLR*, que comprometen la funcionalidad del receptor en la superficie celular (3). Hasta la fecha, se han identificado más de 1700 mutaciones en este gen, ubicado en el cromosoma 19 (1), relacionadas con un fenotipo severo de hipercolesterolemia (3). Mutaciones en otros genes, como el *APOB*, codificante de la apolipoproteína B (ApoB) y el *PCSK9*, codificante de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), representan entre el 5 y el 10% y menos del 5% de los casos respectivamente (3).

I.1.3. Epidemiología de la hipercolesterolemia familiar

La HF es uno de los trastornos metabólicos hereditarios más comunes, con una incidencia global estimada de 1 de cada 300 personas. Sin tratamiento, el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica se ve incrementado significativamente, con eventos graves como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular que afectan al 50% de los hombres antes de los 50 años y al 30% de las mujeres antes de los 60 años (6). No obstante, un diagnóstico y tratamiento precoces pueden evitar la aterosclerosis prematura y aumentar la esperanza de vida de las personas con HF (3).

Existen dos formas principales de presentación de HF, la heterocigota (HFHe), que es más común con una incidencia de 1 en 200-250 individuos, y la homocigota (HFHo), mucho menos frecuente, con una incidencia de 1 en 160 000-300 000 individuos en la población europea (5,7). En España, un estudio reciente en población mediterránea, indica que la prevalencia estandarizada por edad y sexo de HFHe es de 1:192, mientras que la de HFHo es de 1:425 774 (8).

A nivel mundial, menos del 10% de personas afectadas han sido diagnosticadas, lo que constituye un desafío importante para la salud pública (1). En España, se estima que aproximadamente 20 000 individuos están diagnosticados con HF, lo que representa alrededor del 20% de la población afectada. De estos, más del 60% han sido diagnosticados mediante criterios clínicos (9). Esta subestimación diagnóstica, debida a la falta de estrategias eficaces de detección a nivel nacional retrasa la implementación temprana de terapias adecuadas para modificar la progresión de la enfermedad (10). Para abordar esta problemática, algunas comunidades autónomas han implementado diversas estrategias de detección, incluyendo el diagnóstico genético, lo que ha permitido identificar a unas 7 000 personas con HF, convirtiendo a España en el país con la segunda cifra más alta de diagnósticos después de los Países Bajos. No obstante, la ausencia de un programa homogéneo y la escasa detección en cascada familiar continúan siendo problemáticas (9).

I.1.4. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar

Las manifestaciones clínicas de la HF se caracterizan por niveles persistentemente elevados de colesterol LDL desde el nacimiento, lo que predispone al desarrollo temprano de enfermedad cardiovascular. La combinación de signos clínicos y mutaciones genéticas asociadas a la HF tienen un efecto aditivo que incrementa significativamente el riesgo de enfermedad coronaria (11).

Los signos clínicos característicos incluyen los xantomas tendinosos o cutáneos (depósitos lipídicos), especialmente frecuentes en las formas homocigotas, donde su frecuencia y severidad son mayores. Estos depósitos están estrechamente asociados con un incremento significativo de riesgo cardiovascular, llegando a triplicar la probabilidad de complicaciones coronarias en pacientes con HF genética confirmada (12). Otros signos distintivos incluyen el arco corneal, un anillo blanquecino amarillento en el margen del iris, y los xantelasmas (depósitos lipídicos que aparecen como pequeñas placas amarillentas, especialmente en los párpados), los cuales suelen manifestarse en etapas tempranas y están relacionados con niveles extremadamente altos de colesterol LDL (13). Adicionalmente, se han identificado anomalías vasculares retinianas, en pacientes con formas de presentación graves de HF (14).

Factores genéticos adicionales, como las mutaciones receptor-negativas en el gen *LDLR*, están asociados con fenotipos más severos, lo que resalta la influencia del genotipo en la expresión clínica de la enfermedad (15). Por último, la variabilidad fenotípica también está modulada por factores ambientales y genéticos adicionales, como la dieta, el estilo de vida y otras variantes genéticas que interactúan para determinar la gravedad del trastorno (16).

I.1.5. Carga de la hipercolesterolemia familiar

Sin tratamiento, los pacientes con HF tienen hasta 100 veces más riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares graves. Además, la enfermedad genera una carga socioeconómica significativa debido a los costes de tratamientos prolongados y al impacto en la calidad de vida. La detección temprana y el tratamiento oportuno pueden reducir notablemente este impacto, disminuyendo la morbilidad asociada (3).

I.1.6. Diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar

El diagnóstico de HF se realiza a partir de criterios fenotípicos y genéticos. Los niveles elevados de colesterol LDL (≥ 190 mg/dL en adultos y ≥ 160 mg/dL en niños), junto con antecedentes familiares de LDL alto o enfermedad cardiovascular prematura son indicadores clave. Los xantomas y otras manifestaciones físicas también pueden apoyar el diagnóstico. Las pruebas genéticas permiten confirmar mutaciones en los genes *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*, mejorando la precisión diagnóstica, especialmente en casos límite o con antecedentes familiares ambiguos (17).

I.1.7. Estrategias de cribado para la hipercolesterolemia familiar

Las estrategias de cribado para la HF incluyen el cribado selectivo en familias con antecedentes de enfermedad cardiovascular, cribado universal en poblaciones pediátricas y cribado neonatal mediante biomarcadores como colesterol LDL, ApoB y colesterol total en sangre seca (18).

Se ha evidenciado que el cribado neonatal es una intervención eficaz en salud pública que reduce la mortalidad y discapacidad causadas por enfermedades genéticas tratables (19).

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

I.2.1. Descripción de la tecnología

El cribado neonatal de la HF combina técnicas bioquímicas y genéticas, utilizando una muestra de sangre seca obtenida tras la punción de la superficie plantar del talón del recién nacido. Este método permite medir los niveles de colesterol total y de ApoB, además de identificar posibles mutaciones genéticas asociadas a la HF, estableciendo el diagnóstico inequívoco de la HF y facilitando el cribado en cascada familiar (18,20).

La incorporación de la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés, *Next-generation sequencing*) en el cribado neonatal representa un avance significativo en la detección de enfermedades genéticas (19,21). Esta tecnología permite la identificación

simultánea de variantes patogénicas en genes clave como *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*, mejorando la precisión y la precocidad del diagnóstico (21).

Estudios han demostrado que el uso de paneles dirigidos de NGS aumenta significativamente la tasa de detección de variantes genéticas asociadas a la HF, incluso permitiendo la identificar mutaciones raras que no se detectan con métodos tradicionales (22). Además, la implementación de la NGS en los programas de cribado neonatal ha permitido reclasificar a pacientes previamente diagnosticados únicamente con criterios clínicos, facilitando una diferenciación más precisa entre HF monogénica y formas poligénicas de la enfermedad (23).

1.2.2. Requisitos técnicos de la tecnología

El cribado neonatal de la HF requiere el cumplimiento de ciertos requisitos tecnológicos que garanticen su eficacia y precisión. Las muestras consisten en gotas de sangre seca recogidas en papel de filtro entre 24 y 72 horas de vida, un procedimiento estándar en los programas de cribado neonatal. Para el análisis, se utilizan equipos automatizados diseñados para ensayos inmunológicos, como ELISA (*ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas*, por sus siglas en inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), los cuales permiten medir con alta precisión los niveles de ApoB y colesterol LDL, indicadores clave en la detección de HF (20).

Un factor crítico en este proceso es la estabilidad de las muestras de sangre seca, que pueden mantenerse viables durante al menos 30 días si se almacenan adecuadamente. Esto no solo facilita su transporte y como procesamiento en laboratorios centralizados, sino que también asegura la conservación de su calidad y precisión analítica (24). El análisis de estas muestras incluye la evaluación de parámetros bioquímicos, como los niveles de ApoB y colesterol LDL, los cuales se complementan con pruebas genéticas de confirmación diagnóstica en casos sospechosos. Este enfoque combinado optimiza la eficiencia del diagnóstico y resulta fundamental para diferenciar entre casos fenotípicos y genotípicos de la enfermedad. En particular, permite identificar casos en los que los niveles de colesterol LDL pueden no estar elevados en el período neonatal, pero donde la predisposición genética es evidente, facilitando un diagnóstico más preciso (25,26).

1.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su

actualización establece en su Anexo I la cartera de servicios comunes de salud pública y, en particular, el apartado 3 de “Promoción de la salud y prevención de las enfermedades y de las deficiencias” establece las enfermedades que forman parte del Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS.

I.3. Justificación de la evaluación

En la actualidad, la HF no está incluida en el Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón y no es una prestación de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS. Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones SNS (RedETS) y responde a una solicitud de la Unidad de Programas de Cribado Poblacional de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad.

II. Objetivos

El objetivo principal de este informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) es evaluar la seguridad, la efectividad, el coste-efectividad e impacto presupuestario y los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales, así como el posible impacto ambiental del uso del cribado neonatal de la HF con la finalidad de informar la decisión de incluir esta tecnología en la cartera de servicios comunes del SNS.

Los objetivos específicos son:

- Revisar la bibliografía disponible sobre la seguridad del cribado neonatal de HF.
- Revisar la bibliografía disponible sobre la efectividad del cribado neonatal de HF.
- Revisar la bibliografía disponible sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de HF.
- Evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal de la HF en España desde la perspectiva del SNS y desde la perspectiva social.
- Estimar el impacto presupuestario que supondría de la incorporación del cribado neonatal de la HF en el SNS.
- Describir los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales (experiencias, valores y preferencias), así como el posible impacto ambiental relacionado el cribado neonatal de HF.
- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares desde la perspectiva de pacientes, profesionales sanitarios e investigadores sobre el cribado neonatal de HF.

El alcance de la evaluación es el siguiente:

Aspectos cubiertos

La población diana son todos los recién nacidos vivos hasta el mes de vida en España, tanto en centros sanitarios públicos y privados, así como aquellos nacidos en el domicilio.

Se contemplarán los aspectos relacionados con la efectividad, seguridad y coste-efectividad, además de los aspectos legales,

organizativos, sociales y ambientales, y las necesidades de investigación del cribado poblacional de la HF en neonatos.

El nivel asistencial del uso potencial de la tecnología es el ámbito de la atención primaria y hospitalaria.

Aspectos no cubiertos

Se excluye el cribado neonatal de cualquier otra patología, así como otro tipo de cribado de HF que no sea el neonatal.

Usuarios

El presente informe está dirigido al personal sanitario y no sanitario que tienen contacto directo o están involucrados/as en la toma de decisiones sobre el cuidado y la atención de personas con HF, autoridades nacionales y regionales con capacidad para la toma de decisiones, industria interesada, sociedades científicas, y organizaciones o asociaciones de pacientes y/o cuidadores.

II.1. Preguntas de investigación

Efectividad clínica y seguridad

- ¿Cuál es la efectividad del cribado neonatal de la HF?
- ¿Es seguro el cribado neonatal de HF para los recién nacidos?

Coste-efectividad e impacto presupuestario

- ¿Es el cribado neonatal de la HF una tecnología coste-efectiva, desde la perspectiva del SNS en comparación con la detección sintomática de la enfermedad?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario de la incorporación del cribado neonatal de la HF en el SNS?

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

- ¿La introducción de la HF en el programa de cribado neonatal del SNS daría lugar a nuevos problemas éticos, legales, organizativos, sociales o ambientales?

Necesidades de investigación

- ¿Cuáles son las necesidades prioritarias de investigación desde la perspectiva de pacientes, profesionales sanitarios e investigadores/as sobre el cribado neonatal de la HF?
- ¿Cuáles son las medidas de resultado estándares para la evaluación del cribado neonatal de la HF?

III. Metodología

La realización del presente informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico *HTA Core Model*® (versión 3.0) de la red EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (27) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la RedETS (28).

Como primer paso, se elaboró un protocolo que recogía los objetivos y la metodología previstos, el cual fue revisado y aprobado por la Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación (09/05/2024).

A continuación, para abordar los objetivos del presente informe, se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura sobre efectividad clínica, seguridad y coste-efectividad del cribado neonatal de la HF. Por otro lado, se realizó una evaluación económica (EE) completa para evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal de la HF desde la perspectiva del SNS, y un análisis de impacto presupuestario. Además, se realizaron búsquedas manuales para el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con la tecnología. Por último, se identificaron las necesidades de investigación actuales en esta temática, resultado de las RS realizadas y la revisión de bases de datos específicas de necesidades de investigación, incluyendo la perspectiva de profesionales de la salud y personal investigador.

III.1. Efectividad y seguridad

Para la evaluación de la seguridad y la efectividad del cribado poblacional de la HF en neonatos, se realizó una RS de la literatura, de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (29) que se presenta siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (30).

Para ello, se elaboró un protocolo en el que se explicitó el objetivo, los términos principales asociados a la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas a consultar, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar en la revisión. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles RS de alta calidad metodológica e informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran servir de punto de partida o proveer información de fondo de interés para la revisión, se realizó una búsqueda preliminar en las siguientes bases de datos y metabuscadores:

- *International HTA Database (INAHTA)*
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)
- *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*
- *Turning Research into Practice (Trip Database)*
- *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*

Posteriormente, se diseñó y consensuó una estrategia de búsqueda definitiva a través de la cual se realizó una identificación de estudios sin restricción de diseño, idioma o fecha.

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales publicados que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1):

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad.		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	– Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)¹.	– Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA). – Estudios observacionales. – Estudios transversales. – Series de casos y casos aislados. – Estudios en animales. – Estudios in vitro. – Revisiones narrativas. – Editoriales, cartas al editor y opiniones.
	– En caso de que no se encontraran ECA disponibles, se tuvieron en cuenta los ECnA y estudios observacionales longitudinales con grupo control. – En caso de ausencia adicional de esta evidencia, se realizó una evaluación únicamente de la validez diagnóstica del cribado neonatal de la HF heterocigota y homocigota. En caso de coexistencia de estudios con diseños de casos y controles y estudios de cohorte, se priorizó la evidencia proveniente de estos últimos debido al mayor potencial de los casos y controles de presentar riesgo en la selección del participante.	
Población	– Recién nacidos vivos hasta el mes de vida, tanto a los nacidos en centros sanitarios públicos y privados, como a aquellos nacidos en el domicilio².	

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad.

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervención	– Realización del cribado neonatal de HF (medición de perfil lipídico -colesterol total, LDL-colesterol) a partir de muestras de sangre impregnadas en papel que se extraen de muestras de sangre del talón del recién nacido con posterior confirmación genética.	
Comparador	– Criterios diagnósticos o sospecha clínica. – Cribado selectivo por la presencia de, al menos, alguno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes, obesidad, hipertensión arterial, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o dislipemia genética con alto riesgo cardiovascular; cribado en cascada (cribado en familiares de primer y/o segundo grado tras caso índice, normalmente tras diagnóstico genético) con confirmación genética. – Cribado poblacional durante la infancia, adolescencia o edad adulta con confirmación genética.	
Medidas de resultado	Principales: – Mortalidad por enfermedad coronaria. – Cambio en la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente. – Morbilidad (enfermedad coronaria prematura, eventos cardiovasculares -angina inestable, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, etc.-). – Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Subrogadas: En caso de tener que recurrir a estudios de rendimiento diagnóstico, las medidas de resultado requeridas son las siguientes: – Rendimiento diagnóstico: tasa de identificación. – Exactitud o precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, falsos negativos (FN), falsos positivos (FP), valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP), odds ratio diagnóstica, tasas de fallo o resultados indeterminados y área bajo la curva (AUC).	
Idioma	– Estudios publicados en inglés o español.	– Otros idiomas.
Tipo de publicación	– Estudios publicados completos.	– Resúmenes de congresos.

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios. Efectividad y seguridad.

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
HF: Hipercolesterolemia familiar		
Nota.		
1. Para evitar la duplicación de información, cuando un mismo estudio se informa en más de un artículo científico, se elige el más completo (mayor tamaño muestral y/o mayor número de variables de resultado) como publicación principal y el resto como vinculadas.		
2. Los estudios que informan de una población mixta de la que un subgrupo cumplía los criterios de inclusión se incluyen si los resultados para este subgrupo se informan de forma separada o si estos representaban más del 80% de la población objetivo.		

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Con la finalidad de identificar estudios primarios que cumplieran los criterios de selección preestablecidos, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la Tabla 2:

Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Revisión de efectividad y seguridad.

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
MEDLINE	Ovid	01/07/24
Embase	Elsevier	02/07/24
Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)	Wiley	02/07/24

La estrategia de búsqueda se diseñó en MEDLINE, principalmente, en torno a los siguientes términos: Hyperlipoproteinemia y Neonatal Screening. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos consultadas, Embase y CENTRAL, considerando las diferencias en el vocabulario controlado y las reglas de sintaxis. En el Anexo 1 del presente informe se puede consultar la estrategia de búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas.

Las referencias bibliográficas obtenidas en las distintas bases de datos se importaron al gestor de Zotero 6.0.23 (un programa de código abierto desarrollado por comunidad) donde se integraron para obtener un único archivo con todas las referencias que, posteriormente, fueron procesadas por Deduklick (una aplicación basada en inteligencia artificial

para la eliminación de duplicados de forma transparente). Posteriormente, las referencias únicas se exportaron a una hoja de Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó, a continuación, la selección de estudios.

Se previó complementar la búsqueda de estudios publicados con la exploración de los listados de referencias de los estudios seleccionados y de las RS previas encontradas, así como con la comprobación en Google Scholar de los estudios que citan a los estudios seleccionados. Además, se creó un servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas, que se mantuvo activo hasta la fecha de cierre de la primera versión completa del informe (30/11/24).

Con el objetivo de localizar posibles ECA en fase de ejecución sobre el cribado poblacional de la HF en neonatos, adicionalmente, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el registro del *National Institutes of Health* (NIH) (ClinicalTrials.gov) (fecha de búsqueda 29/10/2024).

Finalmente, además de las estrategias descritas, se consultó a expertos en el área de detección de HF para identificar posibles estudios publicados o en curso.

III.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisoras evaluaron por pares, de forma paralela e independiente, los títulos y los resúmenes de todas las publicaciones potencialmente relevantes recuperadas a través de la búsqueda de la literatura. Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección preestablecidos o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara. Los artículos fueron leídos exhaustivamente a texto completo por dos revisoras de forma independiente y paralela. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre revisoras, se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Se planificó que dos revisores, de forma independiente y por duplicado, realizaran la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Los desacuerdos entre ambos se resolverían tras discusión y, cuando no hubiera consenso, se consultaría con un tercer revisor.

Se estableció la herramienta AMSTAR-2 (31) para realizar la evaluación crítica de las RS. La herramienta incluye 16 ítems a través de los cuales se evalúa la formulación de la pregunta de investigación, la selección y el registro de los estudios incluidos, la evaluación de la calidad de los estudios individuales, la adecuación en la síntesis de los datos y la consideración de la certeza de la evidencia. Aunque no proporciona una calificación global, de su evaluación surgen cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA se preseleccionó la herramienta RoB 2.0 de la Colaboración Cochrane (32). Esta herramienta incluye los criterios clásicos para evaluar la calidad metodológica de diseños tipo ECA y evalúa si se evitaron o minimizaron los potenciales sesgos de selección (si la generación de la secuencia de asignación de sujetos a cada grupo fue aleatoria y si se hizo de manera adecuada); sesgos de realización y detección (si se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la asignación a los grupos y de la medida de resultado), sesgo de desgaste (si hubo abandonos y pérdidas en el seguimiento y limitaciones en el análisis de los datos perdidos) y sesgo de descripción de los resultados (discrepancia entre las medidas del protocolo y de las publicaciones), entre otros. Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los estudios se clasificarían globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo. En caso de que no se encontraran ECA disponibles, se preseleccionó la escala ROBINS-I para los ECnA y estudios observacionales longitudinales con grupo control (33). Si adicionalmente no se encontraran éstos, para los estudios de rendimiento diagnóstico, se planteó la evaluación del riesgo de sesgo mediante el instrumento QUADAS-2 (34).

III.1.5. Proceso de extracción de datos

Se preestableció que la extracción de datos de los estudios seleccionados se llevase a cabo por dos revisores, de forma paralela e independiente, utilizando una hoja en formato Microsoft® Excel® previamente diseñada. Cuando hubiese duda y/o desacuerdo, se

resolvería tras discusión y, cuando no hubiera consenso, se consultaría con un tercer revisor.

La información extraída, de manera resumida, sería la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), objetivo, diseño y metodología (características de los participantes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados evaluadas, tipo de análisis, duración del seguimiento), resultados, conclusiones, fuentes de financiación del estudio y potenciales conflictos de intereses.

Para evitar la posible duplicación de resultados, en caso de identificar diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se planificó extraer los datos como si de un único estudio se tratara y se seleccionaría el más completo (mayor tamaño muestral y/o mayor número de variables de resultado) como publicación principal y el resto como vinculadas.

III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

Si los estudios eran suficientemente homogéneos en términos de participantes, intervenciones y medidas de resultado, se planteó realizar una síntesis cuantitativa o metanálisis (MA) de los resultados usando el programa estadístico *Review Manager (RevMan)* (versión 5.4.1. Copenhagen: *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2014). En caso contrario, se planteó realizar una síntesis narrativa con apoyo de tablas para resumir la información recopilada.

III.2. Coste-efectividad

Se realizó una RS de EE siguiendo la misma metodología descrita en el apartado anterior.

III.2.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron EE completas publicadas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de selección. Evaluaciones económicas.		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudios	EE completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, coste-consecuencia y minimización de costes. Asimismo, se consideró la posibilidad de incluir evaluaciones económicas parciales realizadas en España, dependiendo de la cantidad y calidad de las evaluaciones económicas completas identificadas.	EE parciales foráneas.
Población	Mismo que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios.	
Intervención	Misma que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios.	
Comparador	Mismo que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios.	
Medidas de resultado	Ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes medidos en unidades monetarias y beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado citadas en el apartado efectividad de todas las alternativas en comparación.	
Tipo de publicación	Estudios completos publicados como artículos originales o como informes de ETS.	Resúmenes de congresos. Editoriales. Cartas al editor. Artículos de opinión.
Idioma de la publicación	Mismo que en el apartado III.1.1. Criterios de selección de estudios	
Fecha de publicación	Actualidad	

Nota: EE: Evaluaciones económicas; ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias

III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

No se realizó una búsqueda independiente de EE de la búsqueda general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consúltese el apartado III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección se describe en el apartado III.1.3. Proceso de selección de estudios. De forma complementaria a lo descrito allí, dos economistas revisaron los resultados de la búsqueda para asegurar que ningún estudio económico relevante fuera omitido de la selección.

III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

Se planificó la valoración, por dos revisoras de forma independiente, de la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el listado de criterios de Drummond et al (35).

III.2.5. Extracción de datos y síntesis de los datos

Se planificó extraer los datos de los estudios incluidos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), el diseño, la metodología, y los resultados del estudio (perspectiva, horizonte temporal, costes, efectividad, ratio coste-efectividad incremental (RCEI), umbral coste-efectividad y, análisis de sensibilidad), con especial atención a la calidad de las fuentes de información empleadas para el desarrollo de la EE y la fuente de su financiación. Se previó realizar una síntesis narrativa con tabulación de las características y los resultados de los estudios incluidos.

III.3. Análisis económico

III.3.1. Evaluación económica

En el presente informe se llevó a cabo un análisis de coste-efectividad (ACE), basado en un modelo de decisión, para evaluar los costes y los resultados en salud de la inclusión de la HF en el Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón de España.

Este análisis respetó las recomendaciones de la guía para la realización de evaluaciones económicas en España de López-Bastida et al (36), y los métodos y resultados se presentan siguiendo los estándares de CHEERS (37).

La perspectiva principal del análisis fue la del SNS, por lo que se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios que recaen en el SNS.

Además de esta perspectiva, se muestran los resultados incluyendo la perspectiva social, considerando, además de los costes anteriores, las pérdidas de productividad generadas por la enfermedad.

Los resultados en salud se midieron en AVAC. Los AVAC son una medida de salud genérica que combina la información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente y es ampliamente recomendada y utilizada en evaluaciones económicas (36). Al tratarse de una medida de salud genérica (es decir, no específica para una enfermedad concreta) nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud. También se informaron otros desenlaces de interés como los AVG, los diagnósticos de HF adicionales gracias al cribado, y los eventos cardiovasculares (ECV) y muertes prematuras evitados por año de implementación del cribado neonatal en una cohorte hipotética de nacimientos anuales en España. Los resultados de costes y efectividad se descontaron al 3% anual.

La medida de coste-efectividad utilizada fue la RCEI. Esta ratio se define como la diferencia de los costes medios (C) entre dos alternativas dividida por la diferencia de la efectividad media (E) de cada alternativa (Ecuación 1).

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

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar (DAP) que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor se ha estimado entre 22 000 y 25 000 €/AVAC (38).

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de parámetros clave.

Para el diseño, implementación y ejecución del modelo se utilizó Microsoft® Excel® para Microsoft 365.

A continuación, se detallan los aspectos más relevantes del ACE llevado a cabo para el presente informe.

III.3.1.1. Población objetivo y estrategias a comparar

La población diana del cribado son todos los recién nacidos en España que tienen acceso potencial al programa de cribado neonatal. Como referencia, en el año 2023 (últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)), se registraron 320 656 nacimientos en España (39). Dado que el número de nacimientos viene registrando una tendencia a la baja desde 2009 (39), en el modelo se partió de una cohorte hipotética de 300 000 recién nacidos y se analizó su evolución a lo largo de toda la vida.

En este análisis se compararon dos estrategias: el diagnóstico de la HF en recién nacidos como parte del programa de cribado neonatal actual frente al diagnóstico oportunista de la HF en la población española.

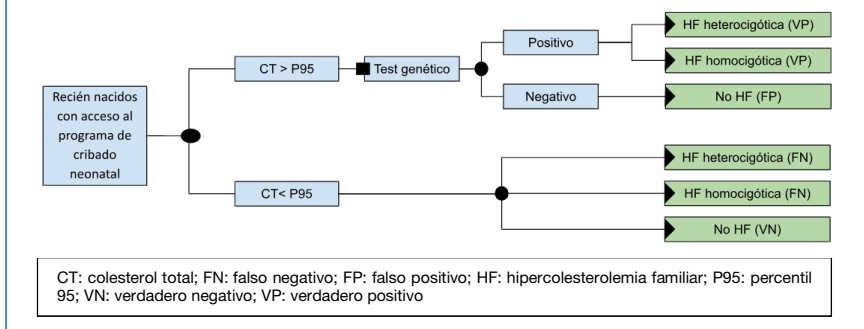
El cribado neonatal de la HF evaluado consiste en la medición del perfil lipídico, basado en los niveles de colesterol total, a partir de muestras de sangre impregnadas en papel que se extraen de la muestra de sangre del talón del recién nacido, común a la obtenida para el resto de las pruebas del programa de cribado neonatal. Si se determina un nivel de colesterol total superior al percentil 95 (P95), se realiza un test genético como prueba de confirmación diagnóstica. Adicionalmente, se realiza un cribado en cascada inversa para los familiares de primer grado de consanguinidad de los recién nacidos positivos en HF. En el análisis, se asumen dos familiares directos (padre y madre) por neonato con diagnóstico de HF.

El diagnóstico oportunista se refiere a la práctica clínica habitual en España, donde el programa de cribado neonatal no incluye la identificación de esta enfermedad, por lo que su diagnóstico se realiza de forma oportunista: debido a la detección de niveles muy elevados de colesterol propios o de un familiar de primer grado, o por la ocurrencia de evento cardiovascular prematuro, propio o de un familiar de primer grado.

III.3.1.2. Descripción del modelo

Se construyó un modelo matemático que combina un árbol de decisión y un modelo tipo Markov con ciclos anuales. El horizonte temporal abarcó toda la vida de la cohorte modelizada por considerarse que en este tiempo se esperan observar diferencias tanto en costes como en resultados en salud entre alternativas. El modelo se centra en el diagnóstico de la HF monogénica, que se presenta en los dos tipos de HF: HFHe y HFHo.

