

Curso 2003/04
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/3
I.S.B.N.: 84-7756-589-9

ROSALÍA PÉREZ HERNÁNDEZ

**Análisis coste-beneficio del programa
de «screening» neonatal en Canarias**

Directores

EDUARDO DOMÉNECH MARTÍNEZ
JOSÉ RAMÓN CASTRO CONDE



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

INDICE

1.- Introducción.....	2
- Evaluación económica. Generalidades.....	2
- Evaluación económica en la práctica.....	5
- Evaluación económica de programas de prevención de minusvalías, programa de detección precoz y tratamiento de metabolopatías congénitas.....	5
- Descripción del programa de Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas en una Comunidad Autónoma.....	6
2.- Justificación del Trabajo.....	8
3.- Objetivos.....	11
4.- Sujetos y Métodos.....	12
- Sujetos a estudio. Diseño y variables del análisis. Costes.....	12
- Protocolo de vigilancia y control clínico bioquímico del hipotiroidismo congénito.	14
- Protocolo de estudio y seguimiento de la fenilcetonuria.....	15
- Tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias.....	16
- Beneficios.....	22
- Recogida y análisis de datos.....	23
- Análisis de Sensibilidad.....	26
- Tasa de descuento utilizada.....	26
5.- Resultados.....	32
6.- Discusión.....	54
7.- Conclusiones.....	60
8.- Bibliografía.....	61

INTRODUCCIÓN

Evaluación económica. Generalidades

La escasez de recursos para satisfacer las necesidades humanas alcanza a todas las áreas, incluida la sanitaria. Al no poder lograr todo lo que deseamos, estaremos obligados a elegir. Ello implica ordenar prioridades y asignar los recursos hacia aquello que la sociedad decida como más necesario, y hacerlo al menor coste, obteniendo así el mayor beneficio de los recursos, es decir, siendo eficientes económicamente.

En los programas de prevención de las deficiencias, como en los demás programas de salud, ha de plantearse el logro de la rentabilidad social. Mediante la evaluación económica podremos analizar el grado de eficiencia de los mismos. Sin ella no es posible conocer si los recursos se emplean eficientemente.

La toma de decisiones en el sector sanitario público requiere alguna guía que oriente sobre los efectos para la eficiencia y la equidad de cada una de las alternativas que se le presentan a quienes tengan que decidir. La evaluación económica es un instrumento para medir la eficiencia de estas alternativas de acción para la salud.

Hay muchas preguntas que pueden ser abordadas para una evaluación económica. ***¿Hacia donde dirigir los recursos adicionales para la sanidad, hacia la prevención, tratamiento, o rehabilitación? ¿Invertimos en tecnología sofisticada en hospitales o mejoramos la atención primaria? ¿Aumentamos la dotación de recursos para la rehabilitación de toxicómanos o destinamos los mismos a campañas antitabaco?***

Estas y otras muchas preguntas que implican elección entre alternativa de acción sanitaria pueden ser respondidas sobre la base del criterio de la eficiencia económica, mediante el cual aquellas alternativas que obtengan mayor provecho de los recursos que emplean serán preferidas a las demás.

Para ello habremos de conocer, para cada alternativa, todas las consecuencias, tanto positivas (*beneficios*) como negativas (*costes*), para todos los miembros de la comunidad que pudieran verse afectados. Sólo así podremos comparar los costes y los beneficios de las alternativas y aplicar la regla de oro del enfoque costo-beneficio o eficiencia económica: llevar a cabo aquellos programas o acciones cuyos beneficios excedan a los costes.

Los programas o acciones sanitarias combinan recursos físicos y humanos para lograr cambios positivos en el estado de salud de los individuos o grupos. Los componentes de la evaluación económica serán, por tanto, el valor de los recursos consumidos, y el valor de los efectos producidos. Mientras los recursos se miden generalmente en dinero, los efectos son mucho más difíciles de valorar en unidades monetarias, siendo frecuente medirlos en unidades naturales, mediante indicadores de mortalidad, morbilidad, incapacidad, etc. ... o incorporando alguna medida de valor, en unidades de utilidad o "años de vida ajustados por calidad", aunque una evaluación económica plena tratará de lograr valores monetarios de los efectos sobre la salud, a los que denominamos entonces beneficios, para poder compararlos homogéneamente con los costes.

Se pueden distinguir tres formas específicas de evaluación económica, dependiendo del tipo de medida de los efectos que realicemos: el análisis coste-efectividad, el análisis coste-utilidad y el análisis coste-beneficio **(1,2)**.

El análisis coste-efectividad (ACE) mide los efectos en unidades físicas como número de casos prevenidos, casos detectados, días de incapacidad evitados, años de vida ganados, vidas salvadas, etc. Sirve para comparar programas cuyos efectos son mensurables en las mismas unidades. El ACE es de utilización limitada, pues no sirve para evaluar un solo programa frente a no llevarlo a cabo, o para comparar programas cuyos efectos no puedan medirse en las mismas unidades.

El análisis coste-utilidad (ACU) es una forma especial de ACE en la que la efectividad se mide en unidades de componente subjetivo o utilidad, como por ejemplo, "años de vida ajustados por calidad". Tiene la ventaja de poder comparar programas con efectos clínicos diferentes, al haber homogeneizado en una unidad tales efectos. De ahí, que en ocasiones, como por ejemplo, en los casos de insuficiencia renal tratados con diálisis o con transplante renal se recurra a incorporar equivalencias para comparar los años de vida, como otorgando un valor de 1 año de vida transplantado equivale a 0,8 de años de diálisis. O como se ha recurrido en algún trabajo coste-beneficio a otorgar el valor 1,8 a los costos generados por la educación especial recibida por los niños con minusvalías, sobre la unidad en la educación impartida sistemáticamente a los niños con un desarrollo normal.

El análisis coste-beneficio (ACB) mide costes y efectos en términos monetarios. Al homogeneizar en las mismas unidades monetarias costes y beneficios, permite conocer el deseo de la sociedad de llevar a cabo un programa. En efecto, la expresión resultante de un ACB puede ser del tipo "el programa X tiene una rentabilidad social de "n" pesetas por cada peseta

invertida”, o bien, “el beneficio social neto del programa X es de Y Ptas.”. La expresión en términos monetarios permite además evaluar un solo programa frente a la alternativa de no llevarlo a cabo, comparar entre diversos programas sanitarios con efectos diferentes, así como con otros programas fuera del campo sanitario que se evalúen en forma ACB. La introducción del ACB en todo el sector público permitiría idealmente la priorización de los diferentes programas en todos los campos de actuación pública en términos del beneficio social neto que logren.

La dificultad fundamental del ACB es de índole práctica, puesto que exige medir el valor en dinero de las mejoras de salud, de la vida humana y, en general, de efectos de los denominados intangibles por su dificultad de concretarlos, medirlos y valorarlos.

