

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 2 de diciembre de 2020
 Aceptado: 15 de diciembre de 2020
 Publicado: 26 de enero de 2020

MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Cristina Valcárcel Nazco (1,2,3,4), Lidia García Pérez (1,2,3,4), Renata Linertová (1,2,3,4), Iván Castilla (2,5), Laura Vallejo Torres (2,6), Juan Manuel Ramos Goñi (1,2), Vicenta Labrador Cañadas (7), María Luz Couce (8), Mercedes Espada Sáenz-Torres (9), Elena Dulin Iñiguez (10), Manuel Posada (11), Iñaki Imaz Iglesia (2,3,12) y Pedro Serrano Aguilar (2,3,4)

- (1) Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Islas Canarias. España.
- (2) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Madrid. España.
- (3) Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Madrid. España.
- (4) Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Santa Cruz de Tenerife. España.
- (5) Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.
- (6) Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España.
- (7) Unidad de Programas de Cribado. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.
- (8) Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. CIBERER. España.
- (9) Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de Euskadi. País Vasco. España.
- (10) Experta en cribado neonatal. Asesora de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.
- (11) Instituto de Investigación en Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.
- (12) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Los programas de cribado neonatal son una herramienta fundamental para la prevención secundaria o detección presintomática de determinadas afecciones. La implantación de un programa de cribado neonatal requiere necesariamente de una evaluación de su efectividad, seguridad, coste-efectividad, factibilidad e impacto presupuestario. La evaluación económica 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 sanitarias como el cribado poblacional. Esta financiación debe justificarse en base a pruebas robustas de efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad. Una de las limitaciones más importantes a la hora de evaluar el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de trastornos hereditarios o de errores congénitos del metabolismo es la escasez de evidencia científica que limita la solidez y robustez del análisis de evaluación económica. Dada la baja disponibilidad de datos, el uso de la opinión de expertos como fuente de datos es inevitable para completar la información necesaria. Sin embargo, dos problemas principales dificultan la síntesis de datos obtenidos de varias fuentes: sesgos y heterogeneidad. Por otro lado, la medición de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en poblaciones pediátricas plantea serios desafíos metodológicos en un análisis de evaluación económica. En España, aunque existe cierta heterogeneidad en la oferta de programas de cribado neonatal entre CC.AA., se están estableciendo directrices basadas en la mejor evidencia científica disponible para conseguir la homogeneización de políticas y programas de cribado neonatal a nivel nacional.

Palabras clave: Cribado neonatal, Economía de la salud, Errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

Cost-effectiveness methods of newborn screening assessment

Newborn screening programs are a fundamental tool for secondary prevention or pre-symptomatic detection of certain conditions. The implementation of a newborn screening program requires an evaluation of effectiveness, safety, cost-effectiveness, feasibility and budget impact. Economic evaluation aims to contribute to the sustainability and solvency of health systems, especially when it comes to informing about financing health interventions with public funds. This funding must be justified on the basis of robust evidence of effectiveness, safety, cost-effectiveness, and acceptability. One of the most important limitations when evaluating the cost-effectiveness of a newborn screening program for hereditary disorders or congenital errors of metabolism is the scarcity of scientific evidence that limits the robustness of the economic analysis. Given the low availability of data, the use of expert opinion as a data source is unavoidable to complete the information. However, two main problems make it difficult to synthesize data obtained from various sources: biases and heterogeneity. Moreover, the measurement of quality-adjusted life years (QALYs) in pediatric populations poses serious methodological challenges. In Spain, although there is some heterogeneity in the supply of newborn screening programs between regions, guidelines are being established based on the best available scientific evidence to achieve the homogenization of newborn screening policies and programs at national level.

Key words: Neonatal screening, Health economics, Metabolism inborn errors.

Correspondencia:
 Cristina Valcárcel Nazco
 Servicio de Evaluación y Planificación
 Servicio Canario de la Salud
 CS San Isidro-El Chorrillo
 Camino Candelaria, 44
 38109 El Rosario, Santa Cruz de Tenerife, España
 cristina.valcarcelnazco@sescs.es

Cita sugerida: Valcárcel Nazco C, García Pérez L, Linertová R, Castilla I, Vallejo Torres L, Ramos Goñi JM, Labrador Cañadas V, Couce ML, Espada Sáenz-Torres M, Dulin Iñiguez E, Posada M, Imaz Iglesia I, Serrano Aguilar P. Métodos para la evaluación económica de programas de cribado neonatal. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101009.