Figura 1. Estructura del árbol de decisión para el procedimiento diagnóstico mediante el cribado neonatal de HF



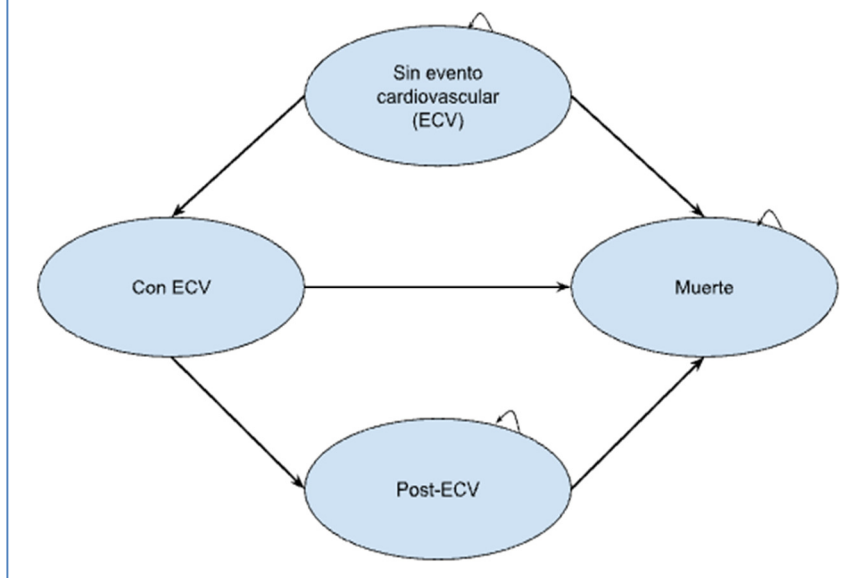
El árbol de decisión consta de dos ramas principales. La primera abarca el procedimiento diagnóstico del cribado de HF, que se desarrolla durante el primer año de vida (Figura 1).

El cribado neonatal de HF consiste en dos pruebas. En primer lugar, se determina el perfil lipídico, mediante dos determinaciones del nivel de colesterol a partir de una misma muestra de sangre seca que se extrae del recién nacido. En el caso de que los resultados de estas dos determinaciones diverjan entre sí con una diferencia mayor de 50 mg/dl, se repetirá la determinación en dos ocasiones más utilizando la misma muestra de sangre. Si hay discrepancias nuevamente, se realizará una nueva extracción de sangre y se repetirán las dos mediciones. La medición del perfil lipídico puede dar dos resultados: un valor superior (incluye verdaderos (VP) y falsos positivos (FP)) o inferior (incluye verdaderos (VN) y falsos negativos (FN)) al percentil 95% (P95).

En segundo lugar, si el colesterol total es superior al P95, se realiza el test genético (con la misma muestra de sangre) que puede confirmar el diagnóstico de HF, distinguiendo entre HF heterocigótica u homocigótica. Si el nivel de colesterol total es inferior al P95, no se realiza test genético. En este caso, los FN, es decir, aquellos que tienen HF pero no fueron identificados con la prueba del perfil lipídico, se diagnosticarán a lo largo de la vida del individuo de manera oportunista.

Una vez superado el procedimiento diagnóstico, todos los recién nacidos (con diagnóstico o no) entran al modelo de Markov en el estado “Sin evento cardiovascular (ECV)” (Figura 2). A partir de ese momento se modela la historia natural de la enfermedad en cada alternativa, considerando cuatro posibles estados de salud, siendo uno de ellos absorbente al representar la muerte (Figura 2).

Figura 2. Modelo conceptual del modelo de Markov sobre la historia natural de la enfermedad



En cada ciclo, la población con HF en este estado inicial puede sufrir un ECV. Asumimos que un individuo sufrirá un único ECV a lo largo de su vida debido a la HF, por lo que tras él pasará al estado “Post-ECV”. Además, desde cualquier estado, las personas pueden morir. La población con ECV o en el estado “Post-ECV” tienen un mayor riesgo de muerte que la población general (estado “Sin ECV”). Por su parte, la población sin HF solo progresará al estado de muerte, con una probabilidad igual al de la población general. Asumimos que no progresarán al estado “Con ECV”, y consecuentemente tampoco al “Post-ECV”, ya que no sufrirán un evento de este tipo debido a la HF.

En el caso de la estrategia comparadora, es decir, la situación en la que no existe un cribado de HF, los individuos con HF (según valores de prevalencias asumidos) serán diagnosticados de manera oportunista a lo largo de su vida. Como se comentó previamente, hay distintos factores que señalan la posible existencia de HF (nivel muy elevado de colesterol propio o de un familiar de primer grado, o la ocurrencia de ECV prematuro, propio o de un familiar de primer grado). Sin embargo, debido a la escasez de evidencia al respecto, asumimos que la HF se diagnosticará tras un ECV prematuro, y el diagnóstico se hará mediante analítica, seguida de

un test diagnóstico, si el nivel de colesterol LDL se encuentra por encima de 190 mg/dL.

En el modelo, y para ambas estrategias, tras el diagnóstico de HF, el paciente recibirá tratamiento crónico preventivo para evitar la ocurrencia de ECV. En el caso de sufrirlo, recibirá el tratamiento específico para estos eventos.

Cribado en cascada inversa

Adicionalmente, se realiza un cribado en cascada inversa a los familiares de primer grado de consanguinidad de los recién nacidos que se diagnostiquen de HF. En el modelo se asume que a estas personas se les realiza una analítica para determinar los valores de LDLc y, posteriormente, un estudio genético si $LDLc > 135$ mg/dL, según consulta a expertos clínicos.

El procedimiento diagnóstico se modeliza con un árbol de decisión igual al de la Figura 1, sin diferenciar entre los dos tipos de HF. Esta población (familiares de los recién nacidos cribados) no entra en el modelo de Markov, ya que no se estudia su evolución a largo plazo dada la dificultad de caracterizarla aunque si se consideran como diagnósticos obtenidos gracias al cribado.

III.3.1.3. Parametrización del modelo

Con el objetivo de parametrizar el modelo de EE, se llevaron a cabo búsquedas semiestructuradas en MEDLINE para tratar de identificar información disponible y relevante sobre parámetros clave de la HF. Estas búsquedas se complementaron con varias búsquedas manuales en las listas de referencias de los documentos resultantes y, además, se consultó a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales. A continuación se detallan algunas consideraciones tenidas en cuenta a la hora de parametrizar el modelo de EE. Los valores de los parámetros empleados pueden consultarse en la sección IV.2.1. Parámetros del modelo del presente informe.

III.3.1.3.1. Probabilidades de transición

Cribado neonatal

La prevalencia de HF en España se estableció en 1:200 casos para la HFHe y en 1:160 000 casos para la HFHo (17).

Los principales parámetros que caracterizan el rendimiento de un cribado son la sensibilidad y especificidad de las pruebas. La escasa evidencia encontrada sugiere que la medición del perfil lipídico posee un 54.1% de sensibilidad y un 99.3% de especificidad (40). No obstante, en este estudio se utilizó un percentil del 99.9%, en lugar del 95% definido para este programa de cribado, por lo que estos valores podrían estar infravalorados para nuestro caso. Dado que se trata de parámetros clave en el modelo para los que existe una gran incertidumbre, estos fueron variados exhaustivamente en el análisis de sensibilidad. Por su parte, se asumió que el test genético confirmará o descartará el diagnóstico de HF con una sensibilidad y especificidad del 100%, en línea con una EE previa desarrollada por la agencia de salud regional de Ontario (41), y dado que se trata de pruebas realizadas con plataformas de secuenciación de alto rendimiento comúnmente denominadas como de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés, *Next Generation Sequencing*) que presentan tales valores de sensibilidad y especificidad.

Otros parámetros clave en el rendimiento son las tasas de cobertura y participación. Respecto a la primera, se asumió una tasa de cobertura del cribado del 100%. También, que el 100% de los recién nacidos en España, con acceso potencial a un programa de cribado neonatal, participarán en el cribado de HF, dado que informes oficiales demuestran esta alta participación en el programa de cribado neonatal en 2021 (datos más recientes publicados) (42).

El cribado neonatal de HF se desarrolla con el objetivo principal de evitar la ocurrencia futura de ECV y muertes prematuras derivados de la HF. La incidencia de ECV por edad cuando se cuenta con un diagnóstico confirmado de HF se ha extraído de Masana et al (43). Los autores estudiaron la ocurrencia de ECV en población mayor de 18 años con HF, pero sin diferenciar por tipo (heterocigótica u homocigótica), por lo que se han asumido los mismos valores para ambos tipos. Se asumió que una vez diagnosticada la HF y, por consiguiente, tratada, el riesgo de ECV se reduce en ambos tipos de HF y converge al mismo valor. Para los menores de 18 años, ante la ausencia de evidencia, se ha asumido la incidencia del grupo de población de 18 a 35 años. En el caso de aquellas personas con HF pero sin diagnóstico confirmado y, por tanto, sin tratamiento, no se han identificado estudios que proporcionaran esta información. Al respecto, Ray et al (44) expone que el riesgo de sufrir un ECV se multiplica por dos respecto a una HF diagnosticada. Por tanto, en el caso base se han multiplicado por dos las incidencias de ECV cuando existe diagnóstico para estimar el riesgo de ECV por HFHe no diagnosticada. Sin embargo, basándonos en Mata et al (45), asumimos

que el riesgo cardiovascular con HFHo es mayor que para HFHe cuando no se está recibiendo tratamiento, por lo que se ha supuesto un factor multiplicador de 4 en estos casos.

Cribado en cascada inversa

Por su parte, la participación en el cribado en cascada inversa a los progenitores de los recién nacidos diagnosticados de HF se estableció en un 86.5% (40), asumiendo que la cobertura es del 100%. El porcentaje de participación recoge aquellos padres que declinaron participar en el cribado como aquellos que, por cualquier razón, no estaban disponibles para ser cribados.

Esta población cuenta con una probabilidad del 50% de tener HF, dado que el recién nacido habrá heredado la enfermedad de, al menos, uno de los progenitores. Los valores para la sensibilidad y especificidad del cribado en cascada inversa para los progenitores se han extraído de Lázaro et al 2017 (46).

III.3.1.3.2. Mortalidad

La probabilidad de muerte por cualquier causa y por edad, se ha estimado a partir del riesgo de muerte publicado por el INE en 2022 (47).

Por su parte, la probabilidad de muerte asociada a un ECV se ha calculado a partir de los datos de hospitalizaciones del Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD) para el año 2022 (48). Para ello, se han extraído las altas por Exitus para los siguientes códigos de diagnósticos, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10: I20 - Angina de pecho, I21 - Infarto agudo de miocardio, I22 - Infarto agudo de miocardio subsiguiente con elevación de ST, I24 - Otras enfermedades isquémicas agudas cardíacas, I63.0 - Infarto cerebral debido a trombosis de arterias precerebrales, I63.2 - Infarto cerebral debido a oclusión o estenosis no especificadas de arterias precerebrales, I63.3 - Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales, I63.5 - Infarto cerebral debido a oclusión o estenosis no especificada de arterias cerebrales, I63.6 - Infarto cerebral debido a trombosis venosa cerebral, no piógena, I63.8 - Otros infartos cerebrales, I63.9 - Infarto cerebral, no especificado, I63 - Infarto cerebral, I70.0 - Aterosclerosis de aorta, I70.2 - Aterosclerosis de arterias nativas de las extremidades, I70.8 - Aterosclerosis de otras arterias, I70.9 - Otra aterosclerosis y la no especificada.

Basándonos en la EE de Ontario sobre el cribado genético de HF (41), cuando una persona sobrevive a un ECV tiene una probabilidad de

muerte en los años posteriores menor que la de morir por ECV, pero mayor que la de morir por cualquier causa. En este modelo se asumió que, en el periodo post-ECV, la probabilidad aumenta en un 30% respecto a la de la población general.

Asumimos que durante el procedimiento diagnóstico no se producen muertes.

III.3.1.3.3. Uso de recursos y costes

Los costes utilizados provienen de distintas fuentes, todas ellas nacionales, y se midieron en euros de 2024. Cuando fue necesario, se aplicó el Índice de Precios al Consumo (IPC) correspondiente para actualizar los costes al año 2024.

Cribado neonatal

Los costes directos sanitarios incluyeron los costes de diagnóstico (pruebas de diagnóstico que incluyen determinación de niveles de colesterol total y test genético de confirmación diagnóstica, en caso de niveles de colesterol total superiores al valor umbral establecido y comunicación de resultados), y los costes de tratamiento y seguimiento, así como los derivados de los ECV ocurridos, de los casos de HF. No se consideraron los costes propios del cribado, como la toma de la muestra y su traslado al laboratorio, así como todos los relativos a la organización, coordinación y evaluación del programa de cribado, ya que son costes a los que el SNS ya hace frente con el programa de cribado neonatal establecido en España en el que se incluiría esta nueva enfermedad. Además, la tecnología necesaria para la determinación de los niveles de colesterol ya se encuentra integrada en la mayoría de los centros por lo que tampoco se incluye como coste adicional.

Como ya se comentó anteriormente, el cribado de HF requiere la determinación del nivel de colesterol total en dos ocasiones, que se pueden duplicar o triplicar en caso de divergencias y resultados indeterminados, respectivamente. Esto es, se realizan dos pruebas para la primera determinación del nivel de colesterol, que, en algunos casos, deberán repetirse. Según los expertos clínicos consultados, esto sucede en un 11.1% de los casos. Nuevamente, en un 0.97% volverá a haber divergencias entre estas dos últimas mediciones, teniendo que recurrir a una nueva muestra de sangre y dos pruebas más debido a indeterminación en los resultados.

El coste de cada determinación también fue informado por los expertos colaboradores, y el de la muestra adicional se obtuvo de un informe de ETS previo (49). En el caso de obtenerse un nivel de colesterol total por debajo del P95, este resultado se comunicará a los padres del recién nacido en una consulta rutinaria donde se informa del resultado del resto de las pruebas incluidas en el cribado neonatal, por lo que dicha consulta no genera un coste adicional al actualmente existente. Un resultado de colesterol total superior al P95 derivará directamente en la realización del test genético (sin consultas intermedias), cuyo coste procede de tarifas públicas.

Por su parte, el resultado negativo en HF del test genético se informará a través de una carta y el positivo a través de una cita en consulta de genética del hospital. El coste de la carta se extrajo de un informe de ETS previo (50) y el de la consulta de genética procede de tarifas públicas.

Una vez se diagnostica al recién nacido de HF, se le deriva, para su seguimiento, a Pediatría (o Medicina Familiar, a partir de los 15 años) de Atención Primaria (AP), si se trata de HFHe, o a Endocrinología Pediátrica (o Unidad de Lípidos, a partir de los 15 años), si es de tipo HFHo. El seguimiento de la HFHe consiste en una visita anual a AP y una analítica bienal hasta el momento de empezar el tratamiento farmacológico. A partir de entonces, la periodicidad de la analítica es anual. Por su parte, el seguimiento de la HFHo debe ser, como mínimo, trimestral, lo que supone 4 visitas a Endocrinología Pediátrica/Unidad de Lípidos al año, asumiendo una analítica en cada una de ellas. Tanto el coste de las consultas como el de las analíticas proceden de tarifas públicas. No se identificó el coste de la consulta en la Unidad de Lípidos, por lo que se asumió para ésta el coste de una consulta de Endocrinología. Por su parte, el coste de la consulta de Pediatría de AP se asumió igual al de Medicina de AP.

En cuanto al tratamiento recomendado para los casos diagnosticados, en la HFHe, se prescribe como tratamiento preventivo una dieta cardiosaludable desde el diagnóstico. No imputamos un coste adicional por la prescripción de la dieta cardiosaludable, ya que asumimos que esto se incluye en el coste de las visitas de seguimiento. A partir de los ocho años se recomienda iniciar, adicionalmente, una terapia modificadora de lípidos, que consiste en la prescripción de estatinas en un 70% de los casos, y de estatinas en combinación con ezetimiba, en el 30% restante, según manifestaciones de los clínicos colaboradores. No se considera la adición de resinas, al desconocer el porcentaje de pacientes que toma dicho fármaco. La edad a la que

empieza el tratamiento farmacológico puede adelantarse a los 6 años y se podría retrasar incluso hasta los 10 años, por lo que se ha variado este parámetro en este intervalo especificado en los análisis de sensibilidad.

El coste del tratamiento farmacológico se estimó a partir de los precios de venta al público (PVP), sin el Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA), extraídos de BotPlus (51), atendiendo a las dosis prescritas. En el caso de las estatinas, se ha cogido como referencia las estatinas más comúnmente utilizadas: Atorvastatina y Rosuvastatina, con dosis altas recomendadas de 40-80 mg/día y 20-40 mg/día, respectivamente (52). En el caso base se han asumido dosis de 40 mg/día para Atorvastatina y de 20 mg/día para Rosuvastatina, y se ha calculado un coste medio que incluye ambas estatinas. En el análisis de sensibilidad se han modificado los valores más altos de las dosis (80 mg/día y 40 mg/día, respectivamente). Respecto a la Ezetimiba, la dosis recomendada es de 10 mg/día (52).

En la HFHo, se recomienda la prescripción de una dieta cardiosaludable junto con estatinas a dosis altas en combinación con Ezetimiba desde el momento del diagnóstico, asumiendo que el 100% de los diagnosticados tomarán esta medicación. Además, se puede valorar la adición de la terapia con inhibidores del gen PSCK9 (iPSCK9), a partir de los 10 años, según indicaciones terapéuticas establecidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (53), y/o con LDL-aféresis (aféresis de lipoproteínas), idealmente a partir de los 3 años (valor usado en el caso base) y no más tarde de los 8 años (54,55). Según un estudio previo publicado (56), un 28.2% y un 23.1% de los pacientes con HFHo reciben estos tratamientos adicionales, respectivamente. Aunque se recomienda valorar la prescripción de Lomitapide (inhibidor de la MTTP (*microsomal triglyceride transfer protein*)) en caso de no alcanzar los objetivos terapéuticos (55), este fármaco no se tiene en cuenta porque no está financiado por el SNS en España.

El coste de la terapia con iPCSK9 (evolocumab) también se obtuvo de Botplus (51), asumiendo el coste y dosis del fármaco, financiado por el SNS, Repatha. Según la ficha técnica (53), la dosis inicial recomendada es de 420 mg al mes, pudiéndose aumentar la frecuencia a dos veces al mes, si la respuesta clínica no es significativa. En el caso base se ha asumido la dosis menor, mientras se ha probado la otra en el análisis de sensibilidad.

La LDL-aféresis requiere de 26 sesiones al año asumiendo que se realiza de forma quincenal (54,55), al ser la frecuencia más común (54). En el análisis de sensibilidad se varió el número de sesiones anuales,

igualándolo a 52, al asumir una sesión semanal (55), siendo esta la frecuencia óptima, aunque no la más común (54). Este tratamiento tiene una duración muy variable (57). En el caso base se asumió una duración de 7.1 años (57), que fue variado en el análisis de sensibilidad. Por otra parte, durante el tiempo en el que se lleva a cabo este tratamiento es necesario realizar una ecocardiografía de la válvula y raíz aórticas, una ecografía de arteria carótida y una prueba de esfuerzo cada dos años para evaluar la efectividad de la técnica en los pacientes (45,58). El coste de la aféresis se extrajo de un informe de ETS (59), desarrollado por Avalia-T, donde se calculó el coste para dos tipos de aféresis (inmunoadsorción y la técnica DALI (adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión)). En el modelo se ha usado el coste medio de ambas técnicas y se ha imputado el coste del tratamiento completo en el primer año en el que el paciente lo recibe. Por su parte, el coste de las pruebas de seguimiento durante este tratamiento son tarifas públicas.

Por último, también se tienen en cuenta los costes derivados de los ECV, diferenciando entre dos tipos de alta: *Exitus* y resto de altas, en las que se asume que el paciente sobrevive. Estos costes se han extraído del RAE-CMBD para 2022 (48), utilizando los mismos CIE-10 que para estimar la probabilidad de muerte asociada a un ECV (ver apartado III.3.1.3.2. Mortalidad).

En lo que respecta a los costes adicionales incluidos en la perspectiva social, se estimaron las pérdidas de productividad por bajas laborales, incapacidad permanente o muertes prematuras debidas a un ECV. Estas pérdidas de productividad solo se pueden registrar en población ocupada, que, en nuestra cohorte, se estimó utilizando las tasas de actividad y ocupación por edades para 2023, proporcionados por el INE (60). La edad para esta población se ha restringido al intervalo de entre 16 (edad mínima para trabajar en España) y 66 años (edad general de jubilación en 2024).

Respecto al impacto de un ECV en la situación laboral de un paciente, de acuerdo con una EE previa (46), el 26.5% de las personas que sufren un ECV y sobreviven tendrán una incapacidad permanente, mientras que el resto registrarán una baja laboral de 90 días de media, en el primer año, y de 30 días al año en los años posteriores. Las muertes prematuras se estimaron teniendo en cuenta el riesgo de muerte por ECV según edades ya mencionado en apartados previos.

Para calcular el coste de estas pérdidas se ha tenido en cuenta la ganancia media anual por trabajador, por tramos de edad, publicada por el INE para el año 2022 (año más reciente disponible) (61). En el caso de las bajas laborales, se imputó una ganancia media diaria, calculada al

dividir la cantidad anual por 365 días, y en el caso de la incapacidad permanente o la muerte prematura, se ha imputado la ganancia anual.

Cribado en cascada inversa

Se estimaron los costes relativos al cribado en cascada, que se informan de manera independiente a los costes del cribado neonatal.

El uso de recursos en este cribado se basa en una determinación serológica del nivel de colesterol y un test genético cuando proceda, cuyos costes se derivan de tarifas públicas.

Respecto a la comunicación de resultados, un resultado negativo, tanto de la determinación del colesterol como del test genético, se comunicará a través de una carta, mientras que el resultado positivo del test genético se comunica en una consulta en genética del hospital. Si la determinación del colesterol (LDLc) da un valor superior a 135 mg/dL, se procede a realizar el test genético sin consultas médicas intermedias.

No se consideró el cribado en cascada a partir de aquellos individuos que reciben el diagnóstico de HF de manera oportunista, dada la dificultad de caracterizar a esta población objetivo (familiares de primer grado de consanguinidad) en el largo plazo.

III.3.1.3.4. Utilidades

Las utilidades son un indicador de las preferencias de la sociedad por la salud. Conociendo el valor de la utilidad atribuido a cada estado de salud podemos ponderar el tiempo vivido para obtener los AVAC, medida de resultado en el análisis coste-efectividad que se presenta en este informe.

Solo se estimaron los AVAC ganados para la población objetivo de este análisis (cohorte de recién nacidos), y no para los familiares de primer grado de consanguinidad, debido a, como ya se comentó, la dificultad de caracterizar a esta última población.

En el modelo se estableció el supuesto de que la utilidad cuando no se ha tenido un ECV es mayor que la utilidad en los ciclos posteriores a un ECV, y, a su vez, estas son mayores que la utilidad en el momento en el que se tiene un ECV.

Las utilidades de la población pediátrica (menores de 14 años) se han extraído de las estimaciones proporcionadas por Guirado-Fuentes et al (62). El error estándar se ha estimado como un 1% sobre el valor del caso base. La desutilidad asociada a la ocurrencia de un ECV se ha extraído de Lázaro et al (46), mientras que la desutilidad para el estado “post-ECV” ($du_{post-ECV(\leq 14 \text{ años})}$) se ha calculado como una regla de tres

teniendo en cuenta la desutilidad de un ECV en población pediátrica ($du_{post-ECV(\leq 14 \text{ años})}$), y el valor medio de las desutilidades de los estados “ECV” y “post-ECV” para población mayor de 14 años ($du_{ECV(>14 \text{ años})}$ y $du_{post-ECV(>14 \text{ años})}$, respectivamente) (Ecuación 2).

$$du_{post-ECV(\leq 14 \text{ años})} = \frac{du_{ECV(\leq 14 \text{ años})} \times du_{post-ECV(>14 \text{ años})}}{du_{ECV(>14 \text{ años})}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Para el cálculo de las utilidades de población mayor de 14 años se han extraído los datos individuales de la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) 2011-12 (63), al ser la última encuesta en la que se utilizó el cuestionario de CVRS EQ-5D-5L. A partir de estos datos, se obtuvieron los valores de las utilidades aplicando el algoritmo de Ramos-Goñi et al. (64) para el cálculo de la tarifa española. Los resultados se agruparon por edad y por estados del modelo de Markov: se ha distinguido entre individuos que no han sufrido ECV (correspondiendo al estado “sin ECV”), aquellos que han sufrido ECV en los últimos 12 meses (equivaliendo al estado “ECV”) y los que han sufrido ECV pero no ha sido en el último año (correspondiendo al estado “post-ECV”). El ECV se da cuando, en la ENSE, el individuo informa haber sufrido: infarto de miocardio, embolia, infarto cerebral, hemorragia cerebral u otras enfermedades del corazón.

Los valores de cada uno de los parámetros descritos anteriormente se pueden consultar en el apartado IV.2.1. Parámetros del modelo.

III.3.1.4. Análisis de sensibilidad

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para cuantificar esta incertidumbre sobre los resultados del modelo, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de 2º orden (65). Para realizar este tipo de análisis, se asignó una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando.

En general, para modelar las probabilidades se utilizaron distribuciones de probabilidad beta, que se definen a partir de dos parámetros, alfa y beta, que representan la ocurrencia y no ocurrencia de

un evento, respectivamente. El uso de esta distribución asegura que los valores simulados de las probabilidades se encuentren siempre entre 0 y 1. El uso de recursos sanitarios se modeló con una distribución de probabilidad uniforme, mientras que los costes unitarios se modelaron mediante una distribución gamma. Para reflejar la incertidumbre en los costes unitarios provenientes de varias fuentes, se calculó el error estándar. En aquellos costes para los que no se disponía de más de un dato, se introdujo un error estándar del 20%. En las tablas de descripción de los parámetros se pueden consultar los valores de las distribuciones empleadas (ver apartado IV.2.1. Parámetros del modelo). Se realizaron 1000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad del cribado neonatal de la HF y del escenario sin cribado, que se presentan como el valor mediano y el intervalo de variación o de credibilidad delimitado por los percentiles 2.5 y 97.5 [p2.5; p97.5]. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad incremental. Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad, que estiman las probabilidades de que la inclusión del cribado de la HF en el programa de cribado neonatal actual frente a no incluir esta enfermedad y continuar con un diagnóstico oportunista sea una alternativa coste-efectiva para determinadas disponibilidades a pagar.

Además, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en los que se variaron los parámetros en torno a los que existe mayor incertidumbre, con el objetivo de valorar las variaciones en las RCEI del caso base al variar estos parámetros. Los parámetros se variaron en un $\pm 20\%$ del valor del caso base, o estableciendo valores mínimos o máximos informados en la literatura o por los expertos clínicos. También se varió la tasa de descuento aplicada sobre costes y resultados en salud (AVAC), estableciéndola en 0%, 1.5% o 5%. Asimismo, se calcularon los valores umbrales de la sensibilidad y especificidad de la determinación del perfil lipídico que determinan que la tecnología sea o no coste-efectiva desde la perspectiva del SNS. Para ello, se compararon las RCEI obtenidas con distintas combinaciones de valores, entre 10% y 100%, de estos dos parámetros (manteniendo el resto de los parámetros constantes) con el umbral de disponibilidad a pagar estimado para España (25 000 €/AVAC). Por último, dada la incertidumbre existente en torno a los valores de sensibilidad y especificidad del cribado de cascada inversa utilizados en el modelo, estos también se variaron para evaluar su efecto sobre el coste por familiar cribado, teniendo en cuenta los valores mínimos y máximos establecidos en Lázaro et al (46) para cada uno de ellos.

III.3.1.5. Validación del modelo

Se realizaron dos tipos de validación: validez de apariencia y validez interna. No se realizó validación externa ni validación predictiva debido a la falta de datos. Tampoco se pudo realizar la validez cruzada ya que no se identificaron EE previas que evaluaran las estrategias que en este modelo se comparan. A continuación, se dan más detalles sobre la validación:

1. Validez de apariencia: inicialmente, antes de obtener resultados, se realizó una consulta a expertos clínicos en la que se presentaba un primer borrador de la metodología del modelo, la estructura del modelo, los parámetros y los supuestos asumidos en éste. Los expertos tuvieron la oportunidad de responder por escrito con sus aportaciones y/o solicitud de aclaraciones. La verosimilitud de los resultados fue valorada posteriormente, una vez se tuvo una primera versión de este informe.
2. Validez interna: durante la implementación del modelo se aplicaron modos de identificación de errores. Los errores identificados fueron corregidos.

III.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Partiendo del caso base descrito para el análisis de coste-efectividad, se realizó un análisis de impacto presupuestario (AIP) para informar del coste que supondría la inclusión del cribado neonatal de la HF en el SNS.

A diferencia del análisis de coste-efectividad, que tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el AIP desglosa año a año los resultados, considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención, obteniendo con ello el impacto presupuestario neto de implementar la estrategia evaluada. En este análisis no se aplica ningún descuento a los costes como es habitual en los análisis de impacto presupuestario.

El AIP se realizó a 5 años (de 2024 a 2028), calculando los costes totales para el conjunto de la población en España, así como para cada CC. AA. por separado. También se estimó el impacto presupuestario por neonato.

Se emplearon las proyecciones de nacimientos en cada CC. AA. de acuerdo con los datos publicados por el INE (66). Se empleó una tasa de cobertura y participación del 100%, para neonatos, y del 100% y del 86.5% respectivamente, para familiares de primer grado, según los supuestos empleados en el modelo económico.