Por último, es preciso tener en cuenta que para determinar la efectividad de un test diagnóstico de “screening”, es necesario considerar su sensibilidad y su especificidad. La sensibilidad se define como *la proporción de niños verdaderamente enfermos en la población testada que son identificados como enfermos por el test de “screening”*. La especificidad como la proporción de niños verdaderamente no enfermos que son identificados como no enfermos por el test de “screening”. Además para considerar la sensibilidad y especificidad de diferentes procedimientos es interesante determinar la frecuencia de falsos positivos, definidos como *aquellos niños sanos etiquetados como enfermos*. Este índice es significativo, ya que los resultados falsos positivos conducen a otras pruebas analíticas y, potencialmente, a iniciar un determinado tipo de tratamiento.

Evaluación económica en la práctica

La mejor forma de aproximación a la evaluación económica es practicándola de manera consciente. A modo de guía el **cuadro 1** resume una serie de preguntas que deben hacerse a todo estudio de evaluación económica de programas sanitarios.

CUADRO 1

Preguntas que deben hacerse a cualquier estudio de evaluación económica de programas o acciones sanitarias (3,4)

1. ¿Se ha definido claramente la cuestión objeto de estudio?
2. ¿Se han descrito todas las alternativas posibles?
3. ¿Existe evidencia fiable de la efectividad de las alternativas?
4. ¿Se han identificado todos los costes y efectos relevantes de cada alternativa?
5. ¿Se han medido los costos y efectos en las unidades físicas adecuadas?
6. ¿Se han valorado los costes y efectos adecuadamente?
7. ¿Se han realizado los correspondientes ajustes temporales de costes y efectos?
8. ¿Se ha llevado a cabo un análisis incremental de costes y efectos?
9. ¿Se ha realizado análisis de sensibilidad?
10. ¿Se han presentado los resultados correctamente en función de los requerimientos de los usuarios de los mismos?

Evaluación económica de programas de prevención de minusvalías programa de detección precoz y tratamiento de metabolopatías congénitas.

Estos programas, como el resto de los programas sanitarios, son susceptibles de ser evaluados económicamente, analizando su rentabilidad social mediante la comparación de sus costes y beneficios sociales.

El objeto del programa consiste en el despistaje de dos enfermedades metabólicas cuya detección precoz es recomendada en el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad: la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. Para su evaluación la técnica que se ha recomendado es el análisis coste-beneficio, expresándose los resultados en forma de razones

beneficio-coste o de diferencias entre beneficios y costes o valor actual neto. Esta técnica es la única posible de las tres mencionadas, puesto que la única alternativa frente a la que se evalúa el programa es la de no llevarlo a cabo.

La forma de evaluación económica es el análisis coste-beneficio, que es necesario efectuarlo para determinar si un gasto específico es justificable económicamente. El análisis coste-beneficio requiere que costos y beneficios sean medidos en las mismas unidades. Por ejemplo, un coste asociado con los cuidados en el hogar de un niño discapacitado es el tiempo sacrificado por sus parientes. Aunque esto es un costo difícil de valorar, la unidad de medida usada puede ser su valor en pesetas. Una posible aproximación para cumplir esta condición es calcular la pérdida de ingresos de los familiares que permanecen en casa con el niño. Este ejemplo ilustra que es posible asignar valor en pesetas a los "intangibles" de los programas de salud. El método usado en su valoración, sin embargo, puede no estar libre de dificultades prácticas y conceptuales.

Aunque un análisis coste-beneficio abarque sólo los costes y beneficios que están sujetos a cuantificación, aquellos que no son cuantificables, no deben ser pasados por alto. Estos incluyen los aspectos morales, éticos, sociales y políticos de un programa. Un programa es juzgado como aceptable si el total de beneficios sociales reducidos supera el total de costes sociales descontados (5,6).

Descripción del Programa de Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas en una Comunidad Autónoma

El programa de prevención de la subnormalidad de origen metabólico la Comunidad Autónoma es llevado a cabo por el Departamento de Pediatría de la Universidad Provincial desde el año 1981, mediante un convenio firmado con la Consejería de Sanidad del Gobierno Autónomo. En la memoria del trabajo realizado en el centro regional de prevención de la subnormalidad de origen metabólico en la Comunidad durante el año 1996, se estima una cobertura de recién nacidos testados del 98 %. En ella cabe destacar que fue necesario realizar una 2ª muestra a 7644 de los recién nacidos, 20 para determinar TSH y T4 neonatal, y 7624 para llevar a cabo una nueva determinación de fenilalanina en sangre. Esta situación ha sido debida a la cada vez más imperante alta precoz de nuestras Unidades de Maternidad y Neonatales (<48 horas), y el estar recomendado en estos casos una segunda muestra a los 5-7 días, cuando la alimentación del recién nacido ya esté establecida, para disminuir los casos de

falsos negativos para la fenilcetonuria, que según la Academia Americana de Pediatría son del 16 % cuando se realiza antes de los 2 días de vida.

En el convenio entre la Consejería de Sanidad y La Universidad del 1-01-97 hasta el 31-12-1997, ya se preveía esta situación de alta precoz. Para ello se especificaba que tras el nacimiento e inmediatamente antes del alta, el neonato sea sometido a la obtención de la 1ª muestra de sangre del talón para la determinación de los niveles de TSH; en ese mismo momento los progenitores eran informados de la necesidad de dirigirse al hospital de referencia, para llevar a cabo una 2ª extracción destinada a determinar los niveles de fenilalanina. A partir del 1-01-98 los progenitores de estos niños son informados para dirigirse al equipo de atención primaria de referencia. Con esta medida se evita tener que realizar 2 determinaciones de fenilalanina, sin embargo, implica una serie de incomodidades para los padres que podría motivar una reducción de la adherencia al programa y reducirse con ello la cobertura del mismo.

Para ello el convenio especifica una serie de medidas de recaptación, ubicadas fundamentalmente en los Centros de Salud, estableciéndose, además, un procedimiento de comunicación directa e inmediata desde el departamento de Pediatría de La Facultad de Medicina al director de la Zona Básica de Salud correspondiente al neonato.

Por otro lado, la quinta cláusula del convenio especifica que las bases de datos generadas a partir del programa de prevención de la subnormalidad de origen metabólico de la Comunidad, serán destinados a la realización de tareas de investigación de carácter epidemiológico y evaluativo. Para ello, una vez ejecutadas, por parte del coordinador del programa y sus colaboradores las labores de evaluación general anual del programa; la Consejería de Sanidad y Consumo, a través de la Dirección del Servicio Regional de Salud, pondrá a disposición de los investigadores que así lo soliciten, la información disponible al objeto de dar respuesta a aquellas preguntas de investigación adecuadamente formuladas.