INTRODUCCIÓN

Cribado neonatal: breve historia y descripción.

Los programas de cribado neonatal (CN) son una herramienta fundamental para la prevención secundaria o detección presintomática de determinadas afecciones. El CN de trastornos hereditarios mostró por primera vez su potencial cuando se reveló la efectividad del control dietético de la fenilcetonuria en 1954⁽¹⁾; tras comprobarse que se obtenían mejores resultados del tratamiento cuando éste se iniciaba precozmente.

La introducción de la prueba de Guthrie⁽²⁾ marcó el desarrollo de los programas modernos de CN que, más tarde, pudieron incorporar trastornos adicionales, como el hipotiroidismo congénito. La prueba de Guthrie original (que sigue siendo el método más popular para tomar muestras en los programas de CN) es un método de bajo coste que utiliza tarjetas de papel de filtro para recoger sangre tras un pinchazo en el talón del neonato. Las tarjetas se secan y se llevan al laboratorio de referencia, donde se utiliza la sangre seca para el análisis.

Se pueden utilizar varias técnicas de laboratorio para detectar resultados anormales en muestras de sangre seca. Entre ellos, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS por sus siglas en inglés) ha mejorado la sensibilidad y especificidad de la detección de perfiles metabólicos utilizando un único procedimiento a partir de una misma muestra de sangre de pequeño volumen⁽³⁾. Gracias a esta técnica, el CN de enfermedades raras recibió un gran impulso en la década del 2000 con el empleo de la MS/MS para determinar acilcarnitinas y aminoácidos en una toma de muestra de sangre impregnada en papel⁽³⁾.

La incorporación de la MS/MS para el cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo

(ECM) ha abierto la puerta a la ampliación de los programas de cribado neonatal de estas patologías permitiendo incorporar un número muy alto de enfermedades⁽⁴⁾ de forma potencialmente eficiente^(5,6).

¿Es el cribado neonatal una intervención coste-efectiva? El diseño de un programa de cribado debe tener en cuenta la adecuada planificación de cada una de las etapas, desde la identificación de la población en situación de riesgo hasta el diagnóstico y posterior tratamiento y monitorización de la enfermedad. La implantación de un programa de cribado en población general requiere necesariamente de la evaluación de su efectividad, seguridad, factibilidad y coste-efectividad. Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población a la que se dirige sea superior a los daños que pudiera ocasionar, ya que hay que tener en cuenta que sólo una pequeña proporción de personas incluidas en un programa de cribado de población general obtendrá un beneficio, mientras que otras podrían sufrir las consecuencias provocadas por la propia prueba de cribado (caso de ser invasiva), o de un diagnóstico equivocado⁽⁷⁾. De ahí que en los programas de cribado deba existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que los posibles daños⁽⁸⁾.

Wilson y Jungner propusieron los principales criterios que deberían utilizarse para evaluar los programas de cribado⁽⁹⁾. Estos criterios incluyen no solo la evaluación de la efectividad de la prueba de detección y los tratamientos posteriores, sino la necesidad de que el coste del programa de cribado esté económicamente equilibrado en relación al gasto total del sistema de salud. Una revisión posterior puso de relieve la dificultad de su uso como criterios objetivos en los procesos de toma de decisiones en general, y en la evaluación del cribado de trastornos hereditarios en particular⁽¹⁰⁾.

A pesar del amplio consenso internacional sobre la eficiencia, en términos de coste y de efectividad, del CN de la fenilcetonuria⁽¹¹⁾, este consenso se desvanece a medida que se propone la inclusión de nuevos trastornos en un programa de CN⁽¹²⁾.

Los programas de CN pueden parecer relativamente económicos, incluso cuando se incluyen los costes de pruebas diagnósticas de confirmación, tanto para los verdaderos positivos como para los falsos positivos, y los costes de seguimiento y tratamiento de los pacientes afectados. Sin embargo, la alta heterogeneidad de los trastornos potencialmente detectados por el cribado, y la falta de evidencia científica sólida y a largo plazo sobre la historia natural de este tipo de trastornos y la efectividad de los tratamientos disponibles, plantean una serie de dificultades metodológicas que limitan la aplicabilidad de los métodos clásicos de evaluación económica estándar⁽¹³⁾.

MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Visión general de la evaluación económica de tecnologías sanitarias. La evaluación económica 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 sanitarias. Esta financiación debe justificarse en base a pruebas robustas de efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad⁽¹⁴⁾. 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 evaluación económica para informar de forma válida, transparente, reproducible y comunicable, sobre la asignación de recursos sanitarios⁽¹⁵⁾.

Para incorporar estos principios en las decisiones de financiación, la evaluación económica proporciona un marco para comparar alternativas de atención sanitaria que compiten (por ejemplo, cribado frente a detección clínica) en términos tanto de sus resultados en salud como de sus costes. Estrictamente hablando, una evaluación económica consiste en “*el análisis comparativo de las acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias*”⁽¹⁶⁾.

Cuando se compara una nueva intervención sanitaria con una opción alternativa preexistente, a la que podría sustituir, el coste de la nueva intervención puede ser mayor o menor que la alternativa y sus resultados en salud, mejores o peores; las combinaciones de estas diferencias se muestran en la **figura 1**. Si la nueva intervención tiene menor coste y mejores resultados en salud que la alternativa, entonces la recomendación será adoptar la nueva intervención que es considerada como una alternativa dominante. Si la nueva intervención incurre en costes más altos y peores resultados que la alternativa (cuadrante superior izquierdo de la **figura 1**), entonces la recomendación será que se rechace la nueva intervención, ya que ésta se encuentra dominada por la alternativa. En el escenario más común, donde una nueva intervención es más efectiva que la alternativa, pero a un coste más alto (cuadrante superior derecho de la **figura 1**), entonces la decisión requiere de una valoración donde se consideren las compensaciones derivadas de los costes adicionales y los mejores resultados de salud obtenidos con la nueva intervención. De manera similar, existe una compensación cuando los costes de una nueva intervención son más bajos a expensas de un peor resultado en salud (cuadrante inferior izquierdo de la **figura 1**).

Estas compensaciones se cuantifican y resumen mediante la razón o la ratio coste-

Figura 1
Costes y resultados en salud en la comparación de intervenciones.

		RESULTADOS	
		PEORES	MEJORES
COSTES	MAYORES	Rechazar nueva intervención	Valoración
	MENORES	Valoración	Adoptar nueva intervención

efectividad incremental (RCEI), definida como el coste incremental dividido por la efectividad incremental de dos alternativas en comparación (ecuación 1).

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

Ecuación 1. Razón coste-efectividad incremental

Donde C representa el coste, E la efectividad, y A y B son las dos alternativas en comparación. En el numerador se representa el coste incremental de una alternativa (A) frente a otra (B) y en el denominador la efectividad incremental obtenida al comparar estas dos alternativas.

La RCEI representa el coste adicional necesario para lograr una unidad adicional de efectividad. Sin embargo, esta información no basta para emitir recomendaciones sobre si una tecnología debe o no ser financiada. Para ello se precisa comparar este coste incremental de la tecnología con un valor umbral de rentabilidad que

dictamine si la incorporación de dicha tecnología es considerada coste-efectiva. Si la RCEI de la tecnología evaluada se encuentra por debajo del umbral de rentabilidad, entonces la intervención se considerará rentable. En España, este valor ha sido estimado recientemente por Vallejo et al⁽¹⁷⁾ entre 20.000 y 25.000€ por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Tipos de evaluación económica. La evaluación económica puede clasificarse según la unidad de medida de los beneficios en salud que se evalúan⁽¹⁶⁾. La **tabla 1** proporciona una descripción general de los diferentes tipos de análisis según la medida de resultado. En cada tipo de evaluación, los costes se miden en términos monetarios y los beneficios o resultados en salud se pueden medir utilizando diferentes enfoques que definen los siguientes tipos de estudios:

i) **Análisis de minimización de costes (AMC):** Una evaluación económica podría centrarse exclusivamente en medir las diferencias en costes cuando hay pruebas sólidas de equivalencia en términos de efectividad entre las intervenciones