Se realizó, además, un análisis de sensibilidad para analizar cómo fluctúan los resultados del AIP cuando se dan variaciones en algunos parámetros clave como las incidencias de HFhe y HFho, y los costes de las pruebas de determinación del colesterol total en neonatos y del test genético.

III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

La evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología se incluye en las definiciones recientes de ETS (67). El análisis de dichos dominios se realizó aplicando el algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos y sociales específicos relativos a la tecnología desarrollado en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y que se muestra en el Anexo 2 del presente informe. El algoritmo se basa en una definición del alcance teniendo en cuenta si existen incertidumbres relevantes para la toma de decisiones sobre estos aspectos y permite explorar y conceptualizar el contexto de la intervención. Se entiende por incertidumbre relevante cuando se identifican con claridad preguntas de investigación específicas para la tecnología que deberían ser respondidas para evaluar adecuadamente los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y ambientales específicos relativos a las tecnologías sanitarias, teniendo en cuenta las influencias del contexto del SNS. Un enfoque pertinente para la ETS es entender el contexto como relacional, dinámico y que emerge con el tiempo en múltiples niveles diferentes del sistema más amplio, en lugar de tratarse como un entorno externo en el cual se introduce una intervención. Para esta definición del alcance se ha realizado un proceso exploratorio hermenéutico, es decir, implicando una iteración interpretativa. Este enfoque es congruente con el carácter no directivo y flexible de la definición de alcance que permite ampliar la obtención de fuentes de información a medida que se avanza en el conocimiento de la intervención a evaluar y de las preguntas de investigación iniciales (68).

En primer lugar, se ha realizado una serie de búsquedas manuales adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA (69), del marco GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) Evidence to Decision (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública y del marco “VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies” (VALIDATE) (70). La búsqueda se llevó a cabo en Google, Google Scholar y Pubmed utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave y sus derivaciones combinando diferentes palabras de la estrategia de búsqueda llevada a cabo para la parte de efectividad con los términos de búsqueda propios de los aspectos evaluados en esa sección: ethics, acceptability, patient issues, organization, barriers, facilitators, implementation, equity, qualitative, interview.

A partir de la definición de alcance se decidió realizar una revisión narrativa partiendo de la búsqueda bibliográfica única realizada para el conjunto de este informe. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consúltese el apartado III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

Se incluyeron estudios, tanto primarios como secundarios, publicados en español e inglés, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizado a través de la búsqueda de la literatura.

Se valoraron las limitaciones de los estudios el instrumento CASPe para los estudios cualitativos (71) y SANRA para las revisiones narrativas (72) y el instrumento metodológico para la lectura crítica de OSTEBA para los estudios observacionales (73).

III.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia para la seguridad y la efectividad se planificó realizarla siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (74) y la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias de la RedETS (75).

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo con lo relevantes que son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. En ausencia de estudios que midan el impacto de la prueba diagnóstica en los resultados importantes para el paciente o la población y, por tanto, para la toma de decisiones clínicas (76), los autores únicamente pueden centrarse en los estudios de rendimiento o precisión diagnóstica y hacer inferencias sobre el posible impacto en los resultados importantes para el paciente. En esta última situación, la precisión diagnóstica se puede considerar un resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para el paciente (77) y las recomendaciones sobre el uso de la prueba requieren inferencias acerca de las consecuencias de identificar falsamente pacientes como que tiene o no tiene la enfermedad.

Para la determinación de la calidad de la evidencia relativa a cada variable de resultado, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, la metodología GRADE propone evaluar otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios (78,79). En la Tabla 4 se muestran los factores necesarios para calificar la evidencia.

Tabla 4. Determinantes de la calidad de la evidencia.		
Factores	Descripción	Valoración
Factores que pueden bajar la calidad	Riesgo de sesgo de los estudios	Serio: -1 Muy serio: -2
	Inconsistencia de los resultados	Serio: -1 Muy serio: -2
	Carácter indirecto de la evidencia	Serio: -1 Muy serio: -2
	Imprecisión de la estimación	Serio: -1 Muy serio: -2 Extremadamente serio: -3
	Sesgo de publicación	Probable: -1 Muy probable: -2

Tabla 4. Determinantes de la calidad de la evidencia.		
Factores	Descripción	Valoración
Factores que pueden incrementar la calidad	Tamaño del efecto observado	Grande Muy grande
	Gradiente dosis/respuesta	Presente: +1
	Factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto demostrado, o incrementado un efecto no observado	Presente: +1

Se recomienda la consideración de los factores que pueden aumentar el nivel de evidencia solo cuando no existen limitaciones metodológicas importantes en los estudios analizados (80).

Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada variable crítica fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja (81) (ver Tabla 5).

Tabla 5. Niveles de calidad de la evidencia.		
Nivel	Descripción	Representación gráfica
Alta	Mucha confianza en que el verdadero efecto está cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Confianza moderada en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el	⊕⊕⊕⊖

Tabla 5. Niveles de calidad de la evidencia.		
Nivel	Descripción	Representación gráfica
	resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	
Baja	Confianza limitada en el efecto. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	⊕⊕⊕⊖
Muy Baja	Muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto.	⊕⊖⊖⊖

III.6. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica y; 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención y facilitar la comparación de estudios.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con el cribado neonatal de HF desde el punto de los diferentes agentes implicados. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las fases que se describen a continuación.

III.6.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las revisiones realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y costes, y de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

III.6.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la iniciativa *James Lind Alliance* (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las fuentes de información específicas: a) *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) y b) *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM) *Standards Sets* (Tabla 6).

La consulta a las fuentes específicas de información COMET, ICHOM y JLA se realizó en torno a los siguientes términos: “*newborn*”, “*hypercholesterolemia*”, “*screening*”, “*neonatal screening*”, “*dried blood spot testing*”, “*genetic testing*”, “*hyperlipoproteinemia*”.

Además, si en las búsquedas realizadas para la evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y ambientales, se localizaron estudios específicos sobre necesidades de investigación o medidas de resultado estándares relacionadas con la tecnología evaluada, estos fueron incluidos en este apartado.

Tabla 6. Fuentes de información consultadas. Revisión de necesidades de investigación e identificación de medias de resultados estándares.		
Fuentes de información	Plataforma de acceso	Fecha de acceso
Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)	http://www.comet-initiative.org/	04/06/2024
James Lind Alliance (JLA)	http://www.jla.nihr.ac.uk/	04/06/2024
International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Standards Sets	https://www.ichom.org/	04/06/2024

III.6.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados e identificar medidas de resultados estándares, sobre el cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar.

III.6.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se incluyeron estudios, tanto primarios como secundarios, publicados en español e inglés, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron resúmenes de congresos y estudios en otros idiomas.

III.6.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizado a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con una segunda revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.7. Estimación de fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la idoneidad de actualizar cada informe de ETS y, en caso afirmativo, la fecha para dicha actualización se determinan ocasionalmente de forma individualizada y sin un procedimiento formalmente establecido, a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras y la Secretaría de la RedETS, ocasionalmente también con la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia o la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, quienes posteriormente

pueden, si se considera oportuno, someter el grado de necesidad o la prioridad política a consenso con la CPAF del Ministerio de Sanidad.

En este informe de RedETS se propone un algoritmo de decisión para evaluar la necesidad de actualización y, si procede, establecer una fecha estimada, tomando en consideración criterios específicos y preestablecidos que permiten una aproximación más transparente y reproducible (ver Anexo 3). Este ejercicio resulta especialmente relevante en situaciones como las siguientes:

1. La certeza en la evidencia existente es baja o muy baja según la terminología GRADE, por lo que:

- a. Las conclusiones no permiten formular una recomendación clara, por lo que se establece una recomendación de posponer la decisión.
- b. Se recomienda el uso exclusivo de la tecnología en un contexto de investigación vinculado a, en algunas ocasiones, a la propuesta de un estudio de monitorización.
- c. La recomendación es débil o condicional, ya sea a favor de la tecnología evaluada (recomendación de inclusión plena o cambios en condiciones de uso) o en contra (recomendación de no inclusión o exclusión plena, si la tecnología ya está en cartera). En estos casos, es probable que nueva evidencia emergente pueda modificar la certeza de la evidencia.

2. La evaluación constituye una prioridad para la toma de decisiones, aborda áreas controvertidas donde la práctica clínica diverge de la evidencia disponible, o se enfoca en áreas emergentes con nuevas tecnologías en desarrollo.

Los criterios concretos empleados por parte el equipo evaluador de este informe para proponer una fecha de actualización pertinente del mismo, incluyen factores como:

1. El ritmo de publicaciones científicas observado durante los últimos años del período revisado.
2. La identificación de nueva investigación en marcha, considerando no solo el número de estudios en curso, sino también su idoneidad en términos de tamaño, calidad y la probabilidad de que generen resultados relevantes a corto plazo.

Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen:

3. Cambios en el precio de la tecnología evaluada o en los costes operativos derivados de cambios organizativos mediados por las tecnologías de la información y la comunicación o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad como el impacto presupuestario.

4. Cambios en la situación epidemiológica, expresados por variaciones en la incidencia, prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes por incrementar tanto el número de usuarios como la intensidad del uso de los recursos sanitarios

5. Cambios en las indicaciones de uso, modificaciones o ampliaciones en el uso de la tecnología evaluada.

III.8. Participación de grupos de interés

III.8.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por la tecnología a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se hizo una llamada a la participación al Foro Español de Pacientes (FEP). Además, se contactó con la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF) formada por pacientes y profesionales sanitarios.

III.8.2. Participación de profesionales de la salud

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con la tecnología a evaluar o el problema de salud, así como a la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. El equipo responsable de la elaboración de este informe invitó a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Neonatología (SENEO), Asociación Española para el Estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM), Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Comisión de Diagnóstico Perinatal (SEQCML-DP), Asociación de Economía de la Salud (AES), Sociedad Española de Epidemiología (SEE), Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). De estas, se recibieron respuestas favorables a participar de la SEE, AEP, SESPAS, SEA, SEC, SENE, AECOM y la SEQCML-DP.

Adicionalmente, mediante una revisión informal de publicaciones científicas indexadas relacionadas con el tema, se buscó a personas

expertas en el problema de salud y/o la tecnología a evaluar en nuestro país para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Tanto los/as profesionales propuestos/as por las distintas sociedades científicas como aquellos/as localizados/as con trayectoria científica en el área fueron incluidos como expertos/as colaboradores/as en el equipo de trabajo y se les invitó a revisar el protocolo, a aportar información adicional, a clasificar la importancia de las medidas de resultado y, finalmente, a revisar el informe antes de su publicación.

III.8.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió a la industria, a través de la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN).

III.9. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema o en la metodología empleada para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todas aquellas sugerencias de modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por el equipo autor del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones. Las alegaciones realizadas están recogidas en el Anexo 9 del presente informe.

IV. Resultados

IV.1. Efectividad, seguridad y coste-efectividad

IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

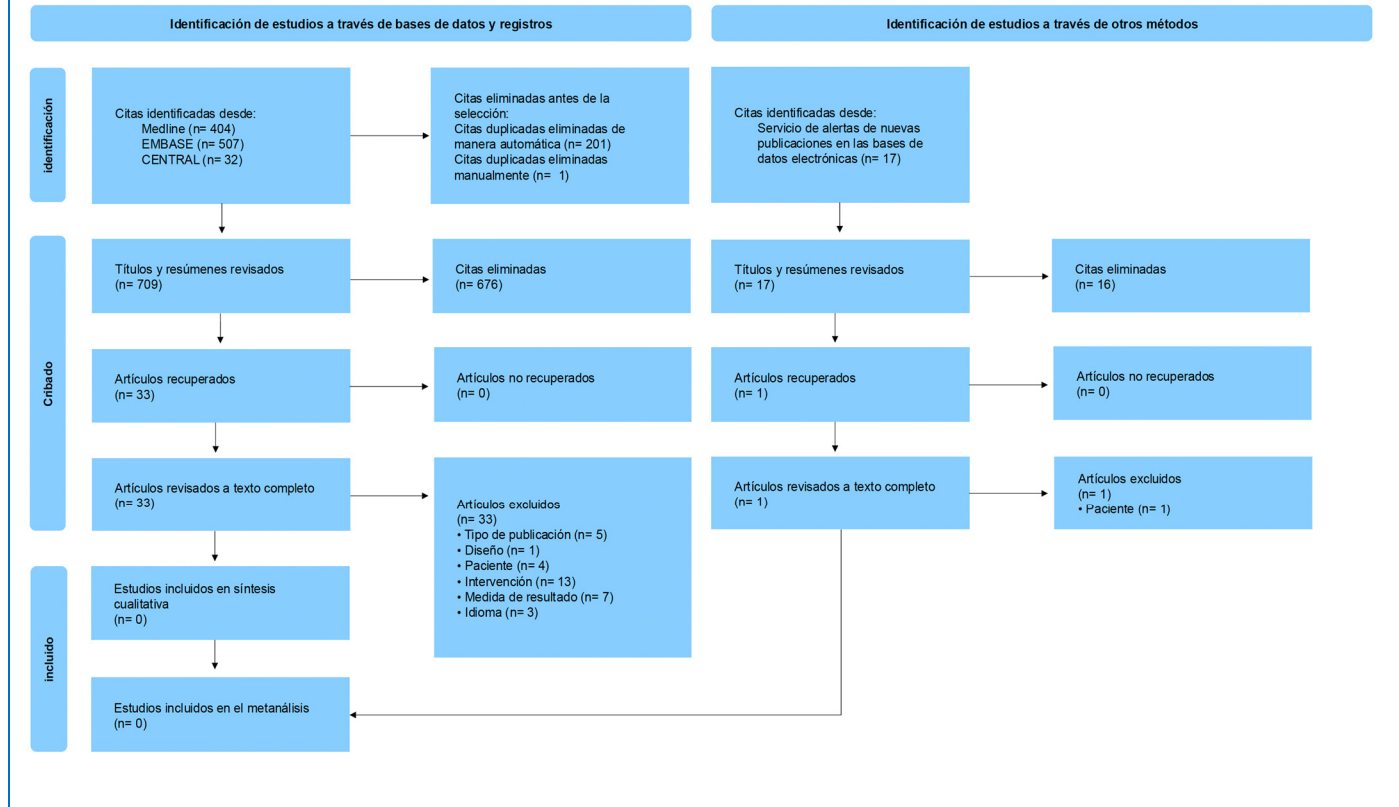
La consulta preliminar para identificar RS de alta calidad metodológica e informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran servir de punto de partida o proveer información de fondo de interés para la revisión, no detectó ningún documento potencialmente relevante para la presente RS.

La búsqueda sistemática realizada directamente en las bases de datos electrónicas recuperó 943 referencias, 709 referencias, una vez eliminadas las que estaban duplicadas (ver Figura 3). En el análisis por títulos y resúmenes, se seleccionaron 33 artículos potencialmente relevantes para la evaluación de efectividad y seguridad y ninguna referencia fue seleccionada para la evaluación del coste-efectividad. Las 33 referencias potencialmente incluibles fueron analizadas en detalle a texto completo. Al aplicar los criterios de selección preestablecidos, todas las referencias fueron excluidas. El servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas recuperó 17 referencias adicionales, una de las cuales fue revisada a texto completo, pero se excluyó por incluir exclusivamente población adulta. Por tanto, la selección final para la evaluación de efectividad y seguridad del cribado neonatal de la HF no aportó ningún resultado. Si bien muchos de los artículos fueron excluidos por no cumplir con más de un criterio de selección, en el Anexo 4, donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión en términos de diseño de estudio, participantes, intervención, comparador, medidas de resultado informadas, idioma o tipo de publicación.

En la consulta en el registro internacional de ensayos clínicos ICTRP de la OMS y en las distintas bases de datos no se identificaron estudios o ensayos en marcha.

En la consulta a expertos se identificó un estudio actualmente en marcha, denominado Estudio CRINEO HF HUELVA cuyo objetivo principal es evaluar la implantación del cribado neonatal de HF mediante sangre impregnada en papel. La fecha estimada de finalización del estudio es diciembre de 2025. Para más detalles consultar Anexo 5.

Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de estudios.



IV.2. Análisis económico

IV.2.1. Parámetros del modelo

Los parámetros utilizados en el modelo se pueden consultar en las siguientes tablas (Tabla 7 - Tabla 14).

Tabla 7. Probabilidades				
Probabilidad	Valor	Error estándar/Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Cribado neonatal de HF				
Población de recién nacidos	300 000	NA	NA	Supuesto a partir de (39)
Prevalencia de HFHe	0.005	0.002 - 0.01	Uniforme	(17)
Prevalencia de HFHo	0.000006	0.000003 - 0.00001	Uniforme	(17)
Sensibilidad de la medición del perfil lipídico en neonatos	54.1%	43.2% - 100%	Uniforme	(40)
Especificidad de la medición del perfil lipídico en neonatos	99.3%	79.4% - 100%	Uniforme	
Sensibilidad del test genético	100%	NA	NA	(41)
Especificidad del test genético	100%	NA	NA	
Cobertura del cribado neonatal de HF	100%	NA	NA	Supuesto
Participación de neonatos en el cribado de HF	100%	NA	NA	(42)
Cribado en cascada inversa de HF				
Población para cribado en cascada inversa (nº de padres por neonato con HF diagnosticada)	2	NA	NA	Supuesto
Cobertura del cribado en cascada a familiares	100%	NA	NA	Supuesto
Participación de familiares en el cribado en cascada	86.5%	0.055	Beta	(40)
Probabilidad de HF de un familiar de primer grado de consanguinidad (padre o madre) de un neonato positivo	50%			
Sensibilidad cribado cascada inversa	88.70%	85.40% – 91.30%	Uniforme	(46)

Tabla 7. Probabilidades

Probabilidad	Valor	Error estándar/Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Especificidad cribado cascada inversa	62%	56.90% – 66.80%	Uniforme	(46)
Incidencias de ECV				
Incidencia de ECV con diagnóstico confirmado de HF (heterocigótica y homocigótica)				
0-34 años	0.0109	0.00442	Beta	(43)
35-44 años	0.0360	0.00645	Beta	
45-54 años	0.0460	0.00515	Beta	
55-64 años	0.0611	0.00421	Beta	
65-74 años	0.0855	0.00537	Beta	
75-84 años	0.1256	0.00873	Beta	
85 o más años	0.1429	0.02539	Beta	
Incidencia de ECV sin diagnóstico de HFHe (factor multiplicador) *	x2	1.6 - 2.4	Uniforme	(44)
Incidencia de ECV sin diagnóstico de HFHo (factor multiplicador) *	x4	3.2 - 4.8	Uniforme	Supuesto
ECV: evento cardiovascular; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; NA: No aplicable				
* Los valores se refieren a un factor multiplicador sobre las incidencias de ECV cuando se tiene el diagnóstico de HF confirmado.				

Tabla 8. Riesgo de muerte por ECV y en años posteriores en España (2022)

Edad	Valor (Error estándar/Rango)	Fuente
Riesgo de muerte por ECV (año en el que se sufre el ECV)		
<1 año	0.091 (0.083)	Estimado a partir de RAE-CMBD (48)
01-04 años	0.091 (0.083)	Supuesto (≤ 1 año)
05-09 años	0.037 (0.036)	Estimado a partir de RAE-CMBD (48)
10-14 años	0.029 (0.029)	
15-19 años	0.011 (0.011)	
20-24 años	0.011 (0.011)	Supuesto (=15-19 años)
25-29 años	0.004 (0.004)	Estimado a partir de RAE-CMBD (48)
30-34 años	0.014 (0.005)	
35-39 años	0.01 (0.003)	
40-44 años	0.009 (0.002)	
45-49 años	0.008 (0.001)	

Tabla 8. Riesgo de muerte por ECV y en años posteriores en España (2022)		
Edad	Valor (Error estándar/Rango)	Fuente
Riesgo de muerte por ECV (año en el que se sufre el ECV)		
50-54 años	0.011 (0.001)	
55-59 años	0.014 (0.001)	
60-64 años	0.019 (0.001)	
65-69 años	0.024 (0.001)	
70-74 años	0.029 (0.001)	
75-79 años	0.042 (0.002)	
80-84 años	0.058 (0.002)	
85-89 años	0.095 (0.003)	
90-94 años	0.154 (0.004)	
95-99 años	0.228 (0.01)	
100 o más años	0.277 (0.035)	
Riesgo de muerte por ECV (años posteriores al ECV)		
Factor multiplicador*	1.3 (1.04 – 1.56)	Supuesto
ECV: evento cardiovascular; RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos. * Factor multiplicador sobre el riesgo de muerte por cualquier causa en población general. Se asume que el riesgo en el estado "post-ECV" se incrementa en un 30%. La distribución de probabilidad utilizada es la Beta.		

Tabla 9. Uso de recursos			
	Valor (Error estándar/Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
Diagnóstico			
Pruebas para la determinación del colesterol total en neonatos, dentro del cribado	2 (NA)	NA	Expertos clínicos
Proporción de divergencias entre las dos primeras determinaciones del nivel de colesterol	0.111 (0.00584)	Beta	Expertos clínicos
Pruebas para la determinación del colesterol total en neonatos, en caso de divergencias	2 (NA)	NA	Expertos clínicos
Proporción de indeterminaciones	0.0097 (0.00182)	Beta	Expertos clínicos
Extracción de muestra de sangre seca, en caso de indeterminación	1 (NA)	NA	Expertos clínicos
Pruebas para la determinación del colesterol total en neonatos, en caso de indeterminación	2 (NA)	NA	Expertos clínicos

Tabla 9. Uso de recursos

	Valor (Error estándar/Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
Test genético	1 (NA)	NA	Expertos clínicos
Determinación de colesterol LDL (familiares de primer grado de consanguinidad)	1 (NA)	NA	Expertos clínicos
Carta, en caso de resultado genético negativo	1 (NA)	NA	Expertos clínicos
Primera consulta en genética en hospital	1 (NA)	NA	Expertos clínicos
Tratamiento y seguimiento			
Consultas de seguimiento en Pediatría (AP) al año, HFHe (edad≤14 años)	1 (1-2)	Uniforme	Expertos clínicos
Consulta de seguimiento en Medicina Familiar (AP) al año, HFHe (edad>14 años)	1 (1-2)	Uniforme	Expertos clínicos
Consulta de seguimiento en Endocrinología Pediátrica al año, HFHo (edad≤14 años)	4 (4 - 5)	Uniforme	Expertos clínicos
Consulta de seguimiento en Unidad de Lípidos al año, HFHo (edad>14 años)	4 (4 - 5)	Uniforme	Expertos clínicos
Analíticas de seguimiento al año, HFHe (antes del inicio del tratamiento con estatina)	0.5 (0.5; 1)*	Uniforme	Expertos clínicos
Analíticas de seguimiento al año, HFHe (tras el inicio del tratamiento con estatina)	1	Uniforme	Expertos clínicos
Analítica de seguimiento al año, HFHo	4 (4 - 5)	Uniforme	Supuesto (= "nº consultas de seguimiento para HFHo")
Edad de comienzo de tratamiento farmacológico en HFHe (años)	8 (6-10)	Uniforme	(45) y expertos clínicos
Proporción de pacientes con HFHe con tratamiento de estatinas	0.7 (0.5 - 0.8)	Uniforme	Expertos clínicos
Proporción de pacientes con HFHe con tratamiento de estatinas+Ezetimiba	0.3	NA	Expertos clínicos (1-proporción de pacientes con HFHe con tratamiento de estatinas)
Proporción de pacientes con HFHo con tratamiento de estatinas+Ezetimiba	1 (NA)	NA	Expertos clínicos

Tabla 9. Uso de recursos			
	Valor (Error estándar/Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
Estatinas (dosis - caso base)	Atorvastatina = 40 mg/día; Rosuvastatina = 20 mg/día	Uniforme	(52)
Estatinas (dosis - análisis de sensibilidad)	Atorvastatina = 80 mg/día; Rosuvastatina = 20 mg/día		
Ezetimiba (dosis)	10 mg/día (NA)	NA	(52)
Proporción de pacientes con HFHo con tratamiento con iPCSK9	0.282 (0.071)	Beta	(56)
iPCSK9 (Evolocumab) (dosis - caso base)	1 vez/mes (420 mg/mes)	Uniforme	(53)
iPCSK9 (Evolocumab) (dosis - análisis de sensibilidad)	2 veces/mes (840 mg/mes)		
Edad de comienzo de tratamiento de LDL-aféresis en HFHo (años)	3 (3-8)	Uniforme	(55)
Proporción de pacientes con HFHo con tratamiento de LDL-aféresis	0.231 (0.066)	Beta	(56)
LDL-aféresis (caso base)	1 sesión cada 2 semanas (26 sesiones/año)	Uniforme	(54,55)
LDL-aféresis (análisis de sensibilidad)	1 sesión semanal (52 sesiones/año)		
Duración del tratamiento de aféresis (años)	7.1 (1-19)	Uniforme	(57)
Ecocardiografía de la válvula y raíz aórticas	0.5* (NA)	NA	(58)
Ecografía de arteria carótida	0.5* (NA)	NA	
Prueba de esfuerzo	0.5* (NA)	NA	
AP: Atención primaria; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; iPCSK9: inhibidores del gen PCSK9; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NA: no aplica.			
* El valor de 0.5 se refiere a 1 cada dos años.			

Tabla 10. Costes unitarios (€ de 2024)		
	Valor (Error estándar)	Fuente
Diagnóstico		
Prueba para determinación del colesterol total en neonatos, dentro del cribado (€/prueba)	1 € (0.2)	Expertos clínicos
Extracción de muestra de sangre seca, en caso de indeterminación	0.64 € (0.13)	
Test genético	412.5 € (112.5)	Tarifas CC.AA.

Tabla 10. Costes unitarios (€ de 2024)		
	Valor (Error estándar)	Fuente
Determinación de colesterol LDL (familiares de primer grado de consanguinidad) (€/prueba)	4.75 € (1.18)	Tarifas CC.AA.
Carta, en caso de resultado genético negativo	2.5€ (0.5)	(50)
Primera consulta en genética en hospital	374€ (74.8)	Tarifas CC.AA.
Tratamiento y seguimiento		
Consulta de seguimiento en Pediatría (AP)	68.17€ (NA)	Supuesto (= "consulta de Medicina Familiar (AP)")
Consulta de seguimiento en Medicina Familiar (AP)	68.17€ (3.21)	Tarifas CC.AA.
Consulta de seguimiento en Endocrinología Pediátrica	123.4€ (24.27)	Tarifas CC.AA.
Consulta de seguimiento en Unidad de Lípidos	118.14€ (10.7)	Tarifas CC.AA.
Análítica de seguimiento	67.64€ (6.54)	Tarifas CC.AA.
Estatinas (coste del tratamiento anual)	DOSIS	
	Atorvastatina = 40 mg/día; Rosuvastatina = 20 mg/día	230.46€ (1.33)
	Atorvastatina = 80 mg/día; Rosuvastatina = 40 mg/día	452.25€ (2.5)
Ezetimiba (coste del tratamiento anual, dosis = 10 mg/día)	415.24€ (83.05)	Estimado a partir de BotPlus (51)
iPCSK9 (Evolocumab) (coste del tratamiento anual)	DOSIS	
	1 vez/mes (420 mg/mes)	8793.18€ (458.1)
	2 veces/mes (840 mg/mes)	17586.36€ (916.2)
LDL-aféresis (€/sesión)	1620.23€ (456.99)	(59)
Ecocardiografía de la válvula y raíz aórticas	172.59€ (21.89)	Tarifas CC.AA.
Ecografía de arteria carótida	70€ (14)	Tarifas CC.AA.
Prueba de esfuerzo	170.91€ (17.12)	Tarifas CC.AA.
AP: Atención primaria; CC.AA.: Comunidades autónomas; iPCSK9: inhibidores del gen PCSK9; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NA: no aplica. La distribución de probabilidad utilizada es la Gamma.		

Tabla 11. Parámetros del modelo empleados para la perspectiva social		
	Valor (Error estándar/Rango)	Fuente
Proporción de pacientes con incapacidad permanente tras un ECV	26.5% (0.027)	(46)
Días de baja laboral tras ECV en el año 1	90 (90-243)	

Días de baja laboral en los años posteriores al ECV	30 (30-60)		
Tasa de actividad y de ocupación, y ganancia media anual por edad			
Edad	Tasa de actividad¹ (%)	Tasa de ocupación¹ (%)	Ganancia media anual² (€ 2024)
<20 años	58.85	87.82	11 603.98
20 a 24 años	14.48	56.90	16 623.46
25 a 29 años	55.26	74.36	22 403.26
30 a 34 años	84.54	84.31	26 405.02
35 a 39 años	89.15	87.98	28 191.69
40 a 44 años	89.40	89.22	30 346.35
45 a 49 años	89.34	90.60	32 076.59
50 a 54 años	88.22	90.56	32 172.51
55 a 59 años	84.61	89.98	33 064.98
60 a 64 años	76.98	88.68	32 463.44
65 a 69 años	55.99	88.49	33 394.05
70 o más años	10.78	92.62	33 394.05*
ECV: evento cardiovascular			
* Se asume igual al rango de 65-69 años, ya que la Encuesta de Estructura Salarial solo ofrece el rango de 65 años en adelante.			
Fuente:			
¹ Encuesta de población activa. Año 2023 (60)			
² Encuesta de Estructura Salarial. Año 2022 (61).			