El proceso se iniciaba, hasta 1998, con la extracción de una muestra de sangre en la unidad neonatal en el momento de su alta; si esto sucede después del 4º día de vida, esa muestra será suficiente para la determinación de TSH y fenilalanina; si el alta de la unidad es anterior al 4º día, será necesaria una segunda extracción en su Centro de Salud de referencia para la determinación de fenilalanina. A partir de 1998 se realiza una sólo determinación en su Centro de Salud de referencia. Si el resultado de alguna prueba es positivo, se efectúa con urgencia una segunda prueba confirmatoria, que en caso de positividad implicaría revisión clínica, confirmación diagnóstica, tratamiento y control de los casos detectados.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La investigación neonatal sistemática para identificar a los niños que experimentan fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, se ha convertido en una parte integral del ejercicio pediátrico en la Comunidad Autónoma. Como consecuencia, los pediatras han tenido que ponerse al día de las pruebas que se efectúan, vigilar los resultados normales en los niños que están bajo su cuidado, y el tratamiento y la asistencia subsecuentes de los niños en los que el diagnóstico final es el de uno de los trastornos mencionados.

Los principios básicos de la investigación neonatal han cambiado poco desde que se establecieron. La finalidad de estos criterios consiste primordialmente en investigar en todos los neonatos un trastorno determinado cuyos síntomas no son evidentes hasta que la lesión es irreversible, y para el cual se cuenta con un tratamiento eficaz. Este fue el fundamento utilizado cuando se establecieron los procedimientos de investigación para identificar lactantes con fenilcetonuria o hipotiroidismo congénito. En cada uno de estos trastornos, los niños afectados se encuentran asintomáticos durante los primeros meses de la vida y, para que el tratamiento sea eficaz debe instaurarse durante las primeras semanas de la vida.

Otros requerimientos consisten en que debe haber una prevalencia razonable del trastorno en la población y contar con un método simple para la obtención de muestras, se diagnostique con una prueba razonablemente sencilla que sea reproducible con pocos resultados falsos positivos y falsos negativos, la relación entre costo y beneficio sea elevada y se cuente con un medio adecuado de vigilancia de los resultados anormales, de forma que los niños afectados puedan recibir el diagnóstico y el tratamiento de forma muy precoz.

La incidencia de hipotiroidismo congénito es en los países europeos de 1/3000-1/4000 recién nacidos vivos. El hipotiroidismo congénito no tratado culmina en retraso mental, anomalías del crecimiento, neurológicas y síntomas metabólicos relacionados con dicha enfermedad. La investigación neonatal general de este trastorno consiste en la medición de Tirotrópina (*TSH*) en una mancha de sangre desecada en papel de filtro. Además se efectúa la determinación de T4 neonatal por medio de RIA en los casos sospechosos, al objeto de confirmar o descartar el hallazgo. Debe señalarse que hasta hace relativamente escaso tiempo cerca del 10 % de los casos de hipotiroidismo congénito podían pasar inadvertidos por este método, bien porque no se percibían anomalías en esta época tan temprana de la vida o por errores en el procesamiento

de las muestras. No obstante, desde 1997 se ha disminuído la cifra de normalidad de cribado de 25 a 10 $\mu\text{gr/ml}$ en el papel de la muestra, con lo que se pretende disminuir significativamente la cifra de falsos negativos, si bien con ello podrán aumentar de forma sensible los falsos positivos. Sin embargo, debe efectuarse una repetición de la prueba en cualquier lactante que pudiera manifestar síntomas compatibles con hipotiroidismo aunque éste haya sido investigado en la época neonatal. Pueden afectar a los resultados, y por lo tanto requieren investigación repetida, variaciones fisiológicas de T4, TSH o ambas durante el periodo neonatal, premadurez, diversas enfermedades, exposición materna a diversos fármacos antiroideos, exposición del lactante al yodo local, presencia de una proteína fijadora e hipoalbuminemia.

La incidencia de la fenilcetonuria es de 1/10.000-1/12000 recién nacidos vivos. Si no se trata este trastorno precozmente, se culmina en retraso del desarrollo y, a menudo, retraso mental grave, convulsiones, autismo, eccema, hiperactividad y conducta agresiva. La prueba de investigación neonatal que se realiza consiste en medir la concentración sanguínea de fenilalanina por fluorometría, también en una mancha de sangre desecada en un papel de filtro. Las concentraciones normales de fenilalanina se encuentran por debajo de 2,5 mg %, y por lo tanto, en la mayor parte de los programas de investigación se solicita repetir el estudio de las muestras en cualquier lactante en el que la concentración sobrepase este nivel.

La elevada conciencia en años recientes de la necesidad de vivir entre presupuestos en el sector sanitario ha conducido a la creación del clima perfecto para los análisis económicos coste-beneficio, coste-efectividad. Su función primordial es la de mostrar el valor de intervenciones alternativas para mejorar la salud. El análisis económico proporciona una valiosa información que puede ayudar al que decide, sobre una variedad de alternativas para optar por aquella que se ajusta más a sus necesidades. Pero, incluso en la actualidad, el análisis coste-beneficio, coste-efectividad es puesto en práctica muy raramente para informar sobre la toma decisiones en nuestra actual política sanitaria.

Sin embargo, si bien se han evaluado algunos programas de cribado neonatal y prenatal, el presente programa de cribaje metabólico de la Comunidad, ya puesto en marcha desde hace 22 años, no ha sido sometido a un estudio de coste-beneficio. En el ambiente diario de las limitaciones fiscales, las propuestas de programas de salud nuevos o ya desarrollados deben estar sometidas al análisis de sus potenciales costos y beneficios sociales. Una evaluación económica es necesaria para asistir las decisiones de asignación de recursos. Por definición, un programa sería catalogado de aceptable si la ratio del valor presente de los beneficios y el valor presente de los costes es mayor o igual a uno. Esto sería asumiendo que todos los costes y

beneficios han sido medidos con exactitud, valorados apropiadamente y las consecuencias del uso del programa han sido categorizadas exactamente como beneficios o costes **(6,7)**.

En el presente trabajo, pretendemos efectuar un análisis coste-beneficio, coste-efectividad de nuestro programa de cribado metabólico neonatal, que si bien socialmente es gratamente aceptado, y su rentabilidad, en este sentido, parece muy alta, ya que fundamentalmente se previene el retraso mental, en todos estos años no ha sido evaluado económicamente.

OBJETIVOS

Se plantean fundamentalmente 2 objetivos:

1. Efectuar un análisis coste-efectividad / coste-beneficio del programa de prevención de la subnormalidad de origen metabólico en la Comunidad Autónoma Canaria, y comprobar que existen ratios coste-beneficio y coste-efectividad altos y que por tanto justifican con creces el gasto sanitario generado por este programa. Todo ello, teniendo en cuenta el que no se valorarán los beneficios intangibles, como es el de prevenir la subnormalidad en sí.
2. Comprobar si los cambios efectuados en el programa desde 1997: **a)** efectuar una sola muestra a los 5-7 días de vida, y que en 1998 se realizó en el ámbito ambulatorio por parte del Servicio regional de Salud tendría impacto sobre la cobertura y las ratios coste-efectividad / coste-beneficio del programa, ya que por un lado podría abaratar los gastos, pero por otro podría disminuir la cobertura; y **b)** descender el punto de corte la cifra de de la TSH en el test para despistaje de hipotiroidismo congénito supondría una elevación de la tasa de falsos positivos con posible repercusión en la especificidad, valor predictivo positivo y costes de la prueba.