Tabla 1
Tipos de evaluación económica

Tipo de estudio	Costes	Resultados
Análisis de minimización de costes	Unidades monetarias	Idénticos entre alternativas, evidencia de equivalencia
Análisis coste-efectividad	Unidades monetarias	Indicador clínico de morbilidad o mortalidad
Análisis coste-consecuencia	Unidades monetarias	Perfil de diferentes medidas
Análisis coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias
Análisis coste-utilidad	Unidades monetarias	Indicador compuesto de mortalidad y morbilidad (AVAC)

que se comparan. Un AMC requiere evidencia explícita de que las intervenciones logran el mismo resultado clínico.

ii) Análisis coste-efectividad (ACE): Este análisis mide la efectividad por medio de un indicador clínico como el descenso en las cifras de presión arterial o de colesterolemia o meses libres de síntomas. Un indicador particularmente relevante son los años de vida (AV) ganados, que se utilizan para cuantificar el impacto en la mortalidad de las alternativas que se comparan.

iii) Análisis coste-beneficio (ACB): Este tipo de análisis implica la cuantificación en términos monetarios de los beneficios para la salud de las intervenciones bajo evaluación.

iv) Análisis coste-consecuencia (ACC): Algunas evaluaciones no combinan la información sobre costes y efectividad en un solo

índice para derivar un valor de RCEI, sino que proporcionan un resumen basado en una matriz o perfil de diferentes medidas de salud. Este es particularmente el caso cuando hay información sobre una serie de resultados clínicos primarios y secundarios que no se combinan en un único índice de salud compuesto.

v) Análisis coste-utilidad (ACU): La medida de efectividad utilizada en este tipo de análisis son los AVAC. Los AVAC son un índice compuesto que combina información sobre los dos componentes principales de la salud de las personas: la esperanza de vida y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Esta medida genérica del estado de salud es aplicable a una amplia gama de condiciones y tratamientos de salud, lo que permite una comparación entre diferentes áreas de enfermedades y tipos de tratamientos. Esto hace que sea la medida de preferencia en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias.

LIMITACIONES METODOLÓGICAS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Al tratar de aplicar los métodos clásicos de evaluación económica al cribado neonatal, aparecen una serie de limitaciones que incluyen, entre otras, la escasez de disponibilidad de datos, la heterogeneidad y la elevada incertidumbre existente sobre los parámetros clave, entre otras cuestiones.

Escasez de evidencia científica. Una de las limitaciones más relevantes a la hora de evaluar el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de ECM es la escasez o, en muchas ocasiones, ausencia de evidencia científica en torno a este tipo de afecciones.

La baja disponibilidad de datos limita la solidez y robustez del análisis de evaluación económica. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se consideran el mejor diseño de investigación para establecer si una intervención es efectiva, ya que eliminan con mayor éxito el sesgo en comparación con otros diseños de investigación. Sin embargo, hay una ausencia de ECA de programas de CN debido a obvias consideraciones éticas y logísticas. En su lugar, la única fuente de datos disponible para evaluar la efectividad de los programas de CN son estudios observacionales sin comparación directa entre neonatos cribados y no cribados.

Además, debido a la baja incidencia de este tipo de enfermedades, normalmente solo se dispone de series de casos con un número muy limitado de pacientes con el que recopilar datos fiables de la historia natural de la enfermedad o del efecto de los tratamientos. Centrarse en publicaciones que informan de series de todos los casos consecutivos durante un período de tiempo podría incluir diferentes sesgos entre los que destacamos tres: sesgo de espectro, ya que los

individuos sin síntomas pueden escapar a la detección clínica; sesgo de supervivencia, dado que los individuos afectados pueden fallecer antes de un diagnóstico, y sesgo de derivación, ya que los individuos más gravemente afectados pueden estar sobrerrepresentados en series de casos publicadas basadas en derivaciones a centros médicos académicos. El uso de registros transnacionales bien estructurados en lugar de series de casos, parece la herramienta más prometedora para mejorar la disponibilidad de datos sobre estos trastornos.

Síntesis de datos de diferentes fuentes de información. Dada la baja disponibilidad de fuentes de datos válidas, en la mayoría de los casos, el uso de la opinión de expertos como fuente de información es inevitable para completar la información necesaria en un ejercicio de evaluación económica. Sin embargo, dos problemas principales dificultan la síntesis de datos obtenidos de varias fuentes: sesgos y heterogeneidad.