Tabla 12. Coste de ECV (€ de 2024)			
Edad	Coste de ECV	Coste de muerte por ECV	Fuente
<1 año	3031.18€ (255.65)	16 053.47€ (3210.69)	Estimado a partir de RAE-CMBD (48)
01-04 años	3265.91€ (653.18)	16 053.47€ (NA)	Supuesto (≤ “1 año”)
05-09 años	4273.2€ (854.64)	42 383.2€ (8476.64)	Estimado a partir de RAE-CMBD (48)
10-14 años	7301.13€ (4031.06)	6223.09€ (1244.62)	
15-19 años	3146.66€ (725.92)	42 590€ (8518)	
20-24 años	4511.14€ (982.36)	42 590€ (NA)	Supuesto (=“15-19 años”)
25-29 años	4528.33€ (1060.05)	6363.46€ (2329.31)	Estimado a partir de RAE-CMBD (48)
30-34 años	4725.69€ (1560.44)	13 029.85€ (8285.35)	
35-39 años	5770.07€ (2293.14)	20 120.42€ (6287.76)	
40-44 años	4418.19€ (780.29)	8016.16€ (4128.67)	
45-49 años	4302.78€ (931.3)	14 296.14€ (3575.99)	
50-54 años	5273.63€ (1199.67)	9563.5€ (4246.93)	

Tabla 12. Coste de ECV (€ de 2024)			
Edad	Coste de ECV	Coste de muerte por ECV	Fuente
55-59 años	6294.14€ (1617.18)	12 116.75€ (2808.21)	
60-64 años	5553.63€ (1282.6)	8909.17€ (3003.54)	
65-69 años	6575.53€ (788.07)	8565.13€ (2907.99)	
70-74 años	4542.97€ (1082.2)	16 764.41€ (7689.53)	
75-79 años	6921.8€ (2457.08)	8189.78€ (1529.67)	
80-84 años	4696.65€ (770.01)	5797.2€ (1085.83)	
85-89 años	4631.5€ (729.51)	5302.14€ (704.54)	
90-94 años	3805.5€ (476.29)	4439.47€ (593.37)	
95-99 años	4666.07€ (793.7)	4477.64€ (428.4)	
100 o más años	3222.91€ (601.92)	4359.29€ (66.25)	
ECV: evento cardiovascular; NA: no aplica; RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos.			
En la tabla se representa el valor medio y el error estándar entre paréntesis.			
El coste de muerte por ECV se obtiene para el motivo de alta <i>Exitus</i> , mientras que para el coste del ECV se considera el resto de los motivos de alta, para el año 2022.			
La distribución de probabilidad utilizada es la Gamma.			

Tabla 13. Utilidades y desutilidades para población pediátrica (0-14 años)		
	Valor (Error estándar)	Fuente
Utilidad población general por edad (sin ECV)		
0 años	0.9941 (0.00994)	(62)
1 año	0.9941 (0.00994)	
2 años	0.9938 (0.00994)	
3 años	0.9935 (0.00994)	
4 años	0.9932 (0.00993)	
5 años	0.9928 (0.00993)	
6 años	0.9925 (0.00993)	
7 años	0.9921 (0.00992)	
8 años	0.9917 (0.00992)	
9 años	0.9912 (0.00991)	
10 años	0.9908 (0.00991)	
11 años	0.9903 (0.0099)	
12 años	0.9898 (0.0099)	
13 años	0.9893 (0.00989)	
14 años	0.9888 (0.00989)	
Desutilidades		

Tabla 13. Utilidades y desutilidades para población pediátrica (0-14 años)		
	Valor (Error estándar)	Fuente
Desutilidad por ECV (Reducción de la utilidad general en porcentaje)	50% (0.05)	(46)
Desutilidad en estado post-ECV (Reducción de la utilidad general en porcentaje)	21.4%	Estimado a partir de desutilidad por ECV (46), y ENSE 2011-12 (63)
ECV: evento cardiovascular; ENSE: Encuesta Nacional de Salud de España. La distribución de probabilidad utilizada es la Beta.		

Tabla 14. Utilidades para población de 15 a 100 años			
Valor (Error estándar)			
Edad	Utilidad población general (sin ECV)	Utilidad en estado ECV	Utilidad en estado post-ECV
15 años	0.9708 (0.0134)	0.8969 (0.0215)	0.9303 (0.0153)
16 años	0.9926 (0.0023)		
17 años	0.9943 (0.0022)		
18 años	0.9879 (0.0033)		
19 años	0.9906 (0.0024)		
20 años	0.9887 (0.0025)		
21 años	0.9915 (0.0028)		
22 años	0.976 (0.0073)		
23 años	0.9801 (0.0052)		
24 años	0.9725 (0.0074)		
25 años	0.9803 (0.0038)		
26 años	0.9834 (0.004)		
27 años	0.9891 (0.0023)		
28 años	0.968 (0.0063)		
29 años	0.9703 (0.0065)		
30 años	0.9791 (0.0037)		
31 años	0.9747 (0.0042)		
32 años	0.9834 (0.003)		
33 años	0.9771 (0.0032)		
34 años	0.9736 (0.0041)		
35 años	0.9777 (0.0033)		
36 años	0.9573 (0.0069)		

Tabla 14. Utilidades para población de 15 a 100 años

Valor (Error estándar)			
Edad	Utilidad población general (sin ECV)	Utilidad en estado ECV	Utilidad en estado post-ECV
37 años	0.9648 (0.0042)		
38 años	0.9646 (0.0058)		
39 años	0.9639 (0.0049)		
40 años	0.9615 (0.0052)	0.928 (0.0232)	0.928 (0.0232) ^a
41 años	0.964 (0.0051)		
42 años	0.9523 (0.0059)		
43 años	0.9636 (0.0041)		
44 años	0.952 (0.0059)	0.8747 (0.0276)	0.8747 (0.0276) ^a
45 años	0.9483 (0.0066)		
46 años	0.9525 (0.006)		
47 años	0.9534 (0.0058)		
48 años	0.9498 (0.006)		
49 años	0.9462 (0.0058)	0.8034 (0.0279)	0.8975 (0.0175)
50 años	0.9315 (0.0084)		
51 años	0.9466 (0.0054)		
52 años	0.93 (0.0078)		
53 años	0.9232 (0.0086)		
54 años	0.9288 (0.0081)	0.7871 (0.0283)	0.8469 (0.0287)
55 años	0.924 (0.0083)		
56 años	0.9128 (0.0099)		
57 años	0.9147 (0.009)		
58 años	0.9038 (0.011)		
59 años	0.8977 (0.0103)	0.8264 (0.018)	0.8404 (0.0292)
60 años	0.8951 (0.0108)		
61 años	0.9213 (0.0088)		
62 años	0.905 (0.0108)		
63 años	0.9069 (0.0104)		
64 años	0.9118 (0.009)	0.7581 (0.0208)	0.8722 (0.0227)
65 años	0.9263 (0.0082)		
66 años	0.9165 (0.0078)		

Tabla 14. Utilidades para población de 15 a 100 años

Valor (Error estándar)			
Edad	Utilidad población general (sin ECV)	Utilidad en estado ECV	Utilidad en estado post-ECV
67 años	0.9051 (0.0107)		
68 años	0.8924 (0.0098)		
69 años	0.8945 (0.0118)		
70 años	0.875 (0.0142)	0.7358 (0.0217)	0.8209 (0.0219)
71 años	0.8684 (0.0134)		
72 años	0.8835 (0.0116)		
73 años	0.8688 (0.0159)		
74 años	0.8497 (0.0147)	0.7256 (0.0176)	0.803 (0.0226)
75 años	0.8607 (0.013)		
76 años	0.8615 (0.012)		
77 años	0.8454 (0.016)		
78 años	0.8409 (0.0153)		
79 años	0.8324 (0.0134)	0.6383 (0.0199)	0.6865 (0.0296)
80 años	0.8083 (0.0183)		
81 años	0.8058 (0.0185)		
82 años	0.7354 (0.0227)		
83 años	0.8001 (0.0219)		
84 años	0.8099 (0.0216)	0.5667 (0.0276)	0.7243 (0.0385)
85 años	0.731 (0.0261)		
86 años	0.7613 (0.0316)		
87 años	0.6906 (0.0332)		
88 años	0.5921 (0.0485)		
89 años	0.7148 (0.0427)	0.5236 (0.0431)	0.6018 (0.1348)
90 años	0.6241 (0.0516)		
91 años	0.6859 (0.0647)		
92 años	0.5719 (0.0647)		
93 años	0.6045 (0.0741)		
94 años	0.6689 (0.0595)	0.3646 (0.1031)	0.5912 (0.0971)
95 años	0.6937 (0.0565)		
96 años	0.4592 (0.1409)		

Tabla 14. Utilidades para población de 15 a 100 años			
Valor (Error estándar)			
Edad	Utilidad población general (sin ECV)	Utilidad en estado ECV	Utilidad en estado post-ECV
97 años	0.6342 (0.1221)		
98 años	0.6238 (0.1058)		
99 años	0.6238 (0.1058)		
100 años	0.6537 (0.1687)	0.1951 (0.1104)	0.5912 (0.0971)*
ECV: evento cardiovascular. Un ECV se da cuando, en la ENSE, el individuo informa haber sufrido: infarto de miocardio, embolia, infarto cerebral, hemorragia cerebral u otras enfermedades del corazón. Para cumplir con los supuestos del modelo (utilidad (sin ECV) > utilidad (post-ECV) > utilidad (con ECV)): ª Se ha igualado la utilidad de post-ECV a la de utilidad de ECV. Con los datos originales: utilidad (post-ECV) < utilidad (con ECV). º Se ha igualado la utilidad de post-ECV a la de utilidad de sin ECV. Con los datos originales: utilidad (post-ECV) > utilidad (sin ECV). * Dada la ausencia de datos para esta edad, se ha asumido el mismo valor que para el intervalo de 95-99 años. La distribución de probabilidad utilizada es la Beta. Fuente: Estimación a partir de la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) 2011-12 (63).			

IV.2.2. Resultados del caso base

Las Tabla 15 y Tabla 16 presentan los resultados del modelo económico en lo que respecta a las medidas secundarias: diagnósticos realizados, ECV y muertes derivadas de dichos eventos que se han evitado al realizar el cribado poblacional en neonatos.

De acuerdo con la Tabla 15, el diagnóstico permitiría identificar 11 casos de HF adicionales respecto a la estrategia de no cribar. Sin embargo, lo más importante es la cantidad de casos diagnosticados durante el cribado, esto es, en el primer año de vida de los recién nacidos: la estrategia de cribado identifica 811.8 casos de HF (1.01 de HFHo y 810.8 de HFHe), que se podrían beneficiar del tratamiento preventivo contra ECV. Cabe destacar que, según las asunciones del modelo, todos los diagnosticados en el largo plazo han sufrido un ECV que han derivado en dicho diagnóstico.

Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base: Diagnósticos de HF en cada estrategia

	Diagnósticos de HFHo		Diagnósticos de HFHe		Diagnósticos totales
	En el cribado	En el largo plazo	En el cribado	En el largo plazo	
Cribado de HF	1.01	0.86	810.8	679.8	1492.5
Sin cribado de HF	0	1.87	0	1479.6	1481.5
Diferencia	1.01	-1.01	810.8	-799.8	11.0

HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica

Respecto a los eventos cardiovasculares y muertes por ECV que se evitan, no solo es importante la cantidad, sino cómo afecta el cribado sobre la edad media de ocurrencia de los ECV y de las muertes asociadas.

Como se aprecia en la Tabla 16, los resultados del modelo indican que el cribado de HF podría evitar un total de 31.7 ECV y retrasaría la edad de ocurrencia en 11.2 años en la HFHo, y en 5.9 años en la HFHe. Asimismo, evitaría 1.5 muertes prematuras por ECV, retrasando la edad de mortalidad en 12 años en la HF de tipo homocigótica, y en 9.5 años en la de tipo heterocigótica.

Tabla 16. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base: ECV y muertes por ECV en cada estrategia

	ECV (n (edad media del evento))		Total ECV	Muertes por ECV (n (edad media del evento))		Total Muertes por ECV
	HFHo	HFHe		HFHo	HFHe	
Cribado de HF	1.82 (30.5)	1448 (35.3)	1449.8	0.04 (22.7)	28.4 (29.3)	28.4
Sin cribado de HF	1.87 (19.3)	1479.6 (29.5)	1481.4	0.05 (10.7)	29.9 (19.9)	29.9
Diferencia	-0.05 (11.2)	-31.6 (5.9)	-31.7	-0.01 (12)	-1.5 (9.5)	-1.5

ECV: eventos cardiovasculares; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica

Respecto al análisis de coste-efectividad del caso base, para una cohorte de 300 000 neonatos, los resultados muestran que el coste promedio por persona del cribado neonatal de la HF es superior al coste promedio de la estrategia sin cribado (con una diferencia de 22.48 € por persona, desde la perspectiva del SNS, y de 21.63 €, desde la perspectiva social). Tanto los AVG como los AVAC promedio son ligeramente superiores en la estrategia que incluye el cribado.

De acuerdo con las RCEI estimadas, la inclusión del cribado de HF en el programa de cribado neonatal actual se podría considerar una opción coste-efectiva, al situarse por debajo del umbral de coste-efectividad establecido (25 000 €/AVAC), desde ambas perspectivas.

Tabla 17. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base: costes, AVG, AVAC y RCEI				
	Coste	AVG	AVAC	RCEI
Perspectiva del SNS				
Cribado de HF	65.35 €	31.0793	30.0942	16 040.4 €/AVAC
Sin cribado de HF	42.86 €	31.0788	30.0928	
Diferencia	22.48 €	0.0005	0.0014	
Perspectiva social				
Cribado de HF	83.43 €	31.0793	30.0942	15 434.3 €/AVAC
Sin cribado de HF	61.79 €	31.0788	30.0928	
Diferencia	21.63 €	0.0005	0.0014	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental				

Además del coste por paciente correspondiente al cribado neonatal, hay que tener en cuenta el coste derivado del cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de consanguinidad de los recién nacidos diagnosticados de HF a través del cribado. Considerando únicamente los costes directos sanitarios relativos al procedimiento diagnóstico, el coste se sitúa en 374.77 € por familiar cribado.

IV.2.3. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico (Tabla 18), en el que se han variado prácticamente la totalidad de los parámetros utilizados en el modelo, van, en términos generales, en línea con los resultados del caso base.

Se observan, no obstante, algunas variaciones importantes en las RCEI, al situarse estas por encima del umbral de coste-efectividad y, por tanto, convirtiendo al cribado neonatal de HF en una estrategia no coste-

efectiva frente a no cribar. Desde la perspectiva del SNS, esto se da en los siguientes casos (ver resultados en **negrita** en Tabla 18):

- La especificidad de la determinación del nivel de colesterol se reduce, esto es del 99.3% al 95%, 90% o al 79.4% (RCEI = 28 661 €/AVAC; 43 390 €/AVAC; 74 536 €/AVAC, respectivamente).
- El factor multiplicador para estimar la incidencia de ECV cuando no se tiene un diagnóstico confirmado de HFHe se reduce en un 20%, esto es del 2 al 1.6 (RCEI = 33 502 €/AVAC).

Si se tiene cuenta la perspectiva social, se obtienen resultados similares.

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico				
RCEI (caso base)			16 040.4 €/AVAC	15 434.3 €/AVAC
Parámetro	Valor del case base	Valor ASD	RCEI (p. SNS)	RCEI (p. social)
Tasa de descuento (costes/resultados en salud)	3%/3%	0%/0%	10 814	10 666
		1.5%/1.5%	13 436	13 001
		3%/1.5%	10 515	10 118
		5%/5%	19 304	18 647
Prevalencia de HFHe	0.005	0.002	21 740	21 139
		0.01	14 129	13 521
Prevalencia de HFHo	0.000006	0.000003	15 997	15 389
		0.00001	16 097	15 492
Sensibilidad de la medición del perfil lipídico en neonatos	54.1%	30%	19 017	18 411
		43.2%	16 969	16 362
		100%	14 335	13 729
Especificidad de la medición del perfil lipídico en neonatos	99.3%	79.4%	74 536	73 930
		90%	43 391	42 784
		95%	28 661	28 055
		100%	13 932	13 326
Incidencia de ECV sin diagnóstico de HFHe (factor multiplicador)*	2	1.60	27 682	26 669
		2.40	11 038	10 746
Incidencia de ECV sin diagnóstico de HFHo (factor multiplicador)*	4	3.20	16 069	15 462
		4.80	16 017	15 412

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico				
RCEI (caso base)			16 040.4 €/AVAC	15 434.3 €/AVAC
Riesgo de muerte por ECV en años posteriores al ECV (Factor multiplicador)	1.3	1.04	16 671	16 096
		1.56	15 497	14 861
Coste de la prueba para determinación del colesterol total en neonatos, dentro del cribado (€/prueba)	1	0.80	15 721	15 114
		1.20	16 360	15 754
Coste de la extracción de muestra de sangre seca, en caso de indeterminación	0.64	0.51	16 040	15 433
		0.77	16 041	15 435
Coste del test genético	412.5	330.0	15 537	14 931
		495.0	16 544	15 938
Coste de la determinación de colesterol (familiares de primer grado de consanguinidad) (€/prueba)	4.75	3.80	16 041	15 435
		5.70	16 040	15 433
Coste de la carta, en caso de resultado genético negativo	2.5	2.00	16 038	15 432
		3.00	16 043	15 437
Coste de la primera consulta en genética en hospital	374	299.20	15 896	15 290
		448.80	16 185	15 579
Coste de la consulta de seguimiento en Pediatría (AP)	68.17	54.54	15 778	15 172
		81.81	16 302	15 696
Coste de la consulta de seguimiento en Medicina Familiar (AP)	68.17	54.54	15 576	14 970
		81.81	16 505	15 899
Coste de la consulta de seguimiento en Endocrinología Pediátrica	123.4	98.72	16 038	15 432
		148.07	16 043	15 436
Coste de la consulta de seguimiento en Unidad de Lípidos	118.14	94.51	16 039	15 433
		141.77	16 041	15 435
Coste de la analítica de seguimiento	67.64	54.11	15 654	15 048
		81.17	16 426	15 820
Coste del tratamiento anual con estatinas (dosis: Atorvastatina = 40 mg/día; Rosuvastatina = 20 mg/día)	230.46	184.37	14 990	14 384
		276.55	17 090	16 484
Coste del tratamiento anual con ezetimiba (dosis = 10 mg/día)	415.24	332.19	15 471	14 865
		498.29	16 610	16 004
Coste del tratamiento anual con iPCSK9 (Evolocumab)	8793.18	7034.54	16 033	15 427
		10.551.82	16 048	15 442
Coste de la LDL-aféresis (€/sesión)	1620.23	1296.18	16 028	15 422
		1944.28	16 052	15 446

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico				
RCEI (caso base)			16 040.4 €/AVAC	15 434.3 €/AVAC
Coste de la ecocardiografía de la válvula y raíz aórticas	172.59	138.08	16 040	15 434
		207.11	16 040	15 434
Coste de la ecografía de arteria carótida	70	56.00	16 040	15 434
		84.00	16 040	15 434
Coste de la prueba de esfuerzo	170.91	136.73	16 040	15 434
		205.09	16 040	15 434
Proporción de divergencias entre las dos primeras determinaciones del nivel de colesterol	11.1%	8.9%	16 009	15 403
		13.3%	16 072	15 466
Proporción de indeterminaciones	0.97%	0.77%	16 037	15 431
		1.16%	16 044	15 438
Número de consultas de seguimiento al año, HFHe	1	2	18 362	17 756
Número de consultas de seguimiento al año, HFHo	4	5	16 047	15 440
Número de analíticas de seguimiento al año, HFHe (antes del inicio del tratamiento con estatina)	0.5	1	16 423	15 817
Número de analíticas de seguimiento al año, HFHe (tras el inicio del tratamiento con estatina)	1	2	17 579	16 973
Edad de comienzo de tratamiento farmacológico en HFHe (años)	8	6	17 141	16 535
		10	15 047	14 441
Proporción de pacientes con HFHe con tratamiento de estatinas	70%	56%	17 363	16 757
		84%	14 718	14 112
Estatinas (dosis)	Atorvastatina = 40 mg/día; Rosuvastatina = 20 mg/día	Atorvastatina = 80 mg/día; Rosuvastatina = 40 mg/día	21 093	20 487
Proporción de pacientes con HFHo con tratamiento con iPCSK9	28.21%	22.6%	16 033	15 427
		33.8%	16 048	15 442
iPCSK9 (Evolocumab) (dosis)	1 vez/mes (420 mg/mes)	2 veces/mes (840 mg/mes)	16 079	15 473
Edad de comienzo de tratamiento de LDL-aféresis en HFHo (años)	3	5	16 044	15 438
		8	16 047	15 441
Proporción de pacientes con HFHo con tratamiento de LDL-aféresis	23.1%	18.5%	16 028	15 422
		27.7%	16 052	15 446
Número de sesiones de LDL-aféresis	26	52	16 101	15 494

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico				
RCEI (caso base)			16 040.4 €/AVAC	15 434.3 €/AVAC
Duración del tratamiento de aféresis (años)	7.1	1	15 988	15 382
		19	16 142	15 536
Desutilidad por ECV (Reducción de la utilidad general en porcentaje)	50%	10%	22 255	21 414
		100%	11 890	11 441
Desutilidad en estado post-ECV (Reducción de la utilidad general en porcentaje)	21.4%	0%	21 450	20 639
		50%	12 008	11 554
Proporción de pacientes con incapacidad permanente tras un ECV	26.5%	21.2%	16 040	15 473
		31.8%	16 040	15 396
Días de baja laboral tras ECV en el año 1	90	108	16 040	15 421
		243	16 040	15 325
Días de baja laboral en los años posteriores al ECV	30	36	16 040	15 428
		60	16 040	15 404
AP: atención primaria; ASD: análisis de sensibilidad determinístico; AVAC: años de vida ajustados por calidad; ECV: evento cardiovascular; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; p. SNS: perspectiva del Sistema Nacional de Salud; p. social: perspectiva social; RCEI: ratio coste-efectividad incremental				
En negrita, las RCEI por encima del umbral de coste-efectividad estimado para España (25 000 €/AVAC).				

Por su parte, el análisis de sensibilidad centrado en los valores de sensibilidad y especificidad del cribado en cascada inversa muestra como el coste por familiar cribado puede variar entre 363.58 € y 383.87 € (Tabla 19).

Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Sensibilidad y especificidad del cribado en cascada inversa			
Coste por familiar cribado (caso base)			374.77 €
Parámetro	Valor del case base	Valor ASD	Coste por familiar cribado (p. SNS)
Sensibilidad de la medición del colesterol LDL en familiares	88.7%	85.4%	363.58 €
		91.3%	383.58 €
Especificidad de la medición del colesterol LDL en familiares	62%	56.9%	383.87 €
		66.8%	366.21 €

IV.2.4. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (Tabla 20) muestran la alta variabilidad existente, y por tanto incertidumbre, en los resultados estimados en el caso base.

Mientras que en el caso base el cribado neonatal de la HF se presenta como una opción coste-efectiva, la RCEI en el análisis de sensibilidad probabilístico, desde la perspectiva del SNS, varía desde los 12 633 €/AVAC (estrategia coste-efectiva) hasta los 154 239 €/AVAC (estrategia no coste-efectiva). Por su parte, se observan resultados similares desde la perspectiva social, con RCEI que varían desde los 12 318 €/AVAC (estrategia coste-efectiva) hasta los 164 029 €/AVAC (estrategia no coste-efectiva).

Respecto al cribado en cascada inversa, según el análisis probabilístico, el coste por paciente se situaría en un valor mediano de 366.04 € [p2.5; p97.5 = 241.85; 549.67].

Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico			
	Coste Mediana [p2.5; p97.5]	AVAC Mediana [p2.5; p97.5]	RCEI Mediana [p2.5; p97.5]
Perspectiva del SNS			
Cribado de HF	143.62 € [60.7; 261.37]	30.096 [30.003; 30.155]	44 969.3 €/AVAC [12 633; 154 239]
Sin cribado de HF	60.78 € [22.45; 125.97]	30.094 [30.000; 30.153]	
Perspectiva social			
Cribado de HF	171 € [69.04; 301.55]	30.096 [30.008; 30.156]	42 153.6 €/AVAC [12 318; 164 029]
Sin cribado de HF	91.65 € [31.45; 169.09]	30.093 [30.007; 30.154]	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; p2.5: percentil 2.5; p97.5: percentil 97.5; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud			

La Figura 4 y la Figura 5 muestran los planos coste-efectividad incremental para las perspectivas del SNS y social, respectivamente. Tal y como se observa y en línea con los resultados anteriores, las nubes de puntos se encuentran en el cuadrante superior derecho del plano, lo que indica que la estrategia evaluada genera más costes y más AVAC que el comparador desde ambas perspectivas. No obstante, la mayoría de los

puntos se encuentran por encima del umbral de coste-efectividad establecido, lo que sugiere una alta probabilidad de que el cribado no sea coste-efectivo.

Figura 4. Plano coste-efectividad incremental. Perspectiva del SNS

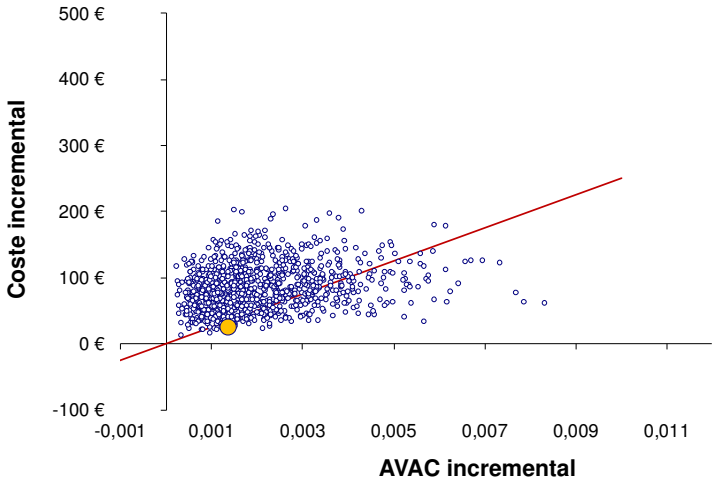
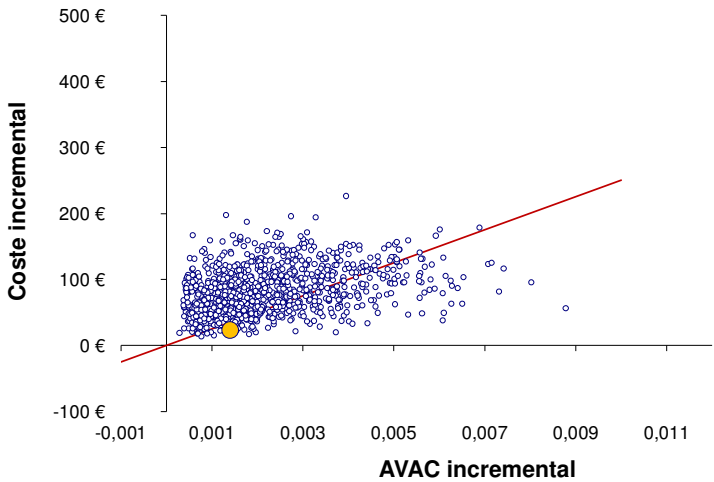


Figura 5. Plano coste-efectividad incremental. Perspectiva social



Esto se puede confirmar con las curvas de aceptabilidad (Figura 6 y Figura 7), que muestran como el cribado solo tiene un 21.6% y un 22.7% (perspectiva del SNS y social, respectivamente) de probabilidad de ser coste-efectivo bajo el umbral de 25 000 €/AVAC. Es a partir de un valor aproximado de 45 000 €/AVAC, para la primera perspectiva, y de 40 000 €/AVAC, para la segunda, cuando esta estrategia alcanzaría un 50% de probabilidad de ser coste-efectiva.