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos del estudio

Todos los recién nacidos testados de nuestra comunidad durante los años 1996 y 1998.

Diseño y variables del análisis

1. Se tuvieron en cuenta las bases de datos generadas a partir del programa de Prevención de la Subnormalidad de origen metabólico de la región.
2. Se solicitaron las bases de datos al Instituto Nacional de Estadística de nacimientos en las diferentes poblaciones de nuestra comunidad.
3. Fue necesario un contacto directo o telefónico con los médicos que siguen estos niños para evaluar el estado clínico de los mismos y el tratamiento a que están siendo sometidos.
4. Para la evaluación coste-efectividad del programa se tendrán en cuenta 4 variables fundamentales: **1)** cobertura, **2)** Sensibilidad, **3)** Especificidad, y **4)** falsos positivos.
5. En la evaluación coste-beneficio se valorarán:

Costes

1. Costes directos.-

- Detección y diagnóstico. Se deben incluir los costes dependientes de la realización de las pruebas, el envío de muestras, laboratorio, coordinación y administración, papelería, teléfono, etc., además de los costes de la repetición de pruebas para los casos positivos (*confirmación diagnóstica*), que estarían incluidos en el total de asignación de la Consejería de Sanidad de nuestra Comunidad

- Diagnóstico etiológico de la fenilcetonuria (*incluiría el estudio del metabolismo de las bipterinas*) y del hipotiroidismo congénito (*disgenesia tiroidea, trastornos congénitos en la síntesis de tiroxina, anticuerpos bloqueadores de los receptores de la tirotrópina, etc.*). Si bien este capítulo quedaría contrarrestado, ya que a los niños no diagnosticados precozmente también habría que efectuárselo
 - Costes del tratamiento. En él se deberían incluir los costes del tratamiento dietético para fenilcetonuria y los de la hormona tiroidea para el hipotiroidismo, además de los controles analíticos para monitorizar los niveles de fenilalanina y de T3, T4 y TSH y controles clínicos de vigilancia (*Radiografías, electroencefalogramas, etc.*). También ocurriría igual que en capítulo anterior, ya que el mismo tratamiento habría que prescribirlo a los niños diagnosticados tardíamente. El tiempo medio de retraso diagnóstico, en el caso de no realizar el cribado neonatal, se calculó en 3 años para la fenilcetonuria **(7,8)** y en 6 meses para el hipotiroidismo congénito **(9-11)**. Dado que el coste de escasos meses de terapia con levotiroxina es insignificante, únicamente se tuvo en cuenta los gastos generados por 3 años de tratamiento con una dieta baja en fenilalanina con o sin suplementación dietética de fenilalanina, más 2 años de suplementación dietética con alimentos "especiales" (*espagueti, galletas, bombones,....*) de bajo contenido en fenilalanina.
2. Costes indirectos.- En este apartado deberíamos reflejar el tiempo de trabajo productivo perdido por los padres en actividades relacionadas con el programa. Dada la sistemática de este programa, habría que tener en cuenta el tiempo perdido con la extracción de la muestra en el hospital y en el Centro de Salud de referencia a los 5-7 días de vida, o sólo en éste último si es el año 1998. Además habría que incluir el tiempo dedicado por los padres en asistir a cada una de las visitas de control médico durante el tratamiento
 3. Costes intangibles.- Se refieren a la preocupación generada a sus padres por una prueba positiva y que esperan una 2ª prueba confirmatoria, midiéndola en el nº de días de espera.

A hora de evaluar los costes derivados del estudio para el diagnóstico confirmatorio y etiológico, del seguimiento clínico-analítico, y del tratamiento de los casos detectados por el programa de cribado neonatal, se tuvo en cuenta la mejor situación posible para ello. Por tanto seguimos los protocolos de estudio y seguimiento actualmente recomendados. En modo resumido quedan especificados en los siguientes párrafos.

Protocolo de vigilancia y control clínico bioquímico del hipotiroidismo congénito.-

Tras iniciar el tratamiento es imprescindible un control evolutivo riguroso del desarrollo psicointelectual y físico de los niños hipotiroideos. El objetivo es alcanzar un exquisito equilibrio terapéutico basado en el control clínico, la monitorización analítica, el control del desarrollo psicomotor y la detección de otras anomalías.

1. Control Clínico.- Incluye la búsqueda de signos y síntomas clínicos que puedan sugerir hipo o sobredosificación, la valoración del desarrollo psicomotor a los 1, 2, 4, 6, 8 años y final de la escolaridad, la búsqueda de anomalías asociadas (*estrabismo, anomalías congénitas cardiovasculares,...*) y el desarrollo somático que incluye además de las medidas antropométricas, la práctica de una radiografía de miembros inferiores al nacimiento y después una de carpo para la valoración de la edad ósea anualmente.
2. Control bioquímico.- Consiste en la monitorización de los niveles séricos de T4 y/o T4 libre y de TSH por métodos ultrasensibles. Es imprescindible efectuar el primer control a las 2 semanas, y el segundo control a las 4 semanas de tratamiento. Los siguientes controles se efectuarían:
 - Cada 1-2 meses durante el primer semestre
 - Cada 2-3 meses durante el segundo semestre
 - Cada 3 meses hasta los 3 años
 - A partir de entonces cada 4-6 meses.

De cara a la evaluación económica, tomamos los intervalos de tiempo menores, ya que en ocasiones son necesarias visitas con mayor frecuencia debido a dudas en el cumplimiento del tratamiento y a las modificaciones del tratamiento que obligan al control posterior en 4 semanas.

3. Reevaluación diagnóstica.- La existencia de hipotiroidismos transitorios puestos de manifiesto, sobre todo, desde la puesta en marcha de los programas de screening neonatal, obliga a hacer una reevaluación diagnóstica que esclarezca el carácter permanente o no del hipotiroidismo y del diagnóstico etiológico definitivo. Ésta se lleva a cabo a los 3 años de edad, tras la suspensión del tratamiento durante 4 semanas, realizando a continuación un estudio tiroideo que incluye T4 y TSH séricas, ecografía y gammagrafía tiroideas. La

reevaluación, únicamente no estaría indicada en los casos de ectopia tiroidea, y sí en los casos de agenesia, ya que en los casos de paso de anticuerpos bloqueantes (*TBI*) maternos a través de la placenta se impide la normal captación del radioisótopo en el RN, simulando una agenesia. De cara a la evaluación económica tuvimos en cuenta las siguientes consideraciones:

- Sólo incluimos estos estudios de reevaluación al 60 % de los niños detectados, ya que en nuestro país la etiología más frecuente es la ectopia (*40,3 % de los casos*) **(12,13)**
- Se contaba con un estudio analítico adicional que incluye tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos a la madre y al niño, yodo en orina a la madre y al niño y anticuerpos bloqueantes (*BII*) a la madre y al niño en todos los casos. Estas son recomendaciones de la AEP **(12)** para completar el estudio.
- En el 11,8 % de los casos es necesario un diagnóstico diferencial de dishormonogénesis tiroidea (*insensibilidad a la TSH, defecto de captación de yoduro, defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina, defecto de organificación y déficit de yodotirosina-deyodinasas*) a la edad de 3 años, ya este porcentaje de niños tiene un hipotiroidismo permanente con tiroides "in situ".
- Habría que tener en cuenta que un 7,7 % de los casos presentan hipotiroidismo transitorio, y que todos estos estudios, controles de seguimiento y tratamiento durante 3 años, además de los estudios de reevaluación habría que incluirlos en los costes del programa.