Es probable que los meta-análisis que simplemente agrupan datos de todas las fuentes no sean apropiados, ya que no reconocen los diferentes tipos de evidencia que se sintetizan. Se pueden utilizar varios métodos para superar este problema, incluidas las técnicas bayesianas que proporcionan formas de combinar la evidencia de una variedad de fuentes dispares. Además, el muy bajo número de casos incluidos en los estudios y registros disponibles a menudo significa que se necesitan algunas correcciones matemáticas para hacer frente a los hallazgos de “ningún evento”. Esto, a su vez, podría introducir algún sesgo, especialmente cuando se aplica a estudios pequeños⁽¹⁸⁾.

Incidencia frente a prevalencia. Otra consecuencia de la falta de fuentes de datos es la alta incertidumbre en torno a los parámetros clave de una evaluación económica de programas de CN, como es el número de casos afectados. Entre los métodos generalmente utilizados para

estimar este número, la “prevalencia al nacimiento”, generalmente se recomienda sobre la incidencia⁽¹⁹⁾.

La incidencia se puede definir como el número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Aunque podría considerarse como la forma lógica de expresar la ocurrencia de nuevos casos, es una medida compleja de determinar principalmente por la dificultad de establecer el periodo de tiempo para su cálculo. Estrictamente hablando, el riesgo de padecer una enfermedad congénita aparece en algún momento durante el período prenatal, que es una definición vaga. A este hecho hay que añadir, además, que no todos los embarazos terminarán en un nacimiento, por lo que será imposible llegar a una estimación precisa.

La prevalencia al nacimiento se puede definir como el número de casos de una enfermedad de nacimiento entre el número total de nacidos vivos. Esta proporción incluye en el numerador los casos identificados entre muertes fetales espontáneas y abortos inducidos.

Nuevamente, los sesgos de espectro, supervivencia y derivación son especialmente relevantes en la estimación de la prevalencia al nacimiento y favorecen a las regiones que implementan programas de CN sobre aquellas regiones donde los casos nuevos se identifican únicamente por los signos y síntomas clínicos⁽²⁰⁾. El sesgo de supervivencia es muy frecuente en trastornos como las deficiencias de ácidos grasos⁽²¹⁾, mientras que los sesgos de espectro y de derivación aparecen en trastornos de aparición tardía o leve⁽²²⁾.

Hallazgos no deseados. Los hallazgos no deseados de casos potencialmente asintomáticos u oligosintomáticos (ya sean portadores o formas leves de la entidad clínica) son posibles con los programas de CN, aunque los acuerdos

internacionales recomiendan el uso de metodologías de detección que los eviten⁽²³⁾. Desde una perspectiva puramente económica, estos hallazgos pueden aumentar los costes del cribado en comparación con la detección clínica, sin una mejora notable en el estado de salud de los pacientes. Se debe tener en cuenta el riesgo de sobremedicación y el impacto de los efectos secundarios de los tratamientos (posiblemente innecesarios). La detección de estos casos podría no mejorar el estado de salud de los afectados, pero podría utilizarse para la elección reproductiva de los padres. Los falsos positivos son un tipo diferente de hallazgos no deseados. Desde la perspectiva del pagador, el impacto de un falso positivo se puede capturar al incluir los costes relacionados con las pruebas de diagnóstico adicionales y con el seguimiento. Desde una perspectiva social, aparecen otros efectos que deberían incorporarse a un análisis de evaluación económica. Por ejemplo, algunos estudios han mostrado un incremento en el estrés de los padres⁽²⁴⁾ y otras consecuencias psicosociales⁽²⁵⁾ debido a un resultado falso positivo. Sin embargo, ni los costes adicionales que pueden derivarse de la posible sobreprotección de los niños ni el impacto en CVRS de los padres se incluyen normalmente en las evaluaciones económicas de programas de CN. Aunque los costes no plantearían ninguna complicación metodológica significativa, no existen pautas estándar sobre cómo incorporar los efectos de la CVRS de personas distintas de las directamente afectadas por la intervención, en este caso, los padres de neonatos cribados.

Los padres y hermanos de los niños afectados también pueden ser detectados como resultado de la realización de la prueba de cribado en el probando⁽²⁶⁾ pero, nuevamente, no se dispone de pautas metodológicas claras sobre cómo incorporar estos resultados en la evaluación económica.