Figura 6. Curvas de aceptabilidad. Perspectiva del SNS

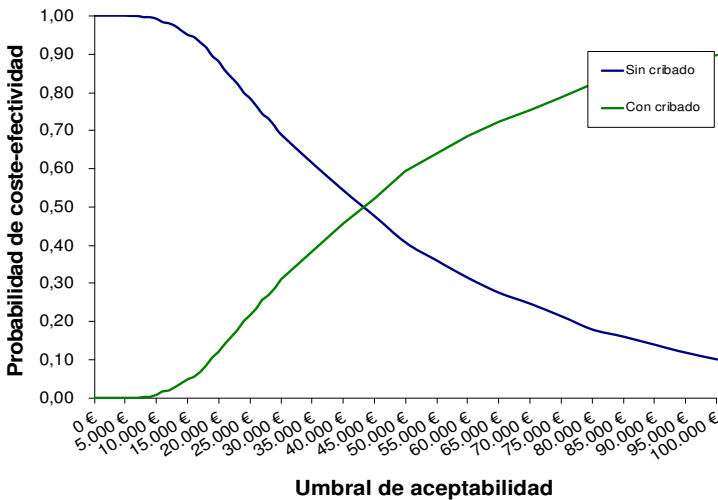
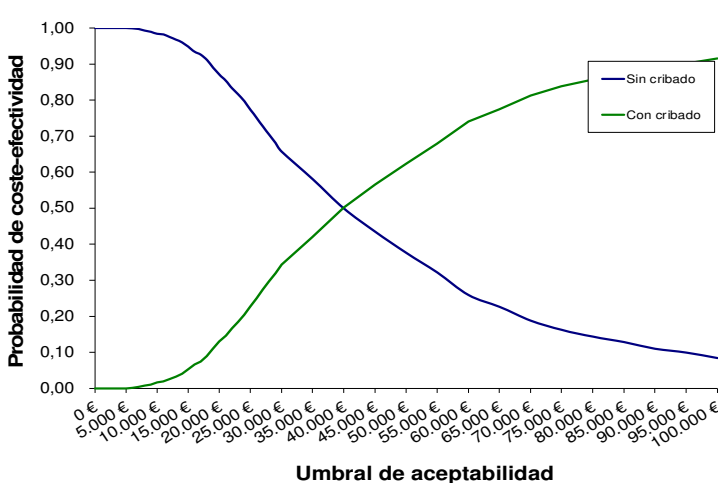


Figura 7. Curvas de aceptabilidad. Perspectiva social



IV.2.4.1. Valores umbrales de sensibilidad y especificidad (prueba de determinación del colesterol total en neonatos)

Dada la escasez de evidencia en torno a la sensibilidad y especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos, se realizó un análisis de sensibilidad adicional, donde se variaron los valores de estos dos parámetros clave en el modelo, para determinar los valores umbrales que harían que el cribado neonatal de HF fuera coste-efectivo respecto a no realizar el cribado. Los resultados se pueden encontrar en la Tabla 21.

El análisis evaluó múltiples combinaciones de valores de sensibilidad y especificidad entre un 10% y un 100%. En un primer análisis, se determinó que para cualquier valor de sensibilidad (manteniendo constante el resto de los parámetros del modelo), la especificidad debía ser superior al 90%. Por ello, se realizó un segundo análisis donde la especificidad se varió únicamente entre 90% y 100%. Como vemos en la Tabla 21, si partimos de una sensibilidad del 100%, la especificidad debe ser superior al 92% (concretamente, debe situarse en el 92.6% [resultados no mostrados]). A medida que se reduce la sensibilidad, la especificidad debe incrementarse para que el cribado neonatal de la HF sea coste-efectivo frente a no cribar. Así, por ejemplo, para una sensibilidad del 50%, la especificidad debe, como mínimo, estar cerca del 97% (concretamente, 96.6% [resultados no mostrados]), mientras que para la sensibilidad más baja evaluada (10%), la especificidad debe estar próxima al 100% (concretamente, 99.8% [resultados no mostrados]).

Tabla 21. RCEI (€/AVAC) para distintos valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos. Perspectiva del SNS

		Especificidad									
		10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sensibilidad	10%	1.454.133	1.294.895	1.135.658	976.420	817.183	657.946	498.708	339.471	180.234	20.996
	20%	733.230	653.612	573.993	494.374	414.756	335.137	255.518	175.899	96.281	16.662
	30%	492.929	439.850	386.771	333.692	280.613	227.534	174.455	121.376	68.297	15.217
	40%	372.779	332.970	293.160	253.351	213.542	173.732	133.923	94.114	54.304	14.495
	50%	300.689	268.841	236.994	205.146	173.299	141.452	109.604	77.757	45.909	14.062
	60%	252.629	226.089	199.550	173.010	146.470	119.931	93.391	66.852	40.312	13.773
	70%	218.300	195.552	172.804	150.055	127.307	104.559	81.811	59.063	36.314	13.566
	80%	192.554	172.649	152.744	132.840	112.935	93.030	73.126	53.221	33.316	13.411
	90%	172.528	154.835	137.142	119.449	101.756	84.063	66.370	48.677	30.984	13.291
	100 %	156.508	140.585	124.661	108.737	92.813	76.890	60.966	45.042	29.119	13.195
		Análisis adicional para valores de especificidad entre 90% y 100%									
		Especificidad									
		91%	92%	93%	94%	95%	96%	97%	98%	99%	100%
Sensibilidad	10%	164.310	148.386	132.462	116.539	100.615	84.691	68.768	52.844	36.920	20.996
	20%	88.319	80.357	72.395	64.433	56.471	48.510	40.548	32.586	24.624	16.662
	30%	62.989	57.681	52.373	47.065	41.757	36.449	31.141	25.833	20.525	15.217
	40%	50.323	46.343	42.362	38.381	34.400	30.419	26.438	22.457	18.476	14.495
	50%	42.724	39.540	36.355	33.170	29.985	26.801	23.616	20.431	17.246	14.062
	60%	37.658	35.004	32.350	29.696	27.042	24.388	21.735	19.081	16.427	13.773
	70%	34.040	31.765	29.490	27.215	24.940	22.666	20.391	18.116	15.841	13.566
	80%	31.326	29.335	27.345	25.354	23.364	21.373	19.383	17.392	15.402	13.411
	90%	29.215	27.446	25.676	23.907	22.138	20.368	18.599	16.830	15.060	13.291
	100 %	27.526	25.934	24.341	22.749	21.157	19.564	17.972	16.380	14.787	13.195

RCEI: ratio coste-efectividad incremental

IV.2.5. Resultados del análisis de impacto presupuestario

La Tabla 22 muestra las proyecciones de población de recién nacidos por CC.AA. y a nivel nacional estimadas por el INE y empleadas en la estimación del AIP.

Tabla 22. Proyecciones de nacimientos por regiones (2024-2028)

Región	2024	2025	2026	2027	2028	2024-28
Total nacional	324 992	331 616	338 499	345 186	351 473	1 691 767
Andalucía	61 867	62 864	63 884	64 875	65 812	319 303
Aragón	8680	8827	8987	9144	9294	44 932
Principado de Asturias	4522	4512	4516	4531	4554	22 636
Illes Balears	9086	9361	9638	9900	10141	48 125
Canarias	12 071	12 301	12 541	12 775	12 996	62 685
Cantabria	3135	3146	3165	3189	3217	15 851
Castilla y León	12 625	12 725	12 846	12 973	13 099	64 269
Castilla - La Mancha	14 356	14 666	14 986	15 301	15 600	74 910
Cataluña	55 220	56 922	58 639	60 265	61 752	292 798
Comunitat Valenciana	36 416	37 600	38 796	39 945	41 023	193 780
Extremadura	6807	6800	6797	6795	6793	33 993
Galicia	13 909	13 927	13 978	14 049	14 135	69 998
Comunidad de Madrid	51 654	52 732	53 838	54 886	55 838	268 948
Región de Murcia	13 181	13 586	14 002	14 411	14 804	69 984
Comunidad Foral de Navarra	4550	4638	4738	4843	4947	23 716
País Vasco	13 546	13 616	13 726	13 855	13 994	68 737
La Rioja	1960	1993	2028	2061	2093	10 136
Ceuta	663	663	663	664	665	3319
Melilla	743	736	730	723	716	3648

Fuente: INE (66)

En la Tabla 23 se muestran los resultados de la estimación del impacto presupuestario neto a cinco años de la inclusión de la HF en el programa de cribado neonatal actual. Tal y como se observa, implementar este cribado supondría un coste para el SNS que alcanzaría casi unos 13 millones de euros en los cinco primeros años en todo el territorio nacional, suponiendo una cobertura del 100% y una tasa de participación del 100%. Por su parte, el impacto presupuestario neto por neonato, a cinco años, se sitúa en torno a los 7.7 € por recién nacido cribado. Los resultados por CC.AA. se pueden consultar en la Tabla 23.

Además, habría que tener en cuenta que cada familiar cribado en la modalidad de cascada inversa tiene un coste de 374.77 € de media. Si asumimos que se criban 2 familiares por neonato diagnosticado con HF, y aplicando una tasa de cobertura del 100% y de participación del 86.5%, este cribado generaría 3.4 millones de euros adicionales para el SNS

(Tabla 24). En términos de coste por neonato, este se sitúa en 749.5 € por neonato diagnosticado con HF (o 2.03 € por neonato cribado).

Por último, la Tabla 25 muestra cómo influyen las modificaciones de los parámetros (prevalencia de HFHo y HFHe, coste de las pruebas de determinación del colesterol total en neonatos, y el coste del test genético) realizadas en el análisis de sensibilidad sobre el impacto presupuestario neto. Con las variaciones consideradas, el impacto presupuestario neto solo del cribado neonatal de HF podría variar desde los 10.5 millones de euros hasta los 17.1 millones de euros, límites que se dan cuando las prevalencias de los dos tipos de HF se establecen en valores mínimos y máximos, respectivamente.

Tabla 23. Impacto presupuestario neto del cribado neonatal de hipercolesterolemia familiar a nivel nacional y por regiones (€)

Región	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Total 5 años	IPN/neonato cribado*
Total nacional	2 382 858.5 €	2 483 177.6 €	2 571 709.8 €	2 732 141.9 €	2 815 789.0 €	12 985 676.7 €	7.68 €
Andalucía	453 614.1 €	470 774.7 €	485 457.5 €	513 855.3 €	527 705.4 €	2 451 407.0 €	7.68 €
Aragón	63 639.2 €	66 104.5 €	68 287.5 €	72 409.6 €	74 489.7 €	344 930.7 €	7.68 €
Principado de Asturias	33 156.3 €	33 804.1 €	34 348.2 €	35 981.0 €	36 613.0 €	173 902.6 €	7.68 €
Illes Balears	66 615.8 €	70 083.8 €	73 189.1 €	78 248.7 €	81 116.1 €	369 253.5 €	7.67 €
Canarias	88 507.8 €	92 116.8 €	95 285.7 €	101 135.8 €	104 136.2 €	481 182.2 €	7.68 €
Cantabria	22 987.7 €	23 563.7 €	24 060.3 €	25 298.3 €	25 841.2 €	121 751.3 €	7.68 €
Castilla y León	92 568.0 €	95 314.1 €	97 654.2 €	102 867.4 €	105 161.2 €	493 564.9 €	7.68 €
Castilla - La Mancha	105 260.1 €	109 816.3 €	113 851.1 €	121 085.8 €	124 947.8 €	574 961.1 €	7.68 €
Cataluña	404 877.2 €	426 149.2 €	445 298.6 €	476 300.6 €	493 916.3 €	2 246 541.9 €	7.67 €
Comunitat Valenciana	267 001.4 €	281 484.0 €	294 588.1 €	315 616.1 €	327 990.0 €	1 486 679.6 €	7.67 €
Extremadura	49 908.4 €	50 943.7 €	51 696.8 €	53 975.3 €	54 655.7 €	261 179.9 €	7.68 €
Galicia	101 983.1 €	104 329.0 €	106 288.4 €	111 509.1 €	113 592.7 €	537 702.3 €	7.68 €
Comunidad de Madrid	378 728.6 €	394 857.8 €	409 024.4 €	434 415.5 €	447 375.5 €	2 064 401.8 €	7.68 €
Región de Murcia	96 644.1 €	101 713.7 €	106 326.8 €	113 880.9 €	118 372.2 €	536 937.7 €	7.67 €
Comunidad Foral de Navarra	33 358.3 €	34 729.0 €	35 997.3 €	38 324.7 €	39 617.5 €	182 026.8 €	7.68 €
País Vasco	99 322.8 €	101 989.2 €	104 348.8 €	109 886.9 €	112 357.4 €	527 905.1 €	7.68 €
La Rioja	14 374.5 €	14 923.7 €	15 408.8 €	16 325.1 €	16 779.8 €	77 811.8 €	7.68 €
Ceuta	4862.0 €	4964.1 €	5044.6 €	5274.3 €	5351.7 €	25 496.6 €	7.68 €
Melilla	5449.1 €	5516.3 €	5553.5 €	5751.3 €	5769.6 €	28 039.9 €	7.69 €

El impacto presupuestario neto (IPN) se estimó teniendo en cuenta una tasa de cobertura del cribado neonatal del 100% y una tasa de participación del 100%.

* El IPN por neonato cribado se estimó dividiendo el IPN total a 5 años entre la población acumulada de recién nacidos en el periodo 2024-2028 (Tabla 22).

Tabla 24. Impacto presupuestario neto del cribado en cascada inversa de HF a nivel nacional					
Región	2024	2025	2026	2027	2028
Población de recién nacidos	324 992	331 616	338 499	345 186	351 473
Población potencial de familiares para el cribado en cascada	1759	1795	1832	1868	1902
AIP neto anual (€)	659 182.6	672 618.1	686 477.5	700 142.2	712 894.1
AIP total (5 años)	3 431 314.4 €				
El impacto presupuestario se estimó teniendo en cuenta una tasa de cobertura del cribado en cascada del 100% y una tasa de participación de los familiares del 86.5%.					

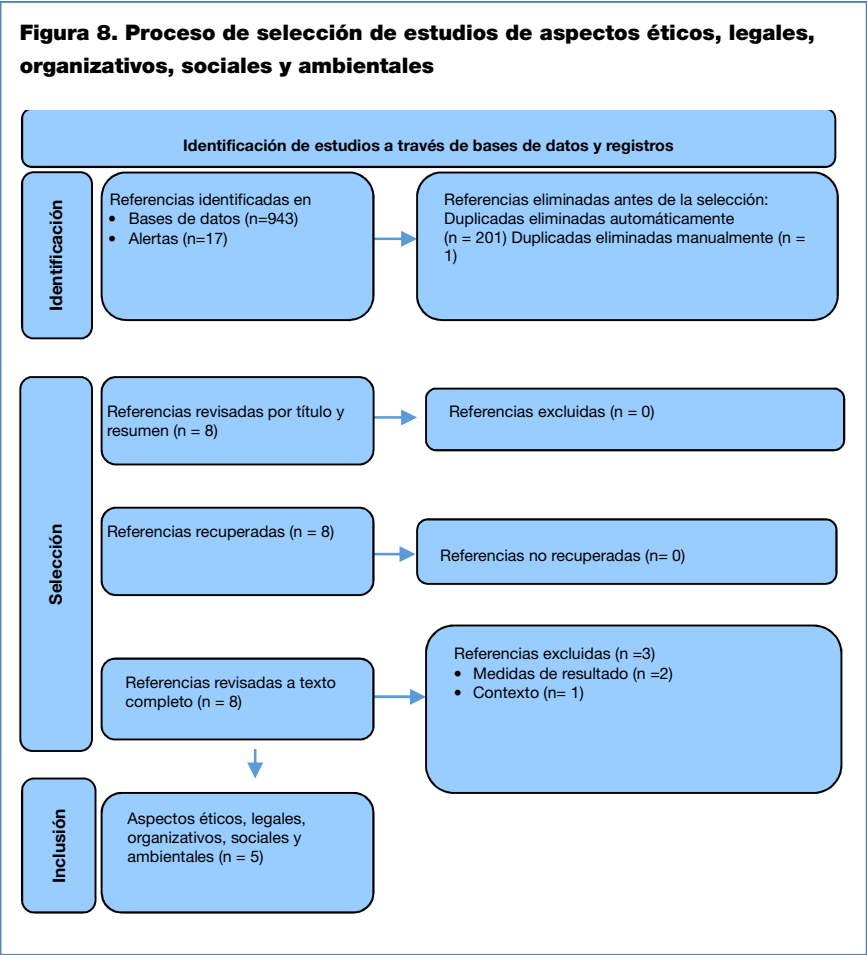
Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad del análisis de impacto presupuestario del cribado neonatal de HF a 5 años. Nivel nacional			
IP neto a 5 años (caso base, nivel nacional)			12 985 676.7 €
Parámetro	Valor del case base	Valor AS	IP neto (a 5 años)
Prevalencia de HFHe	0.005	0.002	10 513 051.5 €
Prevalencia de HFHo	0.000006	0.000003	
Prevalencia de HFHe	0.005	0.01	17 077 913.3 €
Prevalencia de HFHo	0.000006	0.00001	
Coste de la prueba de determinación (€/prueba)	1 €	2 €	16 777 990.6 €
Coste del test genético	412.5 €	330 €	11 629 673.3 €
		495 €	14 341 680.2 €
IP: impacto presupuestario; AS: análisis de sensibilidad; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica			

IV.4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

IV.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La selección de estudios sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales parte de la búsqueda bibliográfica única realizada para el conjunto de este informe y el proceso de selección específico de estudios para este apartado se muestra en la Figura 8. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron ocho referencias para su revisión a texto completo. Finalmente, cinco estudios cumplieron criterios para ser incluidos en la revisión de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con los/as pacientes

sobre la tecnología evaluada. En el Anexo 6 se presentan los estudios excluidos junto con la principal razón de su exclusión, ya que varios de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio.



IV.4.2. Características de los estudios

Las características de los estudios incluidos pueden verse en la Tabla 26. Los cinco estudios son observacionales con técnicas cualitativas (entrevistas) complementado con un cuestionario en un caso. Todos los estudios se han realizado en Norteamérica (Estados Unidos y Canadá).

La valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos puede verse en el Anexo 7 del presente informe.

Tabla 26. Características de los estudios incluidos en la revisión de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales					
1er autor, año	Objetivo	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Contexto del estudio	Conflictos de interés
Dickson 2023 (82)	Explorar barreras y facilitadores del cribado en cascada de HF	Entrevistas semiestructuradas	Padres de niños con HF (n=10)	Canadá	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Mackie 2015 (83)	Explorar experiencias de familias con HF	Cuestionario y entrevistas semiestructuradas	Adolescentes y jóvenes con HF y sus padres (n=24)	Estados Unidos	Los autores no declaran conflictos de interés
Tobik 2023 (84)	Evaluar las perspectivas sobre cribado neonatal en HF	Entrevistas telefónicas	Padres de niños con HF (n=11)	Estados Unidos	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Tsai 2024 (85)	Explorar experiencias de familias con HF	Entrevistas semiestructuradas	Padres de niños con HF (n=14)	Estados Unidos	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Wurtman 2018 (86)	Caracterizar las experiencias de cribado en cascada de HF	Cuestionario	Padres de niños con HF (n=38)	Estados Unidos	Los autores declaran no tener conflictos de interés

No se ha encontrado literatura sobre aspectos legales o ambientales que puedan afectar al cribado neonatal de HF. Los temas principales surgidos en esta revisión de la literatura tratan sobre la aceptabilidad del cribado neonatal por parte de los pacientes y familiares de pacientes con HF, así como de las necesidades organizativas y educativas derivadas de la implementación de un programa neonatal con su consiguiente cribado en cascada.

El cribado de un neonato es altamente aceptado por las familias con HF. Estas familias tienen historias médicas y experiencias intergeneracionales de eventos cardíacos prematuros que promueven una alta aceptabilidad del cribado. La necesidad de realizar un cribado temprano es parte de las narrativas familiares (83). Todas las familias

preguntadas responden que consentirían el cribado neonatal señalando que la identificación de HF en este periodo temprano les ayudaría a ellos y a sus hijos a afrontar la HF y prevenir sus consecuencias negativas cambiando el estilo de vida y usando adecuadamente la medicación apropiada. Los padres también señalan que la identificación temprana les permitiría tener más tiempo para prepararse. Aunque también apuntan a que conocer tempranamente el diagnóstico puede producir estrés y ansiedad (82,84,85).

Una vez diagnosticada la HF es necesario un proceso educativo o informativo para que los pacientes conozcan la enfermedad, sus consecuencias potenciales y el manejo preventivo que pueden realizar. Los pacientes también deben conocer los detalles del cribado en cascada, a través de consejo genético u otros medios informativos, para entender los resultados, así como a qué personas deben informar de la posibilidad de participar en este proceso (82,86).

Por su parte, el cribado en cascada plantea algunas dificultades. En primer lugar, los pacientes deben contar con suficiente información como para transmitir adecuadamente el problema a sus familiares y plantearles la opción del cribado en cascada. En segundo lugar, la notificación por parte de los pacientes a sus familiares no siempre ocurre, existen más barreras para notificar a los familiares que no son de primer grado o aquellos a los que se percibe con menor capacidad de comprensión del problema o con menor interés en el cuidado de la salud. Además, una vez notificados algunos familiares rechazan el cribado o la seriedad de la HF (82,86).

IV.5. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares

A continuación, se enumeran las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están clasificadas según su temática y fuente de información.

IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe

Las principales necesidades de investigación identificadas referidas a seguridad, efectividad, coste-efectividad y los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales del cribado poblacional de la HF en neonatos son las siguientes:

- Estudios que evalúen la precisión diagnóstica del cribado poblacional de HF en neonatos mediante la medición del perfil lipídico a partir de muestras de sangre impregnadas en papel, obtenidas del talón del recién nacido, con confirmación genética posterior. También se requiere el establecimiento de puntos de corte (umbrales) adecuados.
- Posteriormente, se requieren estudios con metodología robusta (ECA) y de alta calidad para evaluar la efectividad y seguridad del cribado poblacional de HF en neonatos mediante la medición del perfil lipídico a partir de muestras de sangre impregnadas en papel, obtenidas del talón del recién nacido. Estos estudios deben comparar esta estrategia con:
 - Diagnóstico de HF basado en criterios clínicos o sospecha clínica.
 - Cribado selectivo en presencia de factores de riesgo cardiovascular.
 - Cribado en cascada (cribado en familiares de primer y/o segundo grado tras caso índice, normalmente tras diagnóstico genético).
 - Cribado poblacional durante la infancia, adolescencia o edad adulta.
- Es necesario incluir medidas robustas y a largo plazo para evaluar la efectividad del cribado poblacional, tales como:
 - Mortalidad por enfermedad coronaria.
 - Cambios en la estratificación del riesgo cardiovascular y en las decisiones terapéuticas.
 - Reducción de la morbilidad cardiovascular (enfermedad coronaria prematura, ECV como angina inestable, infarto

agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, etc.).

- CVRS.
- Evaluaciones económicas que evalúen el coste-efectividad del cribado neonatal de la HF frente a la detección clínica y/o frente a otro tipo de cribado, utilizando valores robustos de sensibilidad y especificidad generados en los estudios descritos previamente.

IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades

En la base de datos JLA no se identificaron estudios sobre necesidades de investigación para la intervención o población de interés de este informe.

En la búsqueda realizada para la evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y ambientales, se identificó un estudio específico sobre necesidades de investigación (87).

El estudio de Henneman et al (87), es una revisión narrativa cuyo objetivo es analizar las posibles ventajas y oportunidades de un cribado universal de HF en recién nacidos. Según el estudio, existe controversia sobre el uso de cribado universal de colesterol para identificar el riesgo de HF en niños y niñas. En concreto, la técnica, el momento del cribado, la seguridad del tratamiento con estatinas y la relación coste-efectividad de la técnica siguen sin estar claros. La falta de estandarización en la edad de inicio de cribado refleja la carencia de consenso sobre la edad de aplicación del cribado universal y, a posteriori, el inicio en la prescripción de estatinas. Si bien en edades tempranas se podría hablar de un valor añadido para la prevención, también habría que evaluar la aceptabilidad por parte de los progenitores. En especial si se realiza a través de la secuenciación del genoma completo, en donde se podrían ocasionar hallazgos incidentales, que no sean el objetivo inicial de la prueba.

Tras el análisis de las posibles repercusiones del cribado para la HF, los argumentos a favor de la prevención primaria y la potencial reducción de los factores de riesgo en etapas tempranas de la vida sugieren que los beneficios superarían los riesgos planteados. No obstante, el estudio señala la necesidad de más información para evaluar realmente el momento de cribado, la seguridad y la relación coste-beneficio del cribado universal en los resultados de salud a corto y largo plazo (87).

IV.5.3. Medidas de resultados estándares

No se identificaron publicaciones sobre medidas de resultados estándares en ninguna de las fuentes de datos específicas (COMET y ICHOM), ni en la búsqueda sistemática realizada para la evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y ambientales.

V. Discusión

El presente informe de ETS pretende responder a una pregunta de investigación que aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad e impacto presupuestario, así como de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales del cribado neonatal de la HF. Asimismo, con la información recopilada durante el proceso de elaboración de este informe, se han cumplimentado los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional en el SNS (Anexo 8).

V.1. Efectividad y seguridad

En la RS de la seguridad y la efectividad del cribado poblacional de HF en neonatos no se identificó ningún estudio en el que se evaluara la tecnología y que cumpliera con los requisitos establecidos.

Actualmente, la HF sigue siendo una condición infradiagnosticada e infratratada en Europa (88), a pesar de estar asociada con un riesgo significativamente elevado de enfermedad cardíaca prematura (89,90) y una disminución considerable en la calidad (91) y esperanza de vida (44). Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento temprano es altamente eficaz para prevenir posibles complicaciones (88). Este tratamiento se considera fundamental desde la infancia. Una vez diagnosticada la HF o su probabilidad de aparición, es esencial iniciar de manera oportuna intervenciones como la orientación en el estilo de vida, incluyendo recomendaciones dietéticas específicas. Además, se puede considerar la terapia farmacológica a partir de los 8-10 años de edad si los niveles de LDL-C permanecen elevados (92,93).

En este contexto, la detección precoz de HF se posiciona como una tecnología crucial para abordar esta problemática y mejorar los resultados de salud de los pacientes. Entre los diferentes mecanismos de detección se encuentran estrategias como el cribado en cascada de familiares de primer grado de individuos afectados, el cribado universal, el cribado oportunista en individuos de alto riesgo o una combinación de estas aproximaciones. Sin embargo, en Europa, el diagnóstico de la HF se realiza casi exclusivamente a través del cribado de hijos de padres diagnosticados, lo que limita significativamente la detección generalizada de casos. Actualmente, existen muy pocos programas de cribado poblacional en marcha para la HF lo que representa una barrera

importante para la implementación de estrategias preventivas tempranas efectivas (88).

Entre las potenciales estrategias preventivas tempranas, se encuentra el cribado poblacional de la HF en neonatos mediante el análisis de muestras de sangre impregnadas en papel. Un estudio reciente realizado en población adulta ha mostrado que el análisis de colesterol total en muestras de sangre seca, utilizando instrumentación ya disponible en los laboratorios de cribado neonatal, es una técnica altamente precisa y reproducible (94). Sin embargo, se necesita más investigación que aborde tanto la precisión diagnóstica como la evaluación de la seguridad y la efectividad clínica en neonatos mediante métodos estocásticos, con el objetivo de garantizar una implementación basada en la evidencia.

En este sentido, es necesario realizar estudios que evalúen la precisión diagnóstica del cribado poblacional de la HF en neonatos mediante la medición del perfil lipídico a partir de muestras de sangre impregnadas en papel, obtenidas del talón del recién nacido, con confirmación genética posterior. Estos estudios también deben establecer puntos de corte (umbrales) adecuados para maximizar la sensibilidad y especificidad de la estrategia diagnóstica. Sin embargo, este enfoque diagnóstico debe complementarse con estudios de metodología robusta para evaluar la efectividad y seguridad del cribado en comparación con estrategias alternativas, como el diagnóstico basado en criterios clínicos, el cribado selectivo en presencia de factores de riesgo cardiovascular, el cribado en cascada y el cribado poblacional realizado en etapas posteriores de la vida.

La ausencia de esta evidencia limita actualmente la capacidad de establecer recomendaciones claras para implementar el cribado poblacional de la HF en neonatos como una estrategia de salud pública efectiva. Por lo tanto, es fundamental priorizar investigaciones que no solo evalúen el rendimiento diagnóstico, sino que también determinen el efecto del cribado en los resultados a medio y largo plazo.

El estudio en curso localizado proporcionará evidencia valiosa para informar la toma de decisiones sobre el cribado poblacional de la HF en neonatos a tomadores de decisiones, gestores, personal sanitario y familiares en un futuro cercano.

V.2. Coste-efectividad y análisis económico

El criterio de coste-efectividad en la toma de decisiones pretende contribuir a la sostenibilidad y solvencia de los sistemas sanitarios,

especialmente a la hora de informar sobre la posible financiación, con fondos públicos, de intervenciones que se aplican sobre el conjunto de la población sana, con una finalidad preventiva. La financiación de este tipo de programas sanitarios debe justificarse en base a pruebas robustas de efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad (95). Las limitaciones presupuestarias para satisfacer una demanda creciente de servicios sanitarios y la necesidad de adecuar las prestaciones sanitarias a la disponibilidad financiera de los servicios públicos demandan un mayor papel de la EE para informar de forma válida, transparente, reproducible y comunicable sobre la asignación de recursos sanitarios (96).