Protocolo de estudio y seguimiento de la fenilcetonuria.-

Es necesario efectuarlo a todos los RNs con fenilalanina superior a 2,5 mg/dl. Para ello, una vez confirmado que el paciente lleva una alimentación durante tres días que le aporte una fenilalanina de 150 mg/Kg/día (*equivalente a 3 gr de proteínas naturales/Kg/día*), y durante el tercer día se toman las siguientes muestras:

- Plasma o suero para la cuantificación de aminoácidos
- Sangre total en papel de filtro S & S para la valoración de la actividad de dihidrobiopterina reductasa (*DHPR*) en eritrocitos
- Orina de al menos 12 horas congelada y en oscuridad para la cuantificación e identificación de aminoácidos, ácidos orgánicos por cromatografía de gases/espectrografía de masas y pterinas (*neopterina (N)* y *biopterina (B)*).

- Toma de sangre total en papel S & S a los padres y hermanos (*si los hubiese*) para determinar fenilalanina
- El 2 % de ellos tendrá un defecto bioquímico del cofactor BH4, por lo que precisarán dos pruebas más:
 - ✓ Valoración de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo (*LCR*): se altera la síntesis de L-Dopa y sus metabolitos, especialmente el ácido homovalínico (*HVM*), así como la 5HT y su metabolito final el ácido 5 hidroxindolacético (*5HIA*), que están muy disminuidos.
 - ✓ Sobrecarga con BH4 oral. Se utiliza la prueba de Ponzone y cols (**14**) de sobrecarga con fenilalanina con 100 mg/Kg + BH4 20 mg/Kg para el diagnóstico diferencial de todas las hiperfenilalaninemias

Tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias (15)

A. Pacientes con fenilcetonuria.

1. Dieta de bajo contenido en fenilalanina. Todo paciente con fenilalaninemia > 6 mg/dl deberá llevar una alimentación limitada en proteínas naturales, de bajo contenido en fenilalanina, y suplementada en aminoácidos esenciales exentos en fenilalanina y enriquecidos en tirosina, con aporte de nutrientes adecuados a la edad según RDA y ESPGAN.
 - **Necesidades de nutrientes.** Las recomendaciones actuales son las siguientes:
 - ✓ Ingesta de aminoácidos (*aa*) totales (*1 gr aminoácidos = 0,83 gr de proteínas*)
 - Pacientes menores de 2 años: 3 gr de aa/Kg/día = 2,8 gr proteínas/Kg/día
 - Pacientes mayores de 2 años: 2 gr de aa/Kg/día = 1,7 gr de proteínas/Kg/día
 - ✓ Ingesta del resto de nutrientes de acuerdo con las recomendaciones de la RDA, si bien probablemente las necesidades energéticas sean superiores, especialmente en periodos febriles
 - ✓ En la adolescencia se siguen recomendando restricciones, pero se recomienda una ingesta proteica que oscila entre 0,5-30 gr de proteínas de alto valor biológico/día, en función de la severidad de la fenilcetonuria (**16**)
 - ✓ Se deben aportar algunos nutrientes que pueden estar deficitarios en las dietas de bajo contenido de fenilalanina como ácidos grasos esenciales (*linolénico y derivados*) y oligoelementos (*selenio*)

- **Necesidades de fenilalanina.** Son aquellas que son suficientes para mantener niveles de fenilalanina controlados. Existe una gran variabilidad de tolerancia en relación con el fenotipo de la PKU, ingesta espontánea del niño, velocidad de crecimiento, enfermedades intercurrentes,.... Como base práctica haremos las siguientes aproximaciones:
- ✓ 0-3 meses de edad: 55-34 mg de fenilalanina/Kg/día (= 1,1-0,7 gr de proteínas naturales en forma de leche materna o de fórmula adaptada/Kg/día). La ingesta total de fenilalanina oscila alrededor de 250-280 mg de fenilalanina/día (entre 5-5,9 gr proteínas naturales/día)
 - ✓ 3-6 meses: 31-28 mg de fenilalanina/Kg/día. Se darán como fórmula adaptada. Se pueden administrar frutas y harinas especiales de bajo contenido proteico para mejorar la palatabilidad y aumentar las Kcal.
 - ✓ 6-12 meses: alrededor de 28 mg/Kg/día de fenilalanina. La ingesta total tiene pocas variaciones. Se añadirán hortalizas que, dependiendo de los controles de fenilalanina se contabilizarán como aporte de fenilalanina (*proteínas naturales*) o no.
 - ✓ 1-5 años: entre 10-30 mg/Kg/día de fenilalanina dependiendo del fenotipo. Se pueden añadir ciertos alimentos de bajo contenido proteico ($\leq 0,5$ gr de proteínas/100 gr de producto), como son los espaguetis especiales, galletas especiales, arroz especial, bombones especiales,.... fabricados para este tipo de pacientes. Estos alimentos mejoran la ingesta energética y proporcionan por cada 100 gr de peso menos de 25 mg de fenilalanina, por lo que algunos pacientes pueden tomarlos libremente.
- **Necesidades de aminoácidos esenciales.** Al limitar la ingesta proteica, es necesario administrar preparados especiales ricos en tirosina, y en cuya composición se incluyen hidratos de carbono, grasas, oligoelementos, vitaminas y todos los aminoácidos esenciales excepto la fenilalanina. Estas fórmulas especiales se darán en cantidad suficiente para aportar un mínimo de proteínas sin fenilalanina de:
- ✓ En menores de 2 años: 2,8 gr de proteínas "especiales"/Kg/día
 - ✓ En mayores de 2 años: 1,8 gr de proteínas "especiales"/Kg/día
 - ✓ Se recomienda administrarlas en el mayor número de tomas a lo largo del día, y en todo caso un número mínimo de 4 veces/día

2. Pacientes con fenotipo HPA: alimentación a seguir.-

Mientras mantengan niveles de fenilalaninemia < 6 mg/dl $0 < 4$ mg/dl en embarazadas con hiperfenilalaninemia, deberán seguir una alimentación normal

3. Controles de fenilalanina en sangre en pacientes con fenilcetonuria y HPA.-

Las recomendaciones actuales son:

- De los 0 a 6 meses: semanalmente
- De los 6 a los 24 meses: quincenalmente
- > de 2 años: 1/ mes
- En las embarazadas deberán efectuarse semanalmente
- En el caso de hiperfenilalaninemias más benignas los controles pueden no ser tan estrictos

4. Controles analíticos.-

- Analítica general (*recuento, fórmula, hemoglobina, funciones hepática y renal, proteinograma y aminograma*) al menos una vez al año
- Edad ósea: una vez al año

5. Controles neurológicos y psicológicos.-

- Se recomienda Test de Brunnet-Lezine a los 18 meses, Mc Carthy, Bender y Goodenough a los 3 años, WISC y WISC-R a los 6, 9, 12 y 15 años efectuados por gabinetes psicológicos.
- Práctica de RMI en la adolescencia ya que se han visto alteraciones en la sustancia blanca en T2 en adolescentes con niveles de fenilalanina > 10-12 mg/dl.