Años de vida ajustados por calidad en población pediátrica. Los AVAC representan la

medida de efectividad preferida por excelencia en la evaluación económica de tecnologías sanitarias⁽²⁷⁾. Cuando solo se considera la esperanza de vida para evaluar la efectividad de los programas de CN (en términos de AV) frente a la detección clínica, existe el riesgo de que el efecto de una mayor supervivencia debido a la detección temprana del trastorno conduzca únicamente a un incremento de los costes de la alternativa de detección en el medio o largo plazo dependiendo de la gravedad de la persona. Este sobrecoste solo se supera cuando se acompaña de tratamientos eficaces que mejoren, además de la esperanza de vida, la calidad de vida de los niños y niñas afectados. Sin embargo, la medición de AVAC en poblaciones pediátricas y, en especial, en recién nacidos plantea serios desafíos metodológicos^(28,29). Para estimar los AVAC asociados a condiciones particulares, los investigadores deben obtener la descripción de dichos estados de salud del paciente, así como las preferencias relevantes para dichos estados de salud, lo que se vuelve muy complejo cuando se aplica a recién nacidos. En primer lugar, porque los neonatos carecen de las habilidades cognitivas necesarias para responder a herramientas diseñadas y validadas para adultos. Por otro lado, existen dimensiones de los cuestionarios de calidad de vida, como la autonomía, que pueden no discriminar entre una condición patológica y el desarrollo fisiológico neonatal⁽³⁰⁾. Emplear a un familiar próximo o cuidador como representante “sustituto” del paciente puede resolver la mayoría de estas dificultades, pero la validez de la información es controvertida en estas situaciones⁽³¹⁾. Se ha demostrado que los cuestionarios de calidad de vida infantiles específicos, como PedsQL⁽³²⁾, son eficaces para discriminar entre diferentes enfermedades y entre niños sanos y enfermos. Sin embargo, no han mostrado la misma eficacia para distinguir entre grados de gravedad o progresión de la enfermedad, como ocurre con la anemia drepanocítica⁽³³⁾.

SITUACIÓN EN ESPAÑA Y PAPEL DE LA RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN

Durante los últimos años, la oferta de programas de CN en España ha sido heterogénea entre las distintas comunidades autónomas (CC. AA.). Es posible que el carácter descentralizado de la planificación y gestión sanitaria, por un lado, y la ausencia, hasta hace pocos años, de consenso nacional sobre los criterios que deberían regir el diseño y ejecución de este tipo de programas, por otro, configuraran una oferta de programas de CN de ECM heterogénea, de la que no siempre se ha valorado su efectividad o eficiencia^(34,35,36).

En diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), aprobó el “*Documento Marco sobre cribado poblacional*”⁽³⁷⁾, en el que se establecían criterios que pudieran servir de guía a los sistemas de salud de las CC.AA. para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas.

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

Por otra parte, el CISNS en febrero de 2012, acordó la creación de un Grupo de trabajo con el objetivo de revisar la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) para identificar y priorizar las prestaciones que es preciso detallar, clarificar y/o concretar con el fin de lograr una mayor homogeneidad en su contenido, evitando diferencias entre los usuarios del SNS. Los cribados se contaban entre los temas priorizados, iniciándose el trabajo por el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. Como resultado de ese trabajo, el CISNS aprobó en julio de 2013 las enfermedades que formarían parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas incluido en la cartera común básica del SNS. Las enfermedades acordadas fueron: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), aciduria glutárica tipo I (GA-I) y la enfermedad de células falciformes.

También en 2012 se crea la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), que participa en el desarrollo de la cartera común de servicios del SNS mediante la evaluación de las nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos, con carácter preceptivo y previamente a su utilización en el SNS, contribuyendo al incremento de la calidad, equidad, eficiencia y cohesión en el mismo. Desde su creación, esta red y especialmente la Unidad de Asesoramiento científico-técnico de Galicia (Avalia-t) y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) ha jugado un papel esencial en los avances en el programa de cribado neonatal.

Para continuar aportando información científica válida y relevante que pueda guiar el desarrollo y favorecer el establecimiento de una base homogénea para las políticas de CN es

España, Avalia-t y SESCS como partes integrantes de RedETS elaboraron una serie de informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) con evidencia científica relevante sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad de los programas de CN de trastornos hereditarios.