La RS de EE realizada en este informe no identificó ningún estudio que evaluara el coste-efectividad del cribado neonatal de la HF y que cumpliera los criterios de inclusión establecidos.

Respecto al análisis económico realizado, cabe destacar que para la realización de evaluaciones económicas de programas de cribado a través de simulaciones, se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos. En este informe se ha estimado el coste-efectividad de la inclusión del cribado de la HF en el actual programa de cribado neonatal desde la perspectiva del SNS (y, adicionalmente, desde la perspectiva social). Para ello, se ha desarrollado un modelo matemático basado en una combinación de un árbol de decisión, para modelizar el procedimiento diagnóstico durante el cribado, y un modelo de tipo Markov en el que se modela la historia natural de la HF.

Los resultados del análisis de coste-efectividad obtenidos muestran que el cribado neonatal de la HF es una alternativa coste-efectiva, desde las dos perspectivas aplicadas, frente a la situación actual, esto es, sin cribado, donde el diagnóstico de la HF se realiza de manera oportunista. Implantar el cribado conllevaría mayores costes para el SNS, derivados del procedimiento diagnóstico en toda la población neonatal (en torno a 300 000 recién nacidos) y del tratamiento preventivo y seguimiento de los positivos en HF desde su diagnóstico. Sin embargo, también generaría beneficios en términos de salud. Como resultado de los diagnósticos conseguidos durante el cribado neonatal, el número de ECV y muertes prematuras se ve reducido y la edad media de ocurrencia de éstos se postpondría (en 11.2 y 12 años, respectivamente, para la HFHo, y en 5.9 y 9.5 años, respectivamente, para la HFHe) según los resultados de nuestro modelo. Además, hay una ganancia, aunque ligera, de AVG y AVAC con el cribado de HF (0.0005 AVG y 0.0014 AVAC).

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico van en línea con los del caso base, excepto en dos casos: 1) ante reducciones

mínimas de la especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos y, 2) cuando se reduce el riesgo de ECV, en torno al 20%, en pacientes con HF que no tienen un diagnóstico confirmado y, por tanto, no reciben tratamiento preventivo. Sin embargo, el análisis de sensibilidad probabilístico pone de manifiesto la gran incertidumbre existente en torno a los resultados de nuestra EE, al obtenerse un intervalo extremadamente amplio para la RCEI, desde 12 000 €/AVAC hasta 164 000 €/AVAC, aproximadamente, si tenemos en cuenta ambas perspectivas (SNS y social).

Uno de los parámetros que más influye en los resultados, como hemos visto, es la especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos, dado que pequeñas variaciones en el parámetro pueden cambiar las conclusiones del modelo. No se observa este mismo comportamiento en la sensibilidad, ya que, por ejemplo, manteniendo la especificidad constante en el valor del caso base (99.3%), la sensibilidad podría reducirse a un 15% y el cribado continuaría siendo coste-efectivo desde la perspectiva del SNS (resultados no mostrados). Al tratarse esta de una prueba esencial en el cribado neonatal de HF, y dada la escasez de estudios centrados en su análisis, hemos estimado valores umbrales para la especificidad, considerando posibles valores de la sensibilidad, que harían que la tecnología fuese una alternativa coste-efectiva desde dicha perspectiva. El análisis revela que el valor mínimo de la especificidad debe ser 92.6%. Valores inferiores a este, aunque la sensibilidad sea del 100%, supondrían RCEI por encima del umbral de disponibilidad a pagar. No obstante, a medida que la sensibilidad de la prueba se reduce, es necesario que la especificidad aumente, por ejemplo, hasta el 99.8% si la sensibilidad se sitúa en un 10%.

Es importante tener en cuenta, asimismo, que este cribado neonatal lleva aparejada la realización de un cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de consanguinidad (padre y madre, en nuestro modelo) de los recién nacidos diagnosticados de HF, con un coste por persona de 374.77 €. El análisis de sensibilidad probabilístico establece una variación de este coste entre 241.85 € y 549.67 € por familiar cribado.

Respecto al impacto presupuestario de la implantación del cribado en el SNS, el sistema sanitario tendría que hacer frente a unos 12.99 millones de euros adicionales en los cinco primeros años del cribado, si asumimos una tasa de cobertura y de participación del 100%, valores realistas de acuerdo con los datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad (42). Adicionalmente, el cribado en cascada inversa tendría un impacto de 3.4 millones en el presupuesto del SNS, asumiendo que el 86.5% de los familiares se cribará. Por tanto, el SNS tendría que

destinar en torno a los 16.4 millones de euros al cribado de HF en un horizonte temporal de 5 años.

Como se ha comentado anteriormente, no se han identificado evaluaciones económicas que comparen exactamente las alternativas objeto de estudio de este informe, no siendo posible comparar nuestros resultados con otros publicados en la literatura científica.

V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

En la revisión de la literatura realizada, no se han encontrado aspectos éticos, legales, organizativos, sociales o ambientales que impidan la puesta en marcha de un programa de cribado neonatal de HF. Los seis estudios analizados en torno a estos aspectos, muestran una clara aceptabilidad del cribado neonatal por parte de las familias de pacientes de HF. Sin embargo, no analizan la aceptabilidad entre la población general o los profesionales sanitarios.

Los estudios analizados muestran también que el cribado plantea una serie de necesidades educativas e informativas tanto para el manejo de la enfermedad como para la notificación a los familiares de acudir al cribado en cascada. Este proceso en cascada tiene también algunas implicaciones organizativas que los estudios incluidos no detallan en profundidad y que habrá que desarrollar de manera contextualizada en el SNS.

V.4. Fortalezas y limitaciones

La fortaleza de la RS de la literatura realizada para el presente informe de ETS sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales de las RS para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. Su información parte de una metodología predefinida descrita en un protocolo registrado. Todos los pasos se realizaron en duplicado, limitando así los errores a lo largo del proceso de revisión. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

La principal limitación de esta RS, derivada de la metodología, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, porque lo estén en una lengua

distinta del inglés o castellano, o por haberse publicado en revistas no indexadas en las bases de datos consultadas. Finalmente, la limitación más significativa es la ausencia de evidencia específica sobre el cribado poblacional de la HF en neonatos, lo que impide realizar una evaluación concluyente sobre su seguridad y efectividad, y dificulta la formulación de recomendaciones sólidas basadas en evidencia.

Con respecto a la EE realizada, hay que tener en cuenta que nuestros resultados están sujetos a todo el conjunto de limitaciones y supuestos que se han tomado a la hora de diseñar e implementar el modelo desarrollado. En primer lugar, este análisis cuenta con las limitaciones propias de una EE basada en un modelo matemático, al ser una herramienta que simplifica la realidad y que no permite considerar la práctica clínica y la historia natural de la enfermedad en su totalidad.

En segundo lugar, y en términos generales, el principal problema detectado a la hora de implementar este modelo ha sido la escasa disponibilidad de evidencia sobre la enfermedad, resultando en el establecimiento de diversos supuestos. No obstante, todos ellos han sido revisados y aceptados por los expertos clínicos colaboradores de este informe.

Por un lado, la sensibilidad y especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos, parámetro clave del modelo, procede de un único estudio (con sus limitaciones propias) dado que no se encontraron estudios previos que evaluaran la precisión diagnóstica y la efectividad de esta prueba, como se desprende de la RS de efectividad y seguridad. Además, el análisis de sensibilidad muestra como los resultados de coste-efectividad son altamente sensibles a los valores de especificidad, por lo que, ante cambios pequeños de este parámetro, la tecnología puede pasar de ser coste-efectiva a no serlo. Por ello, los resultados del caso base deben interpretarse con cautela, dada la no disponibilidad de datos reales de sensibilidad y especificidad de la prueba.

Por otra parte, no fue posible disponer de datos sobre el riesgo real de ECV cuando un paciente padece HF, pero no cuenta con un diagnóstico confirmado y, por tanto, tampoco recibe tratamiento preventivo. En todos los estudios identificados, los pacientes tenían el diagnóstico y/o estaban siendo tratados con algún tipo de terapia modificadora de lípidos. Es por ello por lo que se recurrió a supuestos, duplicando el riesgo para la HFHe y cuadruplicándolo para la HFHo. Respecto al riesgo de ECV cuando la HF está diagnosticada, no se pudo obtener un riesgo para cada tipo de HF. Sin embargo, consideramos que, tras el tratamiento preventivo, este riesgo puede converger hacia el

mismo valor para ambos tipos de hipercolesterolemia. En el caso de que el riesgo de ECV en pacientes con HFho tratada fuera mayor que en pacientes con tratamiento para una HFhe, la RCEI se mantendría por debajo del umbral de coste-efectividad utilizado, lo que supondría que la tecnología podría seguir siendo coste-efectiva. Tampoco se encontró un valor real para el riesgo de muerte en los años posteriores a un ECV, por lo que se estableció un incremento del 30% respecto al riesgo de muerte general, tras consultar con clínicos colaboradores expertos en cardiología.

Cabe mencionar, además, que en la presente EE no se ha hecho un análisis por subgrupos en función del sexo y podría haber diferencias en los resultados de coste-efectividad, teniendo en cuenta que pueden darse diferencias en la prevalencia de HF y en la ocurrencia de ECV según el sexo.

Hasta nuestro conocimiento, esta es la primera EE que compara el cribado neonatal de la HF, mediante la determinación de los niveles de colesterol total, seguido de una prueba genética cuando proceda, frente a la alternativa de no cribar. Además, se ha diferenciado entre los dos tipos de HF (HFHe y HFHo) para representar la historia natural de la enfermedad.

Por último, es importante señalar que la equidad en el acceso al programa de cribado neonatal de HF constituiría un componente crítico para su implementación efectiva. Factores como la distribución geográfica de recursos, las posibles barreras socioeconómicas — especialmente en relación con el cribado en cascada — y la capacidad del sistema para adaptar la intervención a diferentes contextos regionales, merecerían ser abordados en estudios de implementación futuros. Estos elementos, si bien quedan fuera del alcance del presente análisis, son esenciales para garantizar que el cribado se integre de forma justa y equitativa en el SNS.

VI. Conclusiones

A partir de la RS sobre seguridad, efectividad y coste-efectividad, la EE y el AIP, el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- No se identifican pruebas científicas sobre el rendimiento diagnóstico, la efectividad y la seguridad del cribado neonatal de la HF.
- No se identificaron EE publicadas que evaluaran el cribado neonatal de la HF y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos en la RS.
- Según la EE realizada en el presente informe, la inclusión del cribado de HF en el programa de cribado neonatal actual generaría más costes y beneficios en salud que la práctica clínica actual (no cribado, con diagnóstico de HF oportunista), pudiendo considerarse una alternativa coste-efectiva, desde la perspectiva del SNS y social. Este resultado debe tomarse con cautela, dada la alta sensibilidad de los resultados ante pequeños cambios en el valor de especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos (parámetro clave del modelo).
- La implementación del cribado de HF conllevaría un impacto presupuestario para el SNS de 12.99 millones de euros adicionales en los cinco primeros años, suponiendo tasas de cobertura y participación del 100%.
- El cribado de HF lleva aparejado un cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de consanguinidad de los recién nacidos diagnosticados con HF. Suponiendo dos familiares por neonato con HF, una tasa de cobertura del 100% y una tasa de participación del 86.5%, este cribado resultaría en 3.4 millones de euros adicionales para el SNS en cinco años.
- No se han encontrado aspectos éticos, legales, organizativos, sociales o ambientales que impidan la puesta en marcha del programa de cribado neonatal de HF. Los estudios analizados muestran una clara aceptabilidad del cribado neonatal por parte de las familias de pacientes de HF. Sin embargo, no analizan la aceptabilidad entre la población general o los profesionales sanitarios. Asimismo, el cribado plantea una serie de necesidades educativas e informativas tanto para

el manejo de la enfermedad como para la notificación a los familiares de acudir al cribado en cascada.

VII. Recomendaciones

De acuerdo a la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe, no se puede emitir una recomendación ni a favor ni en contra de la introducción de la HF en el programa de cribado neonatal del SNS.

VII.1. Recomendaciones para investigación futura

De acuerdo con las áreas de incertidumbre identificadas a lo largo del proceso de realización del presente informe, el grupo elaborador realiza las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones en esta línea:

- Estudios sobre precisión diagnóstica: Se necesitan estudios que evalúen la precisión diagnóstica del cribado poblacional de la HF en neonatos mediante la medición del perfil lipídico a partir de muestras de sangre impregnadas en papel, obtenidas del talón del recién nacido, con confirmación genética posterior. Estos estudios deben centrarse también en el establecimiento de puntos de corte (umbrales) adecuados para optimizar la sensibilidad y especificidad de esta estrategia diagnóstica.
- Ensayos clínicos robustos sobre efectividad y seguridad: Es fundamental realizar ensayos clínicos de alta calidad para evaluar la efectividad y seguridad del cribado poblacional de HF en neonatos, empleando la medición del perfil lipídico en muestras de sangre seca. Estos ensayos deben comparar esta estrategia con otros enfoques diagnósticos y de cribado, incluyendo el diagnóstico basado en criterios clínicos o de sospecha clínica, el cribado selectivo en presencia de factores de riesgo cardiovascular, el cribado en cascada, el cribado poblacional durante la infancia, adolescencia o edad adulta, o una combinación de estos.
- Estandarización de medidas de resultado a largo plazo: Para los nuevos estudios que se realicen, es esencial incluir indicadores robustos y de seguimiento prolongado en los estudios para evaluar la efectividad del cribado poblacional. Estas medidas deben considerar, entre otras, mortalidad por enfermedad coronaria, cambios en la estratificación del riesgo cardiovascular y en las decisiones

terapéuticas, morbilidad y calidad de vida evaluada con escalas validadas y estandarizada para facilitar la comparación de resultados entre diferentes estudios.

VII.2. Recomendación de fecha de actualización del presente informe

Atendiendo a los criterios expuestos en la sección de métodos, se prevé que la posible fecha de actualización de este informe sea en tres años (2028).

Contribución de los/as autores/as, colaboradores/as expertos/as y revisores/as externos/as

Autores/as

- *Cristina Valcárcel Nazco*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación, coordinación y supervisión del estudio, revisión de la literatura, coordinación del diseño, desarrollo e implementación de la evaluación económica, redacción del protocolo y del informe.
- *Tasmania del Pino Sedeño*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación, y revisión de la literatura de efectividad y seguridad, redacción del protocolo y del informe.
- *Aránzazu Hernández Yumar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo e implementación de la evaluación económica, redacción parcial del informe, revisión crítica del protocolo y del primer borrador completo del informe.
- *Aythami de Armas Castellano*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura de efectividad y seguridad y revisión crítica del primer borrador completo del informe.
- *Violeta Cazaña Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación

Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Identificación y extracción de parámetros del modelo de evaluación económica, redacción parcial del informe, revisión crítica del protocolo y del primer borrador completo del informe.

- *Estefanía Herrera Ramos*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda, consulta en bases de datos, redacción parcial del informe, revisión del protocolo y del primer borrador completo del informe
- *Ana Toledo Chávarri*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación y supervisión del análisis de los de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, redacción parcial del informe, revisión crítica del protocolo y del primer borrador completo del informe.
- *Berta Pinto Robayna*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Identificación de las necesidades de investigación actuales, redacción parcial del informe, revisión crítica del protocolo y del primer borrador completo del informe.
- *Yolanda Ramallo Fariña*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Planificación y supervisión de la identificación de las necesidades de investigación actuales, revisión crítica del protocolo y del primer borrador completo del informe.

 cristina.valcarcelnazco@sescs.es

Responsable de Agencia

Lilisbeth Peresterlo Pérez. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS)

Personal de apoyo

Carlos González Rodríguez. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC).

Colaboradores/as expertos/as

- *Elena Bonet Estruch.* Hospital Infanta Elena, Huelva.
- *Manuel Jesús Romero Jiménez.* Hospital Infanta Elena, Huelva.
- *Eva Nadieja Gutiérrez Cortizo.* Hospital Infanta Elena, Huelva.
- *Javier García García.* Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC). Tenerife.

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 (Anexo 9).

- *Anna María Wäagner.* Especialista en Endocrinología y Nutrición en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Profesora Titular de Ciencias de la Salud en la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC).

Representantes de grupos de interés

Representantes de los pacientes

- *Pedro Mata* en representación de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar.

Sociedades científicas

- *Rosaura Leis Trabazo* en representación de la Asociación Española de Pediatría (AEP).
- *Carlos Guijarro Herráiz* en representación de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).
- *Rosa Fernández Olmo* en representación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).
- *M^a Luz Couce Pico* en representación de la Sociedad Española de Neonatología (SENEO).
- *Luis Aldamiz Echevarría* en representación de la Asociación Española para el Estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).
- *Dolores Rausell* en representación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Comisión de Diagnóstico Perinatal (SEQCML-DP).
- *María Leonor Varela Lema* en representación de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE).
- *Zuzana Špacírová* en representación de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS).

Industria

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de las empresas relacionadas con la tecnología bajo estudio. Un representante de cada empresa revisó el informe y sus aportaciones fueron incorporadas al

documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. Las aportaciones recibidas, junto con la consideración que, de cada una de ellas, ha efectuado el equipo elaborador del informe, se detallan en el Anexo 9.

Declaración de intereses

Los/as autores/as, colaboradores/as expertos/as, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas y revisores externos del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años y declararon no tener intereses en relación con la tecnología evaluada.

Referencias

1. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. Revista Española Endocrinología Pediátrica [Internet]. julio de 2016 [citado 28 de enero de 2025];(7). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Dec.320>
2. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Atención Primaria. enero de 2015;47(1):56-65.
3. Langslet G, Ose L. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. Expert Review of Cardiovascular Therapy. agosto de 2013;11(8):1061-6.
4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Journal of Clinical Lipidology. mayo de 2011;5(3):133-40.
5. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 21 de septiembre de 2015;36(36):2425-37.
6. Held PK, Lasarev M, Zhang X, Wiberley-Bradford AE, Campbell K, Horner V, et al. Familial Hypercholesterolemia Biomarker Distribution in Dried Blood Spots. The Journal of Pediatrics. agosto de 2023;259:113469.
7. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. European Heart Journal. 1 de marzo de 2015;36(9):560-5.
8. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population—Prevalence and clinical data from 2.5 million primary

- care patients. *Journal of Clinical Lipidology*. julio de 2017;11(4):1013-22.
9. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Revista Española de Cardiología*. septiembre de 2014;67(9):685-8.
 10. Gutiérrez Cortizo EN. Programa para la detección de hipercolesterolemia familiar en la provincia de Huelva. 2021 [citado 4 de abril de 2024]; Disponible en: <https://rabida.uhu.es/dspace/handle/10272/19967>
 11. Holven KB, Ulven SM, Bogsrud MP. Hyperlipidemia and cardiovascular disease with focus on familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Lipidology*. octubre de 2017;28(5):445-7.
 12. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. diciembre de 2009;207(2):311-7.
 13. Lock JH, Ross CA, Flaherty M. Corneal arcus as the presenting sign of familial hypercholesterolemia in a young child. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. diciembre de 2018;22(6):467-8.
 14. Bou Ghannam A, Istambouli R, Hamam MS, Chalhoub JM, Fahed AC, Hamam RN. Ocular manifestations of severe familial hypercholesterolemia. *Heliyon*. mayo de 2024;10(9):e30487.
 15. Austin MA. Familial Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease: A HuGE Association Review. *American Journal of Epidemiology*. 1 de septiembre de 2004;160(5):421-9.
 16. Jansen ACM, Van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJP. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update: *Current Opinion in Lipidology*. abril de 2002;13(2):165-71.
 17. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2015;36(36):2425-37.

18. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*. 27 de octubre de 2016;375(17):1628-37.
19. Shum BOV, Pretorius CJ, Sng LMF, Henner I, Barahona P, Basar E, et al. Feasibility of Targeted Next-Generation DNA Sequencing for Expanding Population Newborn Screening. *Clinical Chemistry*. 2 de agosto de 2023;69(8):890-900.
20. Ohta T, Migita M, Yasutake T, Matsuda I. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Apolipoprotein B on Dried Blood Spot Derived from Newborn Infant: Its Application to Neonatal Mass Screening for Hypercholesterolemia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. julio de 1988;7(4):524-31.
21. Guerin A, Iatan I, Ruel I, Ngufor LF, Genest J. Genetic testing for familial hypercholesterolemia in Quebec, Canada: a single-centre retrospective cohort study. *cmajo*. julio de 2023;11(4):E754-64.
22. Rutkowska L, Sałaci ska K, Salachna D, Matusik P, Pinkier I, Kpczy ski Ł, et al. Identification of New Genetic Determinants in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia Using a Custom NGS Panel. *Genes*. 1 de junio de 2022;13(6):999.
23. Futema M, Taylor-Beadling A, Williams M, Humphries SE. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future. *Journal of Lipid Research*. 2021;62:100139.
24. Widhalm K, Schurz M, Möslinger D. Screening for neonatal hypercholesterolemia by measuring plasma apolipoprotein B on day 5 with an ELISA. *Screening*. abril de 1992;1(2):123-33.
25. Held PK, Lasarev M, Zhang X, Wiberley-Bradford AE, Campbell K, Horner V, et al. Familial Hypercholesterolemia Biomarker Distribution in Dried Blood Spots. *J Pediatr*. agosto de 2023;259:113469.
26. Veldman A, Kiewiet MBG, Heiner-Fokkema MR, Nelen MR, Sinke RJ, Sikkema-Raddatz B, et al. Towards Next-Generation Sequencing (NGS)-Based Newborn Screening: A Technical Study to Prepare for the Challenges Ahead. *IJNS*. 24 de febrero de 2022;8(1):17.
27. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx

28. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico avalia t, Ministerio de Sanidad SS e I, editores. Santiago de Compostela; Madrid: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t; 2016.
29. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpsto M, Li T, Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024) [Internet]. Cochrane; 2024. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358:j4008-j4008.
32. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
33. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovi J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)*. octubre de 2016;355:i4919-i4919.
34. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de octubre de 2011;155(8):529-36.
35. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third Edition. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.

36. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24(2):154-70.
37. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346.
38. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ*. abril de 2018;27(4):746-61.
39. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es>
40. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*. 27 de octubre de 2016;375(17):1628-37.
41. Ontario Health. Genetic testing for familial hypercholesterolemia: a health technology assessment [Internet]. Canada: Ontario Health; 2022 ago. Report No.: 22(3). Disponible en: <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/genetic-testing-for-familial-hypercholesterolemia>
42. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud año 2021 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/docs/informes/InformeDeEvaluacionSICN_2021.pdf
43. Masana L, Zamora A, Plana N, Comas-Cufí M, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, et al. Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia Phenotype: Analysis of 5 Years Follow-Up of Real-World Data from More than 1.5 Million Patients. *Journal of Clinical Medicine*. julio de 2019;8(7):1080.

44. Ray KK, Pillas D, Hadjiphilippou S, Khunti K, Seshasai SRK, Vallejo-Vaz AJ, et al. Premature morbidity and mortality associated with potentially undiagnosed familial hypercholesterolemia in the general population. *American Journal of Preventive Cardiology*. 1 de septiembre de 2023;15:100580.
45. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
46. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñiz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260-71.
47. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones. Año 2022 [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=27153&L=0>
48. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>
49. Castilla I, Vallejo-Torres L, Linertová R, Ferrer J, Rivas Wagner E, Dulín-Íñiguez E, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015 [citado 24 de mayo de 2023]. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Disponible en: <https://funcanis.es/coste-efectividad-del-cribado-neonatal-de-la-aciduria-3-hidroxi-3-metilglutarica-hmg/>
50. Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Rivero-Santana A, Hernández-Yumar A, Toledo-Chávarri A, González-Pacheco H, et al. Análisis de la efectividad clínica y coste-efectividad de la ampliación a 74 años del cribado del cáncer colorrectal en la población general [Internet]. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023 [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://sescs.es/informe-cribado-cancer-colorrectal/>
51. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos de Información Sanitaria BotPlus [Internet]. Disponible en:

<https://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>

52. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, et al. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. octubre de 2020;73(10):828-34.
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Repatha [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151016003/FT_1151016003.html.pdf
54. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar (FHF). *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 1 de marzo de 2015;27(2):80-96.
55. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Aversa M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *European Heart Journal*. 1 de julio de 2023;44(25):2277-91.
56. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Díaz-Díaz JL, Fuentes-Jiménez F, Arrieta F, de Andrés R, et al. Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART follow-up study. *Atherosclerosis*. 1 de junio de 2024;393:117516.
57. Schumann F, Kassner U, Spira D, Zimmermann FF, Bobbert T, Steinhagen-Thiessen E, et al. Long-term lipoprotein apheresis reduces cardiovascular events in high-risk patients with isolated lipoprotein(a) elevation. *Journal of Clinical Lipidology* [Internet]. 27 de abril de 2024 [citado 5 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193328742400182X>

58. Mata P, Alonso R, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Ruiz A, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Fundación Hipercolesterolemia Familiar; 2014.
59. Atienza Merino G. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar [Internet]. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2011 [citado 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://acis.sergas.gal/cartafol/Aferesis-de-lipoproteinas-de-baja-densidad-como-tratamiento-adyuvante-de-la-hipercolesterolemia-familiar-?idioma=es>
60. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de población activa. Resultados anuales [actualizado: 27/02/2024] [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
61. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de Estructura Salarial. Encuesta anual [actualizado: 23/09/2024] [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es>
62. Guirado-Fuentes C, Rodríguez-Díaz B, Linertová R, Valcárcel-Nazco C. Computation of quality of life for general population: from age ranges to specific ages. Example with Spanish data [Internet]. 2024. Disponible en: <https://zenodo.org/records/11196614>
63. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud de España 2011-12 [Internet]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>
64. Ramos-Goñi JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Fariña Y, Pinto-Prades JL, Luo N. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. *Value in Health*. 2018;21(5):596-604.
65. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1st edition. Oxford: Oxford University Press; 2006. 256 p.
66. Instituto Nacional de Estadística (INE). INE. Proyecciones de población. Resultados por comunidades autónomas: serie 2024-2039. Nacimientos de madre residente en España, por sexo, edad de

la madre y año [actualizado: 24/06/2024]. Disponible en: <https://www.ine.es>

67. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. junio de 2020;36(3):187-90.
68. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Trico A, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. En: *JB I Manual for Evidence Synthesis*. Aromataris E, Munn Z; 2020.
69. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
70. The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies [Internet]. Radboud University Press; 2022 [citado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/j.ctv2phprpn>
71. Gonzalez-Gil T. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2010. Cuaderno III. p.3-8. 2019.
72. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019;4:5.
73. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, Hurta-o de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica [Internet]. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02). Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/e_08_02_lectura_critica.pdf
74. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. junio de 2004;328(7454):1490-1490.

75. Grupo de trabajo de la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuados. Guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias. 2017;0-83.
76. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 17 de mayo de 2008;336(7653):1106-10.
77. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *Journal of Clinical Epidemiology*. agosto de 2016;76:89-98.
78. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *Journal of Clinical Epidemiology*. junio de 2020;122:129-41.
79. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. junio de 2020;122:142-52.
80. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. diciembre de 2011;64(12):1311-6.
81. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. abril de 2011;64(4):401-6.
82. Dickson MA, Zahavich L, Rush J, Hewson S, Chitayat D, McGrindle BW, et al. Exploring Barriers and Facilitators to Indirect Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia in a Paediatric/Parent Population. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis*. 2023;2(5):211-8.
83. Mackie TI, Tse LL, de Ferranti SD, Ryan HR, Leslie LK. Treatment decision making for adolescents with familial hypercholesterolemia:

- Role of family history and past experiences. *J clin lipidol*. 2015;9(4):583-3.
84. Tobik K, Orland KM, Zhang X, Garcia K, Peterson AL. Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Matern Child Health J*. 2023;27(6):978-83.
 85. Tsai HH, Young JL, Cherny S, Ahmed CD, Khan SS, Duquette D. "I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia. *J Community Genet* [Internet]. 2024;(Tsai H.H.; Young J.L., jennifer.young1@northwestern.edu; Duquette D.) Northwestern University, 645 N Michigan Ave Suite 630, Chicago, IL, United States). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2030930900&from=export>
 86. Wurtmann E, Steinberger J, Veach PM, Khan M, Zierhut H. Risk Communication in Families of Children with Familial Hypercholesterolemia: Identifying Motivators and Barriers to Cascade Screening to Improve Diagnosis at a Single Medical Center. *J Genet Couns*. 2018;(9206865).
 87. Henneman L, McBride CM, Cornel MC, Duquette D, Qureshi N. Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children: What Can We Learn From Adult Screening Programs?. *Healthcare (Basel)*. 2015;3(4):1018-30.
 88. Gidding SS. Childhood Screening for Familial Hypercholesterolemia: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(15):1558-63.
 89. Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Bélanger A, Ruel I, Hales L, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 5 de mayo de 2022;29(5):817-28.
 90. Akioyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu JV. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*. enero de 2019;13(1):15-30.

91. Allothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*. enero de 2022;16(1):52-65.
92. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(5):531-57.
93. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJP, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *ATVB*. agosto de 2007;27(8):1803-10.
94. Bonet Estruch E, Lopez-Lara MJ, Gutierrez-Cortizo EN, Castano Lopez MA, Mata P, Romero-Jimenez MJ. Total Cholesterol Determination Accuracy in Dried Blood Spots. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(17).
95. Pinilla J, García-Altés A. La evaluación de políticas públicas. Informe SESPAS 2010. *Gac Sanit*. 1 de diciembre de 2010;24(S1):114-9.
96. García-Altés A, Navas E, Soriano MJ. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit*. 1 de junio de 2011;25(S1):25-31.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE(R) ALL (Ovid)		
1	Hyperlipoproteinemia Type II/	7901
2	((hypercholesterol?emia* or hyper cholesterol?emia* or hypercholester?emia* or hyper cholester?emia*) adj2 (familial or autosomal dominant or essential)).ti,ab,kf,kw.	8823
3	((familial or hypercholesterol* or FH or hyperlipoprotein?emia* or dyslipid?emia* or hyperlipid?emia*) adj2 (xanthomat* or xanthelas*)).ti,ab,kf,kw.	210
4	((tendino* or tendon*) adj2 xanthomat*) or (corneal arcus or premature coronary or premature atheroscler*).ti,ab,kw,kf.	3962
5	(hyperbetalipoprotein?emia* or hyperbeta lipoprotein?emia* or hyper beta lipoprotein?emia* or (LDL receptor* adj2 (disorder* or mutat* or variant*))).ti,ab,kf,kw.	435
6	((hyperlipoprotein?emia* or hyper lipoprotein?emia* or fredrickson) adj2 (type 2 or type 2a or type 2as or type ii or type iis or type iia or type iias)).ti,ab,kf,kw.	645
7	(HeFH or HoFH or (FH adj2 (probable or definite or heterozygo* or homozygo* or genetic or variant* or mutat* or causing or screen*))).ti,ab,kf,kw.	2507
8	Apolipoproteins B/ or Apolipoprotein B-100/	11105
9	("apolipoprotein b" or "apolipoproteins b" or "apo b" or apob or "apoprotein b" or "apoproteins b" or "apolipoprotein b100" or "apolipoproteins b100" or "apo b100" or "apob100" or "apoprotein b100" or "apoproteins b100").ti,ab,kf,kw.	22718
10	Receptors, LDL/	10747
11	((LDL or LDL-C or "low density lipoprotein*") adj2 (elevat* or raise or raises or raised or raising or higher or rise or rises or rising or increas* or spot*)).ti,ab,kf,kw.	11410
12	Proprotein Convertase 9/	3587
13	(proprotein convertase subtilisin* or kexin-9 or PCSK9).ti,ab,kf,kw.	6438
14	LDLRAP1.ti,ab,kf,kw.	141
15	or/1-14	57276
16	Neonatal Screening/	12320
17	Dried Blood Spot Testing/	2175
18	(bloodspot* or (blood* adj2 (drop or dried or dry or spot* or blot*))).ti,ab,kf,kw.	12577
19	((Guthrie* or heel* or DBS or "blood spot*") adj3 (card or cards or stick or prick or test* or sampl* or paper)).ti,ab,kf,kw.	5290
20	or/16-19	25151
21	early diagnosis/	30883
22	Mass screening/	118399
23	(early adj2 (detect* or diagnos* or identif*)).ti,ab,kw,kf.	287066
24	(screen* or mass spectrometr*).ti,ab,kf,kw.	1359592

25	(lipido* adj2 (profil* or analy* or stud*)).ti,ab,kf,kw.	4991
26	or/21-25	1639224
27	exp infant, newborn/	689817
28	("hours of life" or "days of life" or birth or birthing or babe or babes or baby* or babies or "gestational age?" or infant? or infantil* or infancy or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born? or "newly born?" or preterm or preterms or pre term? or preemie or preemies or premies or premie or toddler* or toddlers or pediatric or pediatrics or paediatric or paediatrics or peadiatric or peadiatrics).ti,ab,kw,kf.	1595581
29	or/27-28	1835882
30	26 and 29	126215
31	20 or 30	139306
32	15 and 31	412
33	letter.pt.	1260937
34	editorial.pt.	697319
35	comment.pt.	1037657
36	or/33-35	2260341
37	32 not 36	406
38	exp animals/ not humans/	5236720
39	37 not 38	404

Embase (Elsevier)		
#1	'familial hypercholesterolemia'/exp	14850
#2	((hypercholesterol\$emia* OR 'hyper cholesterol\$emia*' OR hypercholester\$emia* OR 'hyper cholester\$emia*') NEAR/2 (familial OR 'autosomal dominant' OR essential)):ti,ab,kw	12843
#3	((familial OR hypercholesterol* OR fh OR hyperlipoprotein\$emia* OR dyslipid\$emia* OR hyperlipid\$emia*) NEAR/2 (xanthomat* OR xanthelas*)):ti,ab,kw	236
#4	((tendino* OR tendon*) NEAR/2 xanthomat*):ti,ab,kw) OR 'corneal arcus':ti,ab,kw OR 'premature coronary':ti,ab,kw OR 'premature atheroscler*':ti,ab,kw	5908
#5	hyperbetalipoprotein\$emia*:ti,ab,kw OR 'hyperbeta lipoprotein\$emia*:ti,ab,kw OR 'hyper beta lipoprotein\$emia*:ti,ab,kw OR ('ldl receptor*' NEAR/2 (disorder* OR mutat* OR variant*)):ti,ab,kw)	577
#6	((hyperlipoprotein\$emia* OR 'hyper lipoprotein\$emia*' OR fredrickson) NEAR/2 ('type 2' OR 'type 2a' OR 'type 2as' OR 'type ii' OR 'type iis' OR 'type iia' OR 'type iias')):ti,ab,kw	821
#7	hefh:ti,ab,kw OR hofh:ti,ab,kw OR ((fh NEAR/2 (probable OR definite OR heterozygo* OR homozygo* OR genetic OR variant* OR mutat* OR causing OR screen*)):ti,ab,kw)	4260
#8	'apolipoproteins b'/mj OR 'apolipoprotein b-100'/mj	7094
#9	'apolipoprotein b':ti,ab,kw OR 'apolipoproteins b':ti,ab,kw OR 'apo b':ti,ab,kw OR apob:ti,ab,kw OR 'apoprotein b':ti,ab,kw OR 'apoproteins b':ti,ab,kw OR 'apolipoprotein b100':ti,ab,kw OR 'apolipoproteins b100':ti,ab,kw OR 'apo b100':ti,ab,kw OR	30072

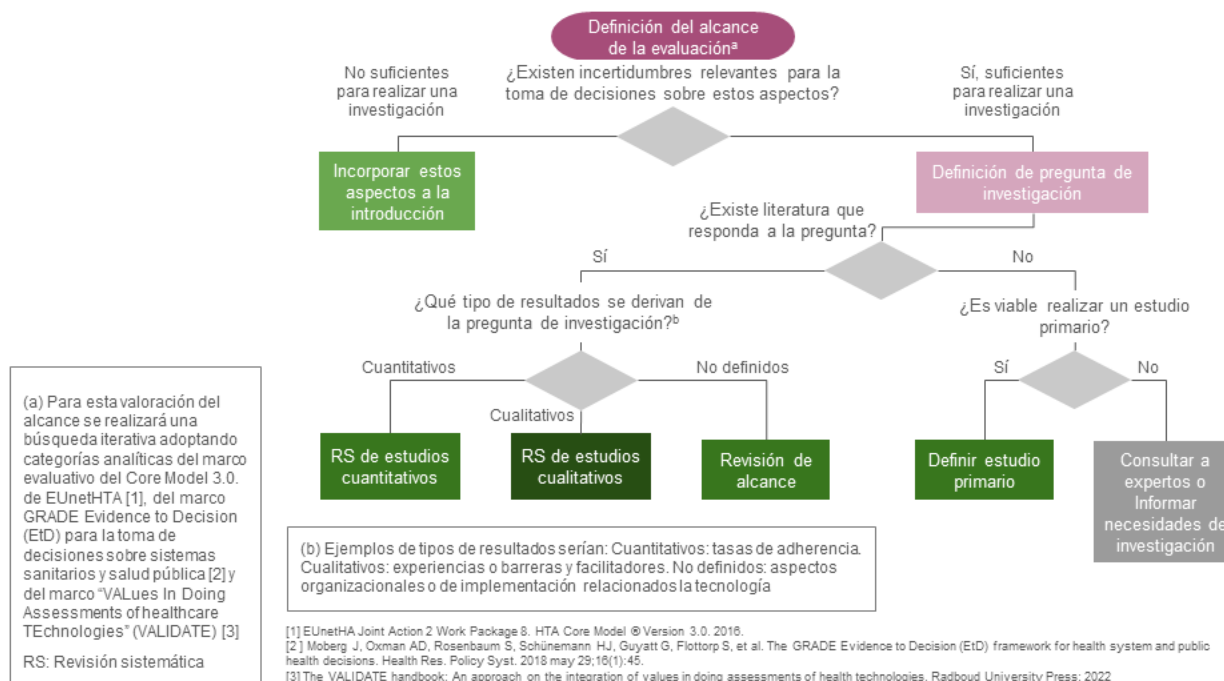
	apob100:ti,ab,kw OR 'apoprotein b100':ti,ab,kw OR 'apoproteins b100':ti,ab,kw	
#10	'low density lipoprotein receptor'/mj	5391
#11	((ldl OR 'ldl c' OR 'low density lipoprotein*') NEAR/2 (elevat* OR raise OR raises OR raised OR raising OR higher OR rise OR rises OR rising OR increas* OR spot*)):ti,ab,kw	17396
#12	'proprotein convertase 9'/mj	3057
#13	'proprotein convertase subtilisin':ti,ab,kw OR 'kexin 9':ti,ab,kw OR pcsk9:ti,ab,kw	10169
#14	ldlrp1:ti,ab,kw	279
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	73719
#16	'newborn screening'/de	24132
#17	'dried blood spot testing'/de	6984
#18	bloodspot*:ti,ab,kw OR ((blood* NEAR/2 (drop OR dried OR dry OR spot* OR blot*)):ti,ab,kw)	18899
#19	((guthrie* OR heel* OR dbs OR 'blood spot*') NEAR/3 (card OR cards OR stick OR prick OR test* OR sampl* OR paper)):ti,ab,kw	8046
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	43172
#21	'early diagnosis'/mj	15125
#22	'mass screening'/mj	25844
#23	(early NEAR/2 (detect* OR diagnos* OR identif*)):ti,ab,kw	420266
#24	screen*:ti,ab,kw OR 'mass spectrometr*':ti,ab,kw	1840466
#25	(lipido* NEAR/2 (profil* OR analy* OR stud*)):ti,ab,kw	6695
#26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2196593
#27	'newborn'/exp	695188
#28	'hours of life':ti,ab,kw OR 'days of life':ti,ab,kw OR 'at birth':ti,ab,kw OR birthing:ti,ab,kw OR babe:ti,ab,kw OR babes:ti,ab,kw OR baby*:ti,ab,kw OR babies:ti,ab,kw OR 'gestational age*':ti,ab,kw OR infant\$:ti,ab,kw OR infantil*:ti,ab,kw OR infancy:ti,ab,kw OR neonat*:ti,ab,kw OR 'neo nat*':ti,ab,kw OR newborn*:ti,ab,kw OR 'new born*':ti,ab,kw OR 'newly born*':ti,ab,kw OR preterm:ti,ab,kw OR preterms:ti,ab,kw OR 'pre term*':ti,ab,kw OR preemie:ti,ab,kw OR preemies:ti,ab,kw OR premies:ti,ab,kw OR premie:ti,ab,kw OR toddler*:ti,ab,kw OR toddlers:ti,ab,kw OR pediatric:ti,ab,kw OR pediatrics:ti,ab,kw OR paediatric:ti,ab,kw OR paediatrics:ti,ab,kw OR peadiatric:ti,ab,kw OR peadiatrics:ti,ab,kw	1942829
#29	#27 OR #28	2187593
#30	#26 AND #29	173580
#31	#20 OR #30	195392
#32	#15 AND #31	616
#33	'editorial'/it	805442
#34	'letter'/it	1319118
#35	'note'/it	978496
#36	#33 OR #34 OR #35	3103056
#37	#32 NOT #36	594
#38	#37 AND [humans]/lim	554
#39	#37 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	507

CENTRAL/CDSR (Cochrane Library-Wiley)

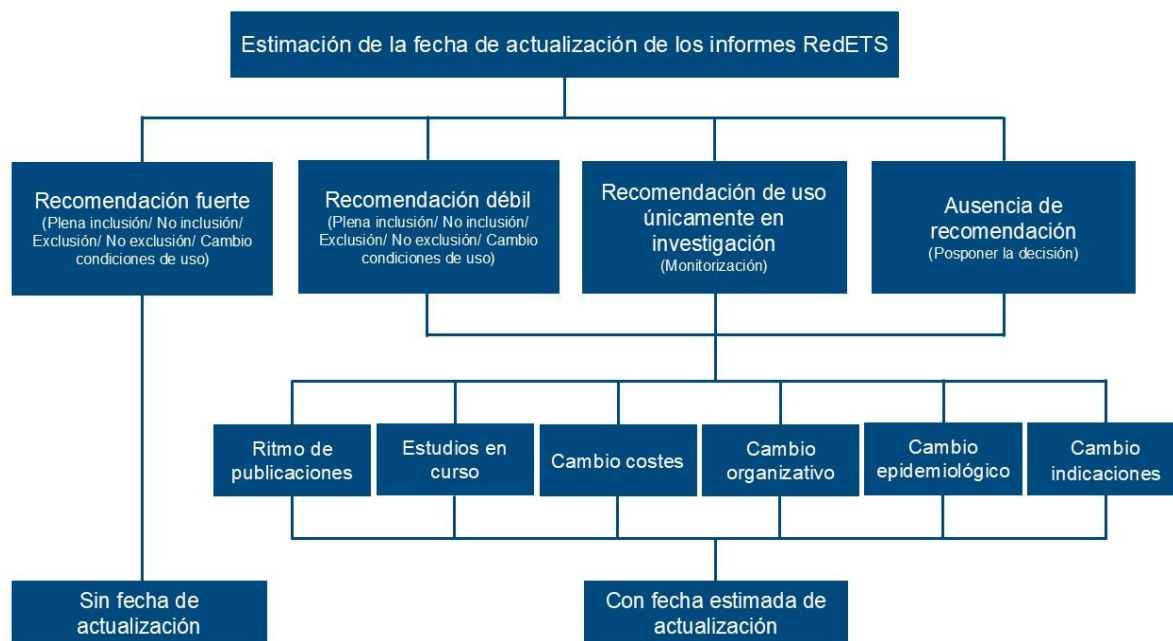
#1	[mh ^"Hyperlipoproteinemia Type II"] ((hypercholesterol?emia*:ti,ab,kw OR ("hyper" NEXT cholesterol?emia*:ti,ab,kw OR hypercholester?emia*:ti,ab,kw OR ("hyper" NEXT cholesterol?emia*:ti,ab,kw) NEAR/2 (familial:ti,ab,kw OR "autosomal dominant":ti,ab,kw OR essential:ti,ab,kw)) ((familial:ti,ab,kw OR hypercholesterol*:ti,ab,kw OR FH:ti,ab,kw OR hyperlipoprotein?emia*:ti,ab,kw OR dyslipid?emia*:ti,ab,kw OR hyperlipid?emia*:ti,ab,kw) NEAR/2 (xanthomat*:ti,ab,kw OR xanthelas*:ti,ab,kw)) (((tendino*:ti,ab,kw OR tendon*:ti,ab,kw) NEAR/2 xanthomat*:ti,ab,kw) OR ("corneal arcus":ti,ab,kw OR "premature coronary":ti,ab,kw OR ("premature" NEXT atheroscler*):ti,ab,kw)) (hyperbetalipoprotein?emia*:ti,ab,kw OR ("hyperbeta" NEXT lipoprotein?emia*:ti,ab,kw OR ("hyper beta" NEXT lipoprotein?emia*:ti,ab,kw OR ("LDL" NEXT receptor*):ti,ab,kw NEAR/2 (disorder*:ti,ab,kw OR mutat*:ti,ab,kw OR variant*:ti,ab,kw))) ((hyperlipoprotein?emia*:ti,ab,kw OR ("hyper" NEXT lipoprotein?emia*:ti,ab,kw OR fredrickson:ti,ab,kw) NEAR/2 ("type 2":ti,ab,kw OR "type 2a":ti,ab,kw OR "type 2as":ti,ab,kw OR "type ii":ti,ab,kw OR "type iis":ti,ab,kw OR "type iia":ti,ab,kw OR "type iias":ti,ab,kw)) (HeFH:ti,ab,kw OR HoFH:ti,ab,kw OR (FH:ti,ab,kw NEAR/2 (probable:ti,ab,kw OR definite:ti,ab,kw OR heterozygo*:ti,ab,kw OR homozygo*:ti,ab,kw OR genetic:ti,ab,kw OR variant*:ti,ab,kw OR mutat*:ti,ab,kw OR causing:ti,ab,kw OR screen*:ti,ab,kw)))	665
#2		1088
#3		4
#4		213
#5		23
#6		747
#7		357
#8	[mh ^"Apolipoproteins B"] OR [mh ^"Apolipoprotein B-100"] ("apolipoprotein b":ti,ab,kw OR "apolipoproteins b":ti,ab,kw OR "apo b":ti,ab,kw OR apob:ti,ab,kw OR "apoprotein b":ti,ab,kw OR "apoproteins b":ti,ab,kw OR "apolipoprotein b100":ti,ab,kw OR "apolipoproteins b100":ti,ab,kw OR "apo b100":ti,ab,kw OR apob100:ti,ab,kw OR "apoprotein b100":ti,ab,kw OR "apoproteins b100":ti,ab,kw)	1021
#9		4363
#10	[mh ^"Receptors, LDL"] ((LDL:ti,ab,kw OR LDL-C:ti,ab,kw OR ("low density" NEXT lipoprotein*):ti,ab,kw) NEAR/2 (elevat*:ti,ab,kw OR raise:ti,ab,kw OR raises:ti,ab,kw OR raised:ti,ab,kw OR raising:ti,ab,kw OR higher:ti,ab,kw OR rise:ti,ab,kw OR rises:ti,ab,kw OR rising:ti,ab,kw OR increas*:ti,ab,kw OR spot*:ti,ab,kw))	98
#11		2297
#12	[mh ^"Proprotein Convertase 9"] (("proprotein convertase" NEXT subtilisin*):ti,ab,kw OR kexin- 9:ti,ab,kw OR PCSK9:ti,ab,kw)	307
#13		1150
#14	LDLRAP1:ti,ab,kw #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	10
#15		8084
#16	[mh ^"Neonatal Screening"]	209
#17	[mh ^"Dried Blood Spot Testing"] (bloodspot*:ti,ab,kw OR (blood*:ti,ab,kw NEAR/2 (drop:ti,ab,kw OR dried:ti,ab,kw OR dry:ti,ab,kw OR spot*:ti,ab,kw OR blot*:ti,ab,kw)))	38
#18		1347

	((Guthrie*:ti,ab,kw OR heel*:ti,ab,kw OR DBS:ti,ab,kw OR ("blood" NEXT spot*):ti,ab,kw) NEAR/3 (card:ti,ab,kw OR cards:ti,ab,kw OR stick:ti,ab,kw OR prick:ti,ab,kw OR test*:ti,ab,kw OR sampl*:ti,ab,kw OR paper:ti,ab,kw))	998
#19		
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	2139
#21	[mh ^"early diagnosis"]	794
#22	[mh ^"Mass screening"]	5111
	(early:ti,ab,kw NEAR/2 (detect*:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR identif*:ti,ab,kw))	12137
#23		
#24	(screen*:ti,ab,kw OR ("mass" NEXT spectrometr*):ti,ab,kw)	113749
	(lipido*:ti,ab,kw NEAR/2 (profil*:ti,ab,kw OR analy*:ti,ab,kw OR stud*:ti,ab,kw))	218
#25		
#26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	121219
#27	[mh "infant, newborn"]	24173
	("hours of life":ti,ab,kw OR "days of life":ti,ab,kw OR "at birth":ti,ab,kw OR birthing:ti,ab,kw OR babe:ti,ab,kw OR babes:ti,ab,kw OR baby*:ti,ab,kw OR babies:ti,ab,kw OR ("gestational" NEXT age?):ti,ab,kw OR infant?:ti,ab,kw OR infantil*:ti,ab,kw OR infancy:ti,ab,kw OR neonat*:ti,ab,kw OR neonat*:ti,ab,kw OR newborn*:ti,ab,kw OR new-born?:ti,ab,kw OR ("newly" NEXT born?):ti,ab,kw OR preterm:ti,ab,kw OR preterms:ti,ab,kw OR ("pre" NEXT term?):ti,ab,kw OR preemie:ti,ab,kw OR preemies:ti,ab,kw OR premies:ti,ab,kw OR premie:ti,ab,kw OR toddler*:ti,ab,kw OR toddlers:ti,ab,kw OR pediatric:ti,ab,kw OR pediatrics:ti,ab,kw OR paediatric:ti,ab,kw OR paediatrics:ti,ab,kw OR peadiatric:ti,ab,kw OR peadietrics:ti,ab,kw)	152278
#28		
#29	#27 OR #28	152278
#30	#26 AND #29	11178
#31	#21 OR #30	11847
#32	#15 AND #31	32

Anexo 2. Algoritmo para la evaluación de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales



Anexo 3. Estimación de la fecha de actualización del informe



Anexo 4. Estudios excluidos. Efectividad y seguridad

Estudios localizados en bases de datos electrónicas excluidos y motivos de exclusión	
Tipo de publicación (n = 5)	
1.	A population screening strategy for familial hypercholesterolemia. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2008;4:66–67. doi: 10.1038/ncpendmet0715
2.	Brett T. Universal screening for familial hypercholesterolaemia in newborns: Time for general practice to contribute. <i>Aust J Gen Pract.</i> 2023;52(4):246-248. doi:10.31128/AJGP-10-22-6581
3.	Humphries SE, Ramaswami U, Hopper N. Should Familial Hypercholesterolaemia Be Included in the UK Newborn Whole Genome Sequencing Programme?. <i>Curr Atheroscler Rep.</i> 2023;25(12):1083-1091. doi:10.1007/s11883-023-01177-0
4.	McGowan MP, Cuchel M. Universal paediatric screening for familial hypercholesterolaemia. <i>Lancet.</i> 2024;403(10421):6-8. doi:10.1016/S0140-6736(23)02182-7
5.	Sullivan DR, Freeman L, Molloy L, Williams G. Screening for Familial Hypercholesterolaemia: Universal or Cascade? A Critique of Current FH Recognition Strategies. <i>Current Cardiovascular Risk Reports.</i> 2015;9(2):1-9. doi: 10.1007/s12170-014-0434-1
Idioma (n = 3)	
1.	Hansen D, Dehlholm B. Psykososiale konsekvenser ved screeningundersøgelser af børn [Psychosocial consequences of screening programs in children]. <i>Nord Med.</i> 1992;107(11):280-282.
2.	Schoos R, Schoos-Barbette S, Lambotte C. Dosage d'apoprotéine B sur sang séché [Determination of apoprotein B in dried blood]. <i>Rev Med Liege.</i> 1984;39(10):474-477.
3.	Schulze S, Dörner K. Referenzwerte für Apolipoproteine und HDL-2/HDL-3 im Kindesalter [Reference values for apolipoproteins and HDL-2/HDL-3 in childhood]. <i>Klin Padiatr.</i> 1992;204(2):102-106. doi:10.1055/s-2007-1025331
Diseño (n = 1)	
1.	Pelczarska A, Jakubczyk M, Jakubiak-Lasocka J, et al. The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. <i>Atherosclerosis.</i> 2018;270:132-138. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.036
Paciente (n = 4)	

1. Hirst AD, Beswick K. A blood spot assay for apo A1 and B lipoproteins and the apo B/A1 ratio. *Ann Clin Biochem.* 1993;30 (Pt 5):476-481. doi:10.1177/000456329303000511
2. Micic S, Nørgaard-Pedersen B. Improved stability of apolipoproteins A-I and B in filter-paper blood spots impregnated with ascorbic acid. *Clin Chem.* 1995;41(7):1042-1043.
3. Wang XL, Dudman NP, Wilcken DE. Enzyme-linked immunosorbent assay of apolipoprotein B in blood spotted onto filter paper, suitable for neonatal screening. *Clin Chem.* 1989;35(6):1000-1004.
4. Wong N, Beeso J, Sherwood RA, Peters TJ. An improved method for the quantitation of apolipoprotein B and apolipoprotein A-1 in dried blood spots. *Ann Clin Biochem.* 1995;32 (Pt 2):175-180. doi:10.1177/000456329503200207

Intervención (n = 13)

1. Bangert SK, Eldridge PH, Peters TJ. Neonatal screening for familial hypercholesterolaemia by immunoturbidimetric assay of apolipoprotein B in dried blood spots. *Clin Chim Acta.* 1992;213(1-3):95-101. doi:10.1016/0009-8981(92)90224-e
2. Beeso J, Wong N, Ayling R, et al. Screening for hypercholesterolaemia in 10,000 neonates in a multi-ethnic population. *Eur J Pediatr.* 1999;158(10):833-837. doi:10.1007/s004310051217
3. Blades BL, Dudman NP, Wilcken DE. Screening for familial hypercholesterolemia in 5000 neonates: a recall study. *Pediatr Res.* 1988;23(5):500-504. doi:10.1203/00006450-198805000-00013
4. Hansen PS, Nørgaard-Petersen B, Meinertz H, et al. Incidence of the apolipoprotein B-3500 mutation in Denmark. *Clin Chim Acta.* 1994;230(1):101-104. doi:10.1016/0009-8981(94)90093-0
5. Held PK, Campbell K, Wiberley-Bradford AE, Lasarev M, Horner V, Peterson A. Analytical Validation of Familial Hypercholesterolemia Biomarkers in Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(1):14. Published 2022 Feb 9. doi:10.3390/ijns8010014
6. Koffigan M, Fruchart JC, Dhondt JL, Moschetto Y, Farriaux JP. Apolipoprotein B measurement in blood spotted on paper (a screening test for familial type II A hyperlipoproteinemia). *Ric Clin Lab.* 1982;12(1):169-172.
7. Masson J, Lemonnier F, Travert J, Travert G. Neonatal concentrations of apolipoproteins B and A-1 measured by radioimmunoassay in dried blood spots. *Screening.* 1994;3(1):11-22. Doi:10.1016/0925-6164(94)90031-0.
8. Micic S, Arends J, Nørgaard-Pedersen B, Christoffersen K, Andersen GE. Simultaneous quantification by double rocket immunoelectrophoresis of apolipoproteins A-I and B in blood spotted on filter paper. *Clin Chem.* 1988;34(12):2452-2455.