De cara a **la evaluación económica**, es necesario tener en cuenta que existen ya descritas más de 300 mutaciones del gen de la PAH y que puede presentarse una gran variedad clínica y bioquímica en los pacientes afectados de deficiencia de PAH. Desviat y col (**17**) describen 88 pacientes con f deficiencia de PAH y con un genotipo efectuado, 68 de los cuales (77,23 %) han podido reagruparse en cuatro grupos con los siguientes fenotipos:

- ✓ 14 pacientes (20,6 %) con fenotipo PKU severo
- ✓ 12 pacientes (17,6 %) con fenotipo PKU moderado
- ✓ 22 pacientes (32,4 %) con fenotipo PKU ligero
- ✓ 20 pacientes (29,4 %) con fenotipo HPA (*deficiencia de fenilalanina hidroxilasa con niveles de fenilalanina < 6 mg/dl*) y que por tanto no precisarán ninguna dieta “especial ”

B. Tratamiento de los defectos del cofactor BH4.

1. Deficiencias de síntesis de BH4 (Deficiencias de GTP-CH y PTPS)

- Alimentación normal
- Terapia con BH4: dosis entre 3-10 mg/Kg/día, repartidos entre 1-6 veces día para mantener niveles de fenilalanina < a 2,5 mg/dl
- Terapia con neurotransmisores: L-Dopa (+ *carbidopa entre 10-25 %*) 8-12 mg/Kg/día + 5HT 5-7 mg/Kg/día; ambos repartidos entre 4-6 dosis/día, antes de comer y juntos, dependiendo de los valores de neurotransmisores en LCR.
- Los controles clínicos, analíticos y psicológicos siguen la misma pauta que los pacientes con fenilcetonuria

2. Deficiencia de DHPR

- Dieta de bajo contenido en fenilalanina para niveles séricos de fenilalaninemia < a 2,5 mg/dl
- Terapia con neurotransmisores. Se seguirá la misma pauta que para los déficits de BH4
- No precisa terapia con BH4
- Tratamiento con ácido folínico; La DHPR actúa en múltiples reacciones de óxido-reducción celular, entre ellas la reducción de ácido fólico a ácido folínico en las neuronas. Es indispensable la administración de ácido folínico a dosis de 5-40 mg/día al menos en dos dosis

3. Deficiencias de PCD

- Se mantendrá un bajo contenido de fenilalanina en la dieta como en la fenilcetonuria.