El SESCS elaboró una serie de evaluaciones económicas para 16 trastornos diferentes con el objetivo de respaldar la toma de decisiones sobre políticas y programas de CN^(5,38,39,40,41,42,43,44,45,46). Todas las evaluaciones económicas llevadas a cabo en forma de informes de ETS compararon tanto los costes como los resultados en salud desde la perspectiva social y del SNS utilizando un horizonte temporal de toda la vida de los pacientes. En general, los resultados estuvieron sujetos a un alto grado de incertidumbre debido a la limitada disponibilidad de evidencia sobre la efectividad del cribado. El primer informe de 2006 confirmó la rentabilidad de la adopción mediante MS/MS del cribado de fenilcetonuria y MCADD en España con una RCEI de 5.757 €/AV [5.707 €/AV; 5.808 €/AV]⁽⁵⁾. A partir de ahí se estimó el coste-efectividad de incorporar 5 ECM al programa de cribado neonatal basado en MS/MS: homocistinuria, LCHADD, leucinosis o enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), acidemia isovalérica (IVA) y GA-I. La incorporación de estas cinco nuevas enfermedades al programa de CN a nivel nacional arrojó una RCEI de 27.607,38 €/AV [10.567,35 €/AV; 62.628,36 €/AV]⁽³⁸⁾.

En una etapa posterior, se desarrolló un nuevo conjunto de informes ETS en los que se evaluó el coste-efectividad del cribado neonatal de un grupo más amplio de trastornos, no todos sujetos a MS/MS, que incluían la anemia de células falciformes⁽³⁹⁾, fibrosis quística⁽⁴⁰⁾, deficiencia de biotinidasa⁽⁴¹⁾, hiperplasia suprarrenal congénita⁽⁴²⁾, galactosemia⁽⁴³⁾, acidemia metilmalónica y propiónica, tirosinemia tipo I⁽⁴⁴⁾, deficiencia primaria de carnitina (CUD)⁽⁴⁵⁾ y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)⁽⁴⁶⁾. Los resultados varían

según el trastorno evaluado, obteniendo RCEI favorables para el cribado de fibrosis quística, biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita o CUD.

El último informe solicitado por el Ministerio de Sanidad y realizado por el SESCO trata sobre el coste-efectividad del CN de las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG), informe donde de nuevo se evidencian las limitaciones de las evaluaciones económicas derivadas de la falta de datos epidemiológicos (en este caso prevalencia de la enfermedad en España, parámetro clave que puede hacer que el CN sea coste-efectivo o no).

Las recomendaciones derivadas de las evaluaciones económicas de programas de CN pueden ampliarse en un futuro próximo de acuerdo a la nueva evidencia científica, desarrollo de nuevos biomarcadores de detección, mayor conocimiento de la historia natural y posibles nuevas terapias que vayan surgiendo en cada una de las patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenyl-ketonic child. *Acta Paediatr.* 1954;43(1):64-77. doi: 10.1111/j.1651-2227.1954.tb04000.x
2. Guthrie R. Blood Screening for Phenylketonuria. *JAMA* 1961;178(8):863.
3. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 1990; 13(3):321-324. doi: 10.1007/BF01799385
4. Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Fraga Bermúdez JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergón, Madrid 2006.
5. Ramos-Goñi JM, Serrano-Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. SESCO 2006/21;2008.
6. Cipriano LE, Rupa CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health.* 2007;10(2):83-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00156.x
7. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess.* 1999;3(8):i-104. doi: 10.2165/00115677-199803040-00001
8. Raffle AE, Mackie A, Muir Gray JA. Screening: Evidence and Practice (2 edn). Oxford University Press, Oxford 2007.
9. Wilson J, Jungner Y. Principles and practices of screening for disease. World Health Organization. Geneva 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
10. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317-319. doi: 10.2471/blt.07.050112
11. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology.* 2008;40(2):104-115. doi: 10.1080/00313020701813743
12. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):171-187. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002
13. Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Valcárcel-Nazco C, Mar J, Serrano-Aguilar P. Cost-Effectiveness Methods and Newborn Screening Assessment. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:267-281. doi:10.1007/978-3-319-67144-4_16.