9. Ohta T, Migita M, Yasutake T, Matsuda I. Enzyme-linked immunosorbent assay for apolipoprotein B on dried blood spot derived from newborn infant: its application to neonatal mass screening for hypercholesterolemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(4):524-531. doi:10.1097/00005176-198807000-00008
10. Van Biervliet JP, Michiels G, Rosseneu M. Quantification of lipoprotein(a) in dried blood spots and screening for above-normal lipoprotein(a) concentrations in newborns. *Clin Chem.* 1991;37(5):706-708.
11. Van Biervliet JP, Vinaimont N, Caster H, Rosseneu M, Belpaire F. A screening procedure for dyslipoproteinemia in the newborn. Apoprotein quantitation on dried blood spots. *Clin Chim Acta.* 1982;120(2):191-200. doi:10.1016/0009-8981(82)90155-3
12. Wang XL, Wilcken DE, Dudman NP. Apolipoproteins A-I and B and the B/A-I ratio in the first year of life. *Pediatr Res.* 1991;30(6):544-549. doi:10.1203/00006450-199112000-00010
13. Zhou Y, Luo G, Zhang A, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within whole genome sequences in 6820 newborns. *Clin Genet.* 2024;105(3):308-312. doi:10.1111/cge.14453

Outcomes (n = 7)

1. Blades BL, Dudman NP, Wilcken DE. Variables affecting apolipoprotein B measurements in 3- to 5-day-old babies: a study of 4491 neonates. *Pediatr Res.* 1987;21(6):608-614. doi:10.1203/00006450-198706000-00020
2. Dudman NP, Blades BL, Wilcken DE, Aitken JM. Radial immunodiffusion assay of apolipoprotein B in blood dried on filter paper--a potential screening method for familial type II hypercholesterolaemia. *Clin Chim Acta.* 1985;149(2-3):117-127. doi:10.1016/0009-8981(85)90325-0
3. Held PK, Lasarev M, Zhang X, et al. Familial Hypercholesterolemia Biomarker Distribution in Dried Blood Spots. *J Pediatr.* 2023;259:113469. doi:10.1016/j.jpeds.2023.113469
4. Soukup J, Zierhut HA, Ison HE; UMN Genetic Counseling Program Class of 2020. Universal Cholesterol Screening among Pediatric Primary Care Providers within California and Minnesota: A Qualitative Assessment of Barriers and Facilitators. *J Pediatr.* 2021;233:175-182.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2021.02.065
5. Tobik K, Orland KM, Zhang X, Garcia K, Peterson AL. Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Matern Child Health J.* 2023;27(6):978-983. doi:10.1007/s10995-023-03640-5
6. Wang XL, Wilcken DE, Dudman NP. Neonatal apo A-I, apo B, and apo(a) levels in dried blood spots in an Australian population. *Pediatr Res.* 1990;28(5):496-501. doi:10.1203/00006450-199011000-00016
7. Wilcken DE, Blades BL, Dudman NP. A neonatal screening approach to the detection of familial hypercholesterolaemia and family-based coronary prevention. *J Inherit Metab Dis.* 1988;11 Suppl 1:87-90. doi:10.1007/BF01800573

Estudios localizados en los servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas y motivos de exclusión	
Paciente (n = 1)	
1.	Bonet Estruch E, López-Lara MJ, Gutiérrez-Cortizo EN, Castaño López MA, Mata P, Romero-Jiménez MJ. Total Cholesterol Determination Accuracy in Dried Blood Spots. <i>Diagnostics (Basel)</i> . 2024;14(17):1906. Published 2024 Aug 29. doi:10.3390/diagnostics14171906

Anexo 5. Estudios en marcha. Efectividad y seguridad

Estudios de validez diagnóstica del cribado neonatal poblacional de la hipercolesterolemia familiar		
Número de protocolo: AP-0407-2023-C4-F2 Nombre del estudio: Estudio CRINEO HF HUELVA Fecha de inicio del estudio: noviembre 2022 Fecha estimada de finalización del estudio: diciembre 2025 (pendiente de prórroga) Estado del reclutamiento: en marcha		
País	España	
Financiación	FPS 2020 - Proyectos de I+i en atención primaria, hospitales comarcales y CHARES (AP-0407-2023-C4-F2)	
Objetivo	Evaluar la implantación del cribado neonatal de la Hipercolesterolemia Familiar mediante sangre impregnada en papel.	
Diseño	Diseño: Ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y con enmascaramiento simple	
	Contexto: Ginecología y Neonatología del Hospital Juan Ramón Jiménez y del Hospital de Riotinto	
	Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del Hospital Infanta Elena	
		N de centros participantes: 3
Participantes	Criterios de selección:	Criterios de inclusión: 1. Recién nacidos de la provincia de Huelva durante el periodo de estudio (24-72 horas de vida). 2. Firma de consentimiento informado por los padres.
		Criterios de exclusión: 1. No firma consentimiento informado. 2. Muestra insuficiente para realizar determinación por DBS. 3. Muestra con artefactos que impidan la determinación de colesterol.
	N pacientes estimado: � 4000 recién nacidos	
Intervención	Determinación de colesterol total y c-LDL directo en sangre impregnada en papel Whatman 903 con el método de referencia para la determinación de estos marcadores en suero en el autoanalizador Cobas PRO de Roche Diagnostics S.A. y comparado con el resultado obtenido con el equipo POCT COBAS 101 de Roche Diagnostics S.A.	

	Profesional implicado: enfermería de la planta de Ginecología y Neonatología del Hospital Juan Ramón Jiménez y del Hospital de Riotinto / matronas encargadas de las pruebas de cribado de metabolopatías del Sistema Público de Salud.
Comparador	Estudio genético mediante <i>Next-generation sequencing</i> de los principales genes implicados en la Hipercolesterolemia Familiar.
Resultados	- Resultados de colesterol total (mg/dL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad directo (mg/dL), estudio genético (casos seleccionados). - Porcentaje de recién nacidos a los que se les realiza la prueba de cribado respecto al total de recién nacidos. - Porcentaje de sospecha Hipercolesterolemia Familiar por resultados de colesterol por encima del percentil 95. - Porcentaje de diagnósticos nuevos de HF (Hipercolesterolemia Familiar + familiares).

Anexo 6. Estudios excluidos en la revisión de éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Medidas de resultado	
1.	Hitzeroth, HW. Familial hypercholesterolemia in South Africa: to screen or not to screen? A national perspective. Screening. 1996;4:233-245.
2.	Lin TK, Dispenza TC. Cholesterol Screening in Children: Is a Universal Approach Working? Curr Atheroscler Rep. 2023;25(9):579-590.
Contexto	
3.	Mao X. Chinese geneticists' views of ethical issues in genetic testing and screening: evidence for eugenics in China. Am J Hum Genet. 1998;63(3):688-695.

Anexo 7. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios en la revisión de éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

	Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos con el instrumento CASPe			
PREGUNTAS	Dickson 2023	Mackie 2015	Tobik 2023	Tsai 2024
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Sí, muestra de conveniencia	Sí, muestra de conveniencia	Sí, muestra de conveniencia	Sí, muestra de conveniencia
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)?	No	No	No	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí

Anexo 8. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional (Hipercolesterolemia Familiar)

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional en el SNS			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	1. ¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud?	Sí, la HF es un problema de salud importante. Es una de las enfermedades genéticas más frecuentes. En España, su forma heterocigota afecta a 1 de cada 192 individuos. Se trata de una condición hereditaria caracterizada por niveles elevados de colesterol LDL, lo que predispone a la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares prematuras. La subestimación diagnóstica y la falta de tratamiento adecuado contribuyen a un alto riesgo de eventos cardiovasculares graves desde edades tempranas.	√
	2. a) ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?	Sí, la HF tiene criterios diagnósticos bien definidos. Su diagnóstico se basa en la combinación de niveles persistentemente elevados de colesterol LDL en sangre, un historial familiar de colesterol elevado o enfermedad cardiovascular prematura, y pruebas genéticas para identificar mutaciones en genes clave, como LDLR, APOB o PCSK9.	√
	2. b) ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	Sí, la historia natural de la HF está bien establecida. Sin intervención, las personas afectadas presentan un alto riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedades cardíacas desde la niñez o juventud, dependiendo de si tienen la forma heterocigota o homocigota.	√
	3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como que el programa	Sí, en la mayoría de los casos de HF, hay un periodo de latencia largo (desde el nacimiento hasta la aparición de las primeras complicaciones cardiovasculares, generalmente en la edad adulta joven para la forma heterocigota). Esto permite que el cribado neonatal identifique a los	√

	de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?	individuos a tiempo para aplicar tratamientos preventivos y reducir el riesgo cardiovascular a lo largo de su vida.	
	4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	Actualmente no hay implementadas medidas de prevención primaria de la enfermedad sin antecedentes familiares. Las pruebas prenatales para la HF son factibles, y el asesoramiento genético está instaurado como parte de la atención en esta enfermedad.	No evaluable
Prueba de cribado	5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	Sí, el cribado inicial puede realizarse mediante un análisis de sangre para medir los niveles de colesterol en los recién nacidos. Este procedimiento es simple, seguro y se puede integrar en las pruebas rutinarias que ya se realizan a los neonatos como parte del Programa de cribado neonatal desarrollado en España.	√
	6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	No cumplimiento en el momento actual. Aunque evidencia indirecta derivada de un estudio reciente realizado en población adulta ha mostrado que el análisis de colesterol en muestras de sangre seca, a través de instrumentación ya disponible en los laboratorios de cribado neonatal, es una técnica altamente precisa y reproducible, se necesita más investigación que aborde la precisión diagnóstica del cribado poblacional de la HF en neonatos.	x
	7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios pilotos)?	Sí, existen pocos estudios, pero son muy claros en mostrar una alta aceptabilidad del cribado neonatal en las familias con HF. No analizan la aceptabilidad entre la población general (ni entre el personal sanitario). Sin embargo, este cribado no requiere una prueba adicional a las ya existentes que son bien aceptadas por la población general.	√
	8. ¿Son los criterios para seleccionar las	La prueba de confirmación diagnóstica incluye la identificación de mutaciones en los genes LDLR, APOB y PCSK9 que están bien identificadas y son responsables de la mayoría de los casos de HF.	No evaluable

	mutaciones a cribar explícitos?		
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?	Parcialmente. Existe un consenso científico sólido sobre el diagnóstico y tratamiento de la HF en niños y adultos. Las guías clínicas recomiendan iniciar tratamiento con cambios en el estilo de vida y, si es necesario, medicamentos para reducir los niveles de colesterol LDL y prevenir complicaciones. Sin embargo, la evidencia en neonatos positivos es escasa.	≈
	10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	Sí, el tratamiento con estatinas en combinación o no con ezetimiba, junto con cambios en la dieta y el estilo de vida, ha demostrado reducir significativamente los niveles de colesterol LDL y disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en personas con HF, mejorando así el pronóstico de la enfermedad. Otros tratamientos basados en la administración de iPSCK9 o la LDL-aféresis también son opciones efectivas para mejorar el pronóstico de la enfermedad.	√
	11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	Actualmente, las personas diagnosticadas con HF reciben tratamiento a través de la prescripción de una dieta cardiosaludable y medicación (estatinas, ezetimiba, iPSCK9) y/o tratamientos de aféresis de lipoproteínas. Además, se realiza un seguimiento regular para controlar los niveles de colesterol y evaluar el riesgo cardiovascular. En el caso de los neonatos, el tratamiento farmacológico no se inicia inmediatamente y requiere ser adaptado a la edad del paciente. Los casos de HF identificados a través del cribado neonatal se derivarían a Unidades Clínicas de referencia, como con otras enfermedades de cribado en prueba del talón.	√
Programa de cribado	12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a	No cumplimiento por el momento. Actualmente, no existe en la literatura científica una evaluación sobre la seguridad y efectividad clínica del cribado de HF en neonatos mediante métodos estocásticos. La evidencia disponible sobre la prueba es de naturaleza indirecta, dado que los	x

	reducción de la mortalidad o la morbilidad?	estudios realizados hasta la fecha se han centrado principalmente en población adulta, evaluando la precisión diagnóstica de la HF. Sin embargo, algunos datos preliminares sugieren que el tratamiento precoz podría ser eficaz para reducir la mortalidad y morbilidad en personas diagnosticadas. Por tanto, la identificación temprana mediante el cribado permitiría iniciar intervenciones antes de que los niveles elevados de colesterol provoquen daño a largo plazo.	
	13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	Parcialmente. Aunque hay evidencia de que la detección temprana y el tratamiento de la HF pueden prevenir complicaciones graves, como enfermedades cardíacas o muerte prematura, sin riesgos significativos asociados al cribado en sí, no existe evidencia directa sobre los beneficios del cribado neonatal.	≈
	14. ¿Cuál es la población diana definida?	La población diana son todos los recién nacidos vivos.	√
	15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	Parcialmente. No existe en la literatura científica ninguna evaluación económica sobre el cribado neonatal de la HF. En este informe de ETS se realizó una evaluación económica completa <i>de novo</i> , que concluye que el cribado neonatal de la HF podría ser una alternativa coste-efectiva, tanto desde la perspectiva del SNS (RCEI = 16 040.4 €/AVAC) como desde la social (RCEI = 15 434.3 €/AVAC), frente a la situación actual, esto es, sin cribado, donde el diagnóstico de la HF se realiza de manera oportunista. Aunque implantar el cribado conllevaría mayores costes para el SNS también generaría beneficios en términos de salud (reducción del número de ECV y muertes prematuras derivadas de la HF, así como un retraso en la edad de ocurrencia de estos, y ganancia, aunque ligera, de AVAC), que compensarían los costes generados. Estos resultados de coste-efectividad no incluyen los costes y beneficios en salud del cribado en cascada inversa que lleva asociado el cribado neonatal de la HF. No obstante, se estimó que este último generaría un coste de 374.77 € por familiar cribado (solo se incluyen aquí los costes de diagnóstico). Por otra parte, el análisis del impacto presupuestario de la implementación del programa pone de manifiesto que el sistema sanitario tendría que hacer	≈

		frente a unos 12.99 millones de euros adicionales en los cinco primeros años del cribado, asumiendo una tasa de cobertura y de participación del 100%. Adicionalmente, el cribado en cascada inversa de dos familiares (progenitores) por neonato positivo en HF tendría un impacto de 3.4 millones de euros en el presupuesto del SNS, asumiendo que el 86.5% de los familiares se cribará. Por tanto, el SNS tendría que destinar en torno a los 16.4 millones de euros al cribado de HF en un horizonte temporal de 5 años. Estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que están sujetos a una serie de limitaciones, que se derivan principalmente de la escasa disponibilidad de evidencia sobre la enfermedad, que ha determinado el establecimiento de diversos supuestos. En primer lugar, solo se identificó un estudio que proporcionara valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de determinación del colesterol total en neonatos. Esta escasez de información adquiere mayor importancia cuando se observa que los resultados de coste-efectividad son sensibles a pequeñas modificaciones en el valor de especificidad, que pueden hacer que el cribado pase de ser coste-efectivo a no serlo. En segundo lugar, no se disponen de datos reales sobre el riesgo de ECV de pacientes con HF sin tratamiento preventivo, por falta de diagnóstico, y sobre el riesgo de muerte en los años posteriores a un ECV. Por último, no se realizó un análisis por subgrupos en función del sexo. Este análisis estratificado podría dar lugar a diferencias en los resultados de coste-efectividad para cada grupo. Por todo ello, aunque los supuestos han sido revisados y aceptados por expertos clínicos, como ya se comentó, los resultados del caso base deben interpretarse con cautela, especialmente dada la no disponibilidad de datos reales de sensibilidad y especificidad de la prueba principal del cribado.	
--	--	---	--

	16. El programa completo, ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	La inclusión de este cribado podría ser aceptado por los familiares dado que no requiere pruebas adicionales a las ya existentes que son bien aceptadas desde el punto de vista sanitario, social y ético.	≈
	17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	Sí, los resultados principales incluyen la identificación de recién nacidos con HF, la reducción en los niveles de colesterol LDL en estos individuos y la disminución en la tasa de enfermedades cardiovasculares prematuras. Asimismo, el Sistema de Información de Cribado Neonatal permitiría evaluar a nivel de proceso y resultados de las diferentes fases del programa en cada una de las enfermedades congénitas en prueba de talón que se incorporasen.	√
	18. ¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Sí, es factible, pero depende de la infraestructura existente para realizar cribado genético y bioquímico, y el seguimiento clínico necesario.	√

Fuente: elaboración propia

√: cumple el criterio; x: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente;

Abreviaturas AVAC: años de vida ajustados por calidad; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECV: eventos cardiovasculares; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; FP: falso positivo; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL: *low-density lipoprotein*; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Anexo 9. Revisiones del informe

Revisores externos

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
Ana M Wägner	Existe una incongruencia sobre la prevalencia descrita en este apartado y la descrita en el resumen ejecutivo	Gracias por el comentario. Se ha corregido en la versión final del presente informe.
Ana M Wägner	El riesgo cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia familiar homocigota es muy superior a la heterocigota. La referencia de Masana et al probablemente representa únicamente a la forma heterocigota. Ver Sánchez et al doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001545	Efectivamente, la incidencia de eventos cardiovasculares en personas con HF homocigota con tratamiento puede ser mayor a la utilizada en el modelo, según la referencia proporcionada (Sánchez-Hernández et al, 2016). Sin embargo, el estudio no proporciona datos por edad tal y como se necesitan para el modelo económico desarrollado en el presente informe por lo que se ha decidido mantener los valores actuales bajo el supuesto establecido (y descrito en el informe) de que “una vez diagnosticada la HF y, por consiguiente, tratada, el riesgo de ECV se reduce en ambos tipos de HF y converge al mismo valor”. No obstante, hemos analizado el efecto de aumentar dicha incidencia sobre las conclusiones del modelo obteniendo que la RCEI se mantiene por debajo del umbral de coste-efectividad utilizado, lo que supondría que la tecnología podría seguir considerándose coste-efectiva. Esto se ha añadido a la discusión del informe
Ana M Wägner	Los estudios genéticos no sólo se clasifican en positivos o negativos. Habría que definir qué se hace con los resultados “variantes de significado incierto”, cada vez más frecuentes con la metodología de cribado genético actual NGS. Existen	Coincidimos en la importancia de considerar las variantes de significado incierto, cada vez más frecuentes con el uso de NGS. En nuestro modelo no se

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
	datos de cribado poblacional pediátrico en Eslovenia que pueden ser de utilidad: DOI: 10.1016/j.gim.2022.06.010	incluyeron porque los estudios revisados no especifican protocolos de actuación ante estos resultados. En el cribado poblacional pediátrico en Eslovenia (DOI: 10.1016/j.gim.2022.06.010), los autores informan la presencia de variantes de significado incierto en una proporción no despreciable de los niños/as analizados/as y los describen como una categoría diferenciada en sus análisis genotipo-fenotipo. No obstante, el artículo no detalla qué manejo clínico se realiza en estos casos (seguimiento, reevaluación o comunicación específica a las familias). En un escenario real, las variantes de significado incierto darían lugar a una rama específica de seguimiento clínico y genético (visitas, reevaluaciones, etc.). Dado que los beneficios en salud son inciertos y dependen de una posible futura reclasificación de la variante, se optó por no incorporarlos explícitamente en esta versión del modelo económico.
Ana M Wägner	¿El estudio genético en familiares se consideró al mismo coste que en los neonatos? Es muy inferior, ya que se estudia la mutación identificada en el neonato, no se hace un cribado genético general	Gracias por la observación. En el modelo económico, se aplicó el mismo coste unitario (412,5 €) para la prueba genética tanto en neonatos como en familiares ante la falta de datos homogéneos y públicamente disponibles sobre los costes reales diferenciados en el contexto del SNS. Esta decisión busca evitar introducir incertidumbre adicional y garantizar la transparencia del modelo. Cabe destacar que, incluso utilizando este coste elevado, los resultados muestran que el cribado neonatal de HF puede ser coste-efectivo. Por tanto, el uso de un coste inferior en familiares reforzaría aún más la favorabilidad del cribado desde el punto de vista del coste-efectividad.

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
Ana M Wagner	Sustituir Torvastatina por Atorvastatina	Gracias por el comentario. Se ha corregido en la versi3n final del presente informe.
Ana M Wagner	No quedan claras las unidades de los resultados. Son casos por año que se aplique el cribado, de toda la poblaci3n española?	Efectivamente, los resultados corresponden a casos estimados por año de implementaci3n del cribado neonatal en una cohorte hipot3tica de nacimientos anuales en España, tal como se describe en la metodología del modelo econ3mico (Secci3n III). Es decir, las unidades reflejan el número de casos prevenidos, detectados o tratados anticipadamente en un año tipo, considerando la poblaci3n neonatal española nacida en ese año. Esta aproximaci3n es habitual en evaluaciones de cribado poblacional y permite estimar el impacto anual esperado del programa. Se ha aclarado en la secci3n de metodología del informe.
Ana M Wagner	En Gran Canaria existe una mutaci3n fundadora que explica más del 60% de casos de HF con diagn3stico gen3tico en la isla (Sanchez et al 2019; doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.099), lo que probablemente tendría un impacto sobre el coste, ya que en el primer paso del diagn3stico gen3tico se hace la determinaci3n de la mutaci3n prevalente (coste 5?, puedo confirmarlo si considerar recalcular). S3lo en caso de que sea negativa, se recurre a m3todos de genotipado más complejos y costosos.	Gracias por el comentario. Efectivamente, en contextos específicos como Gran Canaria, la existencia de una mutaci3n fundadora puede permitir estrategias diagn3sticas escalonadas, comenzando por una prueba dirigida de bajo coste. Esto podría reducir significativamente el coste medio del diagn3stico gen3tico en ese entorno. Sin embargo, en el informe se ha optado por utilizar un coste único y conservador basado en el análisis completo, para mantener la comparabilidad entre escenarios y garantizar la aplicabilidad nacional del modelo. Actualmente, no se dispone de informaci3n detallada y homog3nea sobre los algoritmos diagn3sticos y costes específicos por regi3n, lo que limita la posibilidad de ajustar los valores por territorios.

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
		Cabe destacar que, incluso utilizando este coste elevado, los resultados muestran que el cribado neonatal podría ser coste-efectivo. Por tanto, la existencia de estrategias más eficientes en contextos locales reforzaría aún más la favorabilidad del cribado desde el punto de vista del coste-efectividad.

Industria

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
DIAGNOSTICA LONGWOOD	Con respecto al coste predicho de la prueba genético (412,5€), existen estrategias viables para reducir significativamente estos costes, asegurando al mismo tiempo la calidad y precisión del diagnóstico: 1. Concentración de la prueba genética en centros de referencia regionales: La centralización de las pruebas genéticas en centros de referencia regionales permitiría reducir el coste unitario de las pruebas. Al concentrar los recursos en un número limitado de centros especializados, se optimizan los procesos logísticos y el uso de personal altamente cualificado, lo que no solo reduce los costes operativos, sino que también mejora la calidad del servicio. Además, esta estrategia permitiría un manejo más eficiente de las muestras, reduciendo los gastos asociados al transporte y almacenamiento, lo cual contribuiría a un abastecimiento más racional de los recursos. 2. Uso de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) con alto rendimiento: La adopción de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) con alto throughput puede jugar un papel crucial en la reducción	Agradecemos los comentarios sobre las estrategias para la reducción de costes de la prueba genética en el cribado neonatal de HF. En relación con el coste de la prueba genética utilizado en el análisis económico del informe (412,5 €), queremos aclarar que dicho valor se basa en estimaciones actualizadas de costes unitarios reales en el contexto español (ver Tabla 10 del informe). Este coste refleja la situación actual en el SNS y se ha utilizado como referencia para el caso base del modelo económico,

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	de costes. Estas plataformas permiten procesar múltiples muestras de manera simultánea, lo que optimiza el tiempo de secuenciación y reduce considerablemente el coste por muestra. A su vez, la tecnología NGS ofrece la capacidad de identificar simultáneamente múltiples variantes genéticas asociadas con la HF, como las que afectan a los genes LDLR, APOB y PCSK9, lo que elimina la necesidad de realizar varias pruebas individuales. Este enfoque integrador no solo mejora la eficiencia, sino que también reduce el coste total de la prueba genética. 3. Implementación de un cribado masivo en neonatos: La implementación de un cribado masivo en la población neonatal, combinada con la centralización de pruebas y el uso de tecnologías NGS, contribuiría a optimizar la inversión en salud pública. Aunque la implementación inicial podría requerir una inversión considerable, los beneficios a largo plazo derivados de la detección temprana y el tratamiento oportuno de la HF justificarían los gastos. La detección precoz en neonatos permitiría prevenir complicaciones cardiovasculares graves, lo que reduciría los costes asociados al tratamiento a largo plazo de estas enfermedades, haciendo el programa más sostenible desde una perspectiva económica. En conclusión, la centralización de las pruebas genéticas en centros de referencia regionales y el uso de tecnologías de NGS de alto rendimiento permitirían reducir de manera significativa el coste del cribado neonatal de la HF. Este enfoque no solo haría más viable económicamente el programa, sino que también contribuiría a la optimización de los recursos del sistema de salud, asegurando al mismo tiempo una detección precisa y eficiente de la enfermedad. Este modelo podría, por lo tanto, hacer que la incorporación de este cribado en el sistema público de salud sea una estrategia coste-efectiva a largo plazo.	siguiendo el principio de transparencia y reproducibilidad. Asimismo, el análisis de sensibilidad incluido en el informe ya contempla la variabilidad de costes como uno de los parámetros clave, permitiendo explorar el impacto que una posible reducción de este precio tendría sobre la ratio coste-efectividad incremental (RCEI). Por todo ello, consideramos que el informe ya integra adecuadamente el contexto tecnológico actual y futuro, y que no es necesario realizar modificaciones adicionales en esta sección.
DIAGNOSTICA LONGWOOD	A pesar de que el informe presenta un análisis exhaustivo desde las perspectivas económica, ética y organizativa, se observa una ausencia de evidencia empírica directa sobre la efectividad clínica, la seguridad y el rendimiento diagnóstico del cribado	Gracias por el comentario. Una de las principales conclusiones del informe es la ausencia de estudios

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	neonatal propuesto para la hipercolesterolemia familiar (HF). Este hecho constituye una limitación relevante, ya que, si bien se plantea un sistema de cribado basado en dos etapas (medición de colesterol LDL en sangre seca seguida de confirmación genética), no se presentan datos empíricos que validen el rendimiento real de este sistema en la población neonatal. En este contexto, sería recomendable que los autores: 1. Exploraran estudios de validación diagnóstica, aunque estos provengan de contextos internacionales o de modelos ligeramente distintos, que puedan proporcionar evidencias indirectas sobre la efectividad y fiabilidad del cribado neonatal de HF utilizando los biomarcadores propuestos. 2. Consideraran la realización de un estudio piloto o de viabilidad, que permita obtener datos preliminares y reales sobre la implementación del cribado en neonatos dentro del contexto español. Este tipo de estudio proporcionaría una base más sólida para evaluar tanto el rendimiento diagnóstico como la viabilidad operativa del programa propuesto. 3. Ampliaran el análisis de incertidumbre estructural en los modelos económicos empleados, especialmente aquellos derivados de la falta de datos clínicos directos. A pesar de los análisis de sensibilidad probabilística realizados, el estudio parte de una serie de suposiciones no validadas empíricamente, lo que limita la robustez de las conclusiones y su aplicabilidad en la toma de decisiones sobre la implementación del cribado neonatal en el Sistema Nacional de Salud. El fortalecimiento de estos aspectos empíricos permitirá una evaluación más exhaustiva de la efectividad real del cribado neonatal de HF, incrementando la confianza en la validez de los modelos de coste-efectividad y en la viabilidad de la propuesta dentro del sistema de salud.	que cumplan criterios metodológicos robustos sobre estos aspectos, lo cual se reconoce como una limitación clave. En relación con las sugerencias: 1. Se han explorado estudios internacionales, pero muchos presentan limitaciones metodológicas o poblaciones distintas, por lo que no fueron incluidos en la revisión sistemática. Se ha priorizado mantener el rigor metodológico en la selección de evidencia. 2. Coincidimos plenamente en la necesidad de realizar estudios piloto o de viabilidad en el contexto español, y de hecho, se incluye esta recomendación expresamente en el apartado de recomendaciones para investigación futura. 3. Respecto al análisis económico, se ha realizado análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, y se advierte de forma clara que la alta

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
		incertidumbre, especialmente por la falta de datos clínicos directos, limita la robustez de los resultados. En resumen, el informe reconoce y comunica explícitamente estas limitaciones, y propone avanzar en la investigación empírica antes de adoptar decisiones definitivas de implementación.
DIAGNOSTICA LONGWOOD	Si bien el informe proporciona un análisis detallado sobre la efectividad y coste-efectividad del cribado neonatal para la hipercolesterolemia familiar (HF), se sugiere incorporar un enfoque sobre la equidad en el acceso a este programa. Es fundamental garantizar que todos los neonatos, independientemente de su ubicación geográfica o situación socioeconómica, tengan acceso a la detección temprana de la HF. Se recomienda considerar los siguientes puntos: 1. Accesibilidad geográfica: Realizar un análisis sobre cómo la distribución de los centros de referencia podría afectar la implementación uniforme del cribado, especialmente en áreas rurales o con menos recursos. 2. Barreras socioeconómicas: Evaluar las barreras económicas que podrían limitar la participación de familias en el cribado, especialmente en lo que respecta al cribado en cascada para familiares, asegurando que no suponga una carga económica adicional. 3. Estrategias regionalizadas: Desarrollar una estrategia de implementación adaptada a las características locales, teniendo en cuenta la infraestructura sanitaria, la disponibilidad de personal capacitado y la prevalencia de la HF en cada región. Estas sugerencias fortalecerían la evaluación del programa de cribado neonatal, asegurando que sea accesible y justo para todas las poblaciones, alineándose con los principios de equidad en salud.	El informe ya identifica estos aspectos como consideraciones clave en la dimensión organizativa y ética (Secciones IV y V.3), y se destaca que la implementación requeriría una planificación cuidadosa para evitar desigualdades en el acceso. No obstante, a raíz del comentario, hemos añadido un párrafo al respecto en el apartado de Discusión del presente informe reconociendo la relevancia del enfoque sobre equidad.