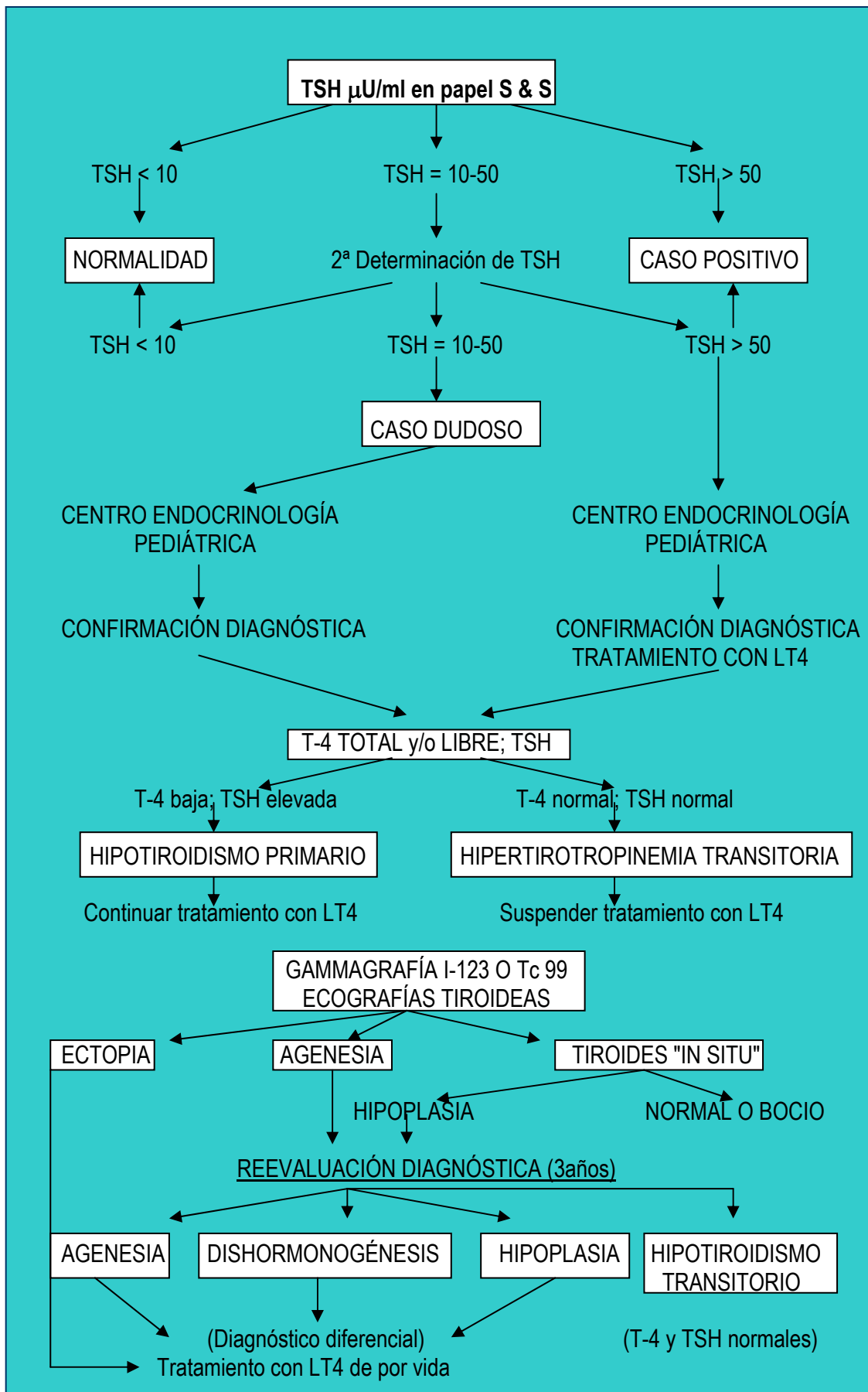


Figura 1. Protocolo de estudio del hipotiroidismo congénito

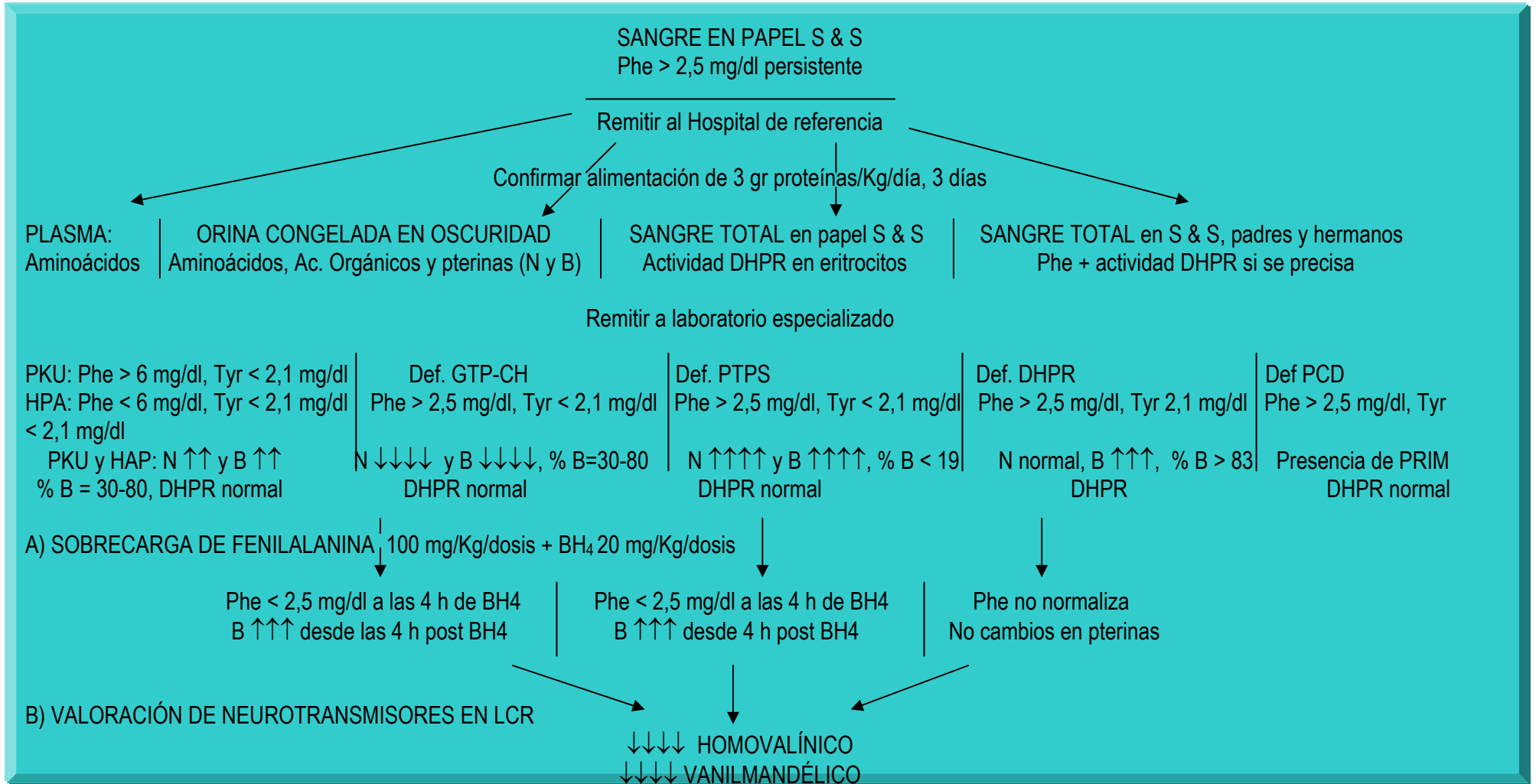


Figura 2. Protocolo de estudio de las hiperfenilalaninemias. Phe = Fenilalanina; Tyr = Tirosina; BH₄ = Tetrahidrobiopterina; DHPR = Dihidrobiopterina reductasa; N = Neopterina; B = Biopterina; PRIM = Primapterina; PKU = Déficit de fenilalanina hidroxilasa con niveles de fenilalanina > 6 mg/dl; HPA = Déficit de fenilalanina hidroxilasa con niveles de fenilalanina < 6 mg/dl; Def GTP-CH = deficiencia de GTP ciclohidrolasa; Def PTPS = deficiencia de 6 piruvoil tetrahidro biopterina sintetasa; Def PCD = deficiencia de carbinolamina deshidratasa; Def DHPR = deficiencia de dihidrobiopterina reductasa

Beneficios

Los beneficios están representados por los costes evitados que tendrían lugar como consecuencia de un hipotiroidismo o una fenilcetonuria sin tratar precozmente. Estos costes comprenden dos grandes aspectos: **1)** costes relacionados con los cuidados a lo largo de la vida de una persona con una de estas enfermedades sin tratar (*Beneficios directos*) y las pérdidas de productividad (*beneficios indirectos*) resultantes de la discapacidad.

1. Beneficios directos.- Estos incluyeron:

- Costes generados por cuidados asistenciales para retrasados mentales. Aquí se incluyen costes de institucionalización y crianza a niños y a adultos con discapacidades.
- Costes de la educación especial, teniendo sólo en cuenta la diferencia en costes con la educación normal.
- Ahorro de recursos sanitarios. Ya que el principal síntoma que conduciría a un niño sin tratar a la consulta sería el retraso mental, se tenían en cuenta los costes **del estudio de la deficiencia mental** (*incluyendo hemograma, bioquímica sanguínea, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, T3, T4, TSH, EEG, TAC y RMI de cráneo, serología TORCH, radiografías de carpo y rodillas, y cariotipo*). Por otro lado, habría que incluir tratamiento rehabilitador y programa de estimulación psicomotora, además de los costes en el tratamiento específico y de los controles de vigilancia del mismo que serían en este último caso contrarrestados ya que serían comunes a un niño tratado precozmente.

2. Beneficios indirectos.-

- Pérdidas de producción de los niños afectados. Estos costes se calcularon sobre la base de un salario medio y con los índices de paro en nuestra comunidad. Las pérdidas de producción de las personas afectadas que no obtendrían ningún empleo fueron estimadas en la base de ahorro a lo largo de la vida. Cuando teníamos en cuenta aquellos que podrían ser empleados se halló la diferencia entre el salario medio y el salario mínimo.
- Pérdidas en la producción de las madres de los niños afectados. Asumimos que la mitad de las ganancias de las madres que estaban empleadas se perdían al cuidar de sus hijos con una de estas enfermedades sin tratar precozmente. Además, asumimos un

valor para el "servicio doméstico", basado en salarios para trabajos similares en aquellas madres que no estaban empleadas.