14. Pinilla J, García-Altés A. La evaluación de políticas públicas. Informe SESPAS 2010. *Gac Sanit.* 2010;24(SUPPL. 1):114–9.
15. García-Altés A, Navas E, Soriano M. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit.* 2011;25(SUPPL. 1):25–31.
16. Drummond MF, Sculpher MJ, O'Brien, Stoddart, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press, Oxford 2005.
17. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746–61.
18. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-347. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x
19. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, Langlois PH. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(10):690-692. doi: 10.1002/bdra.20211
20. Wilcken B, Haas M, Joy P *et al.* Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics.* 2009;124(2):e241-e248. doi: 10.1542/peds.2008-0586
21. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG *et al.* Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr.* 1998;132(6):924-933. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70385-3
22. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
23. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M *et al.* Newborn screening in Europe. Expert Opinion document. EU Network of Experts on Newborn Screening. EU Tender “Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union”. 2012. Disponible en: http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf
24. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Eaton RB, Greenstein R, Korson M, Larson C, Marsden D, Msall M, Naylor EW, Pueschel S, Seashore M, Shih VE, Levy HL. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2564-72. doi: 10.1001/jama.290.19.2564
25. Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S, Bonhomme N, Oktay JS, Terry SF, Kyler P, Davidoff A, Greene C. The impact of false-positive newborn screening results on families: a qualitative study. *Genet Med.* 2012;14(1):76-80. doi: 10.1038/gim.2011.5
26. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, Heese BA, Wood TC, Schroer RJ, Bentler K, Cederbaum S, Sarafoglou K, McCann M, Rinaldo P, Matern D, di San Filippo CA, Pasquali M, Berry SA, Longo N. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007;90(4):441-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.10.003
27. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ.* 2010;11(5):513-520. doi: 10.1007/s10198-010-0244-4
28. Ungar WJ. Challenges in health state valuation in paediatric economic evaluation: are QALYs contraindicated? *Pharmacoeconomics.* 2011;29(8):641-52. doi: 10.2165/11591570-000000000-00000
29. Langer A, Holle R, John J. Specific guidelines for assessing and improving the methodological quality of economic evaluations of newborn screening. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:300. doi: 10.1186/1472-6963-12-300

30. Tarride JE, Burke N, Bischof M, Hopkins RB, Goeree L, Campbell K, Xie F, O'Reilly D, Goeree R. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:12. doi: [10.1186/1477-7525-8-12](https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-12)
31. Griebisch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics*. 2005;115(5):e600-e614. doi: [10.1542/peds.2004-2127](https://doi.org/10.1542/peds.2004-2127)
32. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-139. doi: [10.1097/00005650-199902000-00003](https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003)
33. Panepinto JA, Bonner M. Health-related quality of life in sickle cell disease: past, present, and future. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):377-385. doi: [10.1002/pbc.24176](https://doi.org/10.1002/pbc.24176)
34. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis* 2012 Jul;35(4):603–11.
35. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inher. Metab Dis* 2012 Jul;35(4):613–25.
36. Serrano-Aguilar P, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L. Neonatal screening in Spain and cost-effectiveness. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2015;3(9):971-974.
37. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
38. Castilla I, Arvelo-Martín A, Valcárcel-Nazco C, Linertová R, Serrano-Aguilar P, Ruiz-Pons M, Posada M, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Zubizarreta R. Coste-efectividad del cribado ampliado de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
39. Castilla I, Valcárcel-Nazco C, Vallejo-Torres L, Cela E, Posada M, Dulín Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Mar J, Arrospide A, Serrano-Aguilar P. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
40. Valcárcel-Nazco C, Oliva Hernández C, Velasco González V, Cuéllar- Pompa L, Castilla I, Vallejo-Torres L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
41. Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuéllar Pompa L, Couce Pico ML, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E, Pineda Marfá M, Campistol Plana J, Serrano-Aguilar P. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotínidasa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
42. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
43. García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Briones Godino P, Ruiz Pons M, Vitoria

- Miñana I, Cuéllar Pompa L, Serrano Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
44. Vallejo-Torres L, Castilla I, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
45. Castilla I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Del Toro M, Gorostiza I, García-Hernández L, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Posada M, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
46. Castilla I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Gorostiza I, García-Hernández L, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Posada M, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.