3. Beneficios intangibles.- Estos serían los del valor "per se" de evitar la deficiencia mental.

Estas cifras tendrán que ser multiplicadas por una constante de tiempo, ya que los beneficios de las secuelas evitadas serán en tiempo futuro, y por ello será necesario equiparar costes y beneficios en el tiempo, ajustándolos a valores en el tiempo presente. Esta variable tendría la excepción de los cuidados efectuados en el plazo inferior a 1 año. Para ello se utilizan varias tasas de descuento (4 %, 6 % y 8 %), basados en el criterio del tipo de interés real como aproximación a la tasa marginal de preferencia temporal, teniendo en cuenta que la tasa que maneja actualmente el Servicio de Salud de la Comunidad es la del 6 %.

El periodo de vida laboral considerado es el de 16 a 65 años y ha sido corregido según las tasas de ocupación por grupos de edad. Los años de trabajo han sido valorados en función de la ganancia media y mínima por trabajador no cualificado en nuestra Comunidad. Al igual que los costes del tratamiento, los beneficios futuros han sido descontados a las tasas del 4, 6 y 8 %. No hemos tenido en cuenta la inflación ya que suponemos que esta afecta por igual a todos los gastos e ingresos.

Recogida y análisis de datos.-

- ❖ Los datos fueron recogidos de las bases de datos generadas en conformidad con la legislación vigente, a partir del programa de prevención de la subnormalidad de origen metabólico de la Comunidad Autónoma, y una vez ejecutadas y expuestas en una memoria por parte del coordinador del programa y sus colaboradores las labores de evaluación general anual del programa.
- ❖ Fue necesario asimismo tener en cuenta las bases de datos del Instituto Nacional de estadística, en cuanto a censo poblacional y nacimientos censados en las diferentes poblaciones de nuestra Comunidad.
- ❖ **Análisis de datos:** Los datos se expresarán por un lado en cifras absolutas en cuanto a número de recién nacidos testados, número de niños con resultado positivo a los tests, número de niños con la enfermedad confirmada, número de falsos positivos, número de

falsos negativos, número de recién nacidos/año en cada población de la Comunidad. Con estos datos se obtendrán posteriormente la sensibilidad, especificidad y efectividad del programa. Por otro lado se desmenuzará específicamente los gastos de cada una de las diferentes facetas del programa en cada uno de los apartados señalados anteriormente. Además, con la ayuda de los economistas colaboradores en el actual proyecto, se obtendrán los gastos ahorrados en pesetas especificados en cada uno de sus apartados, teniendo en cuenta las variables y circunstancias señaladas previamente.

Por último se expondrán los resultados en medidas de eficiencia, tales como ratios coste-beneficio o coste-efectividad, expresados en términos de incremento. Esto es, coste global por nº de casos diagnosticados, que expresados en ratio coste-efectividad sería cuantía en pesetas por 1 caso diagnosticado, y en término de incremento, cuantía de pesetas que incrementa o disminuye el 2º año del programa por caso diagnosticado, ya que con ello nos permitirá comparar los 2 años de análisis del programa, en la que el 2º, y por realizar una única toma, los costes absolutos estarán abarataados.

También se calculó el índice de beneficio neto, que sería:

$$BN = (1 - n) * (B1 - C4 - C5) - (C1 + C2 + C3) / I$$

Donde BN = Beneficios netos; n = Número de falsos negativos por caso; B1 = Beneficios directos debidos al ahorro por educación especial, cuidados sanitarios y sociales por caso detectado; C1 = Costes de recolección de muestras por 100.000 niños; C2 = Test de laboratorio; C3 = Repetición de los tests; C4 = Tratamiento dietético; C5 = Cuidados de seguimiento; I = Número de casos detectados por 100.000 niños "testados".

Existe una continua controversia sobre la inclusión de las pérdidas de productividad en los análisis económicos y sobre el modo correcto de evaluarlos (2). Por esta razón el beneficio neto fue calculado excluyendo las pérdidas de productividad, que son aportadas aparte.

Para efectuar los cálculos fueron admitidas una serie de hipótesis:

- ❖ Los cuidados institucionales, educación especial y empleo tras los cuidados institucionales para niños con retraso mental fueron asumidos basándonos en el grado de retraso mental y la situación en nuestra Comunidad de gastos sociales para personas disminuidas mentalmente. Esta información fue obtenida por llamadas telefónicas a las oficinas de

gastos sociales de los organismos oficiales, oficinas del INE, centros de cuidados institucionales de nuestra Comunidad y colegios para niños con deficiencia mental.

- ❖ Se tuvo en cuenta que los niños afectados de fenilcetonuria no diagnosticados precozmente por screening neonatal estarían afectados en 4 categorías: **1)** Los más severamente afectados (*Cociente intelectual < 20*); **2)** afectados severamente (*CI de 21-35*); **3)** afectados moderadamente (*CI entre 36 y 50*); y **4)** Ligeramente afectados (*CI de 51-85*). Se asumió por casuística anterior que estos representarían el 10 %, 30 %, 30 % y 30 % de todos los casos respectivamente **(5)**.
- ❖ Los niños afectados de hipotiroidismo congénito sin diagnóstico precoz estarían afectados de forma severa en el 55 % de los casos, de forma moderada en el 25 %, de forma leve en el 10 % de los casos, mientras que el restante 10 % sería normal **(6)**.
- ❖ La esperanza de vida se calculó: **a)** sin detección precoz de la enfermedad; Fenilcetonuria, 30 a 40 años para los afectados severamente; Hipotiroidismo congénito de 40 años para los afectados de forma severa, y 60 años si estuviesen afectados moderada o ligeramente.
- ❖ Con la puesta en marcha del programa se asumió que la eficacia del tratamiento sería total y que el 100 % de los niños detectados y tratados precozmente de fenilcetonuria y de hipotiroidismo congénito tendrían un desarrollo normal.
- ❖ También se asumió que la evolución y cuidados que necesitarían estos niños serían:
 - Los niños más severamente afectados necesitarían cuidados institucionales para niños y adultos con minusvalías severas físicas y mentales desde los 3 hasta los 65 años.
 - Los niños severamente afectados necesitarían una institución para retrasados mentales desde los 3 hasta los 18 años, posteriormente sólo un 5 % conseguirían un empleo con un salario mínimo, mientras que el 95 % restante necesitarían seguir en una institución para rehabilitación y para adultos minusválidos hasta los 65 años.
 - Los niños afectados moderadamente necesitarían ser ingresados en un centro de cuidados de día para niños con retraso mental desde los 3 hasta los 7 años y necesitarían educación especial en colegios para niños con retraso mental hasta los 18 años; tras esta edad mientras el 30 % encontrarían un empleo con salario mínimo, el 70 % restante serían admitidos en una institución de rehabilitación para adultos con minusvalía hasta los 65 años.
 - Los niños ligeramente afectados deberían ser admitidos en un colegio de cuidados especiales de enfermería para niños de 3 a 7 años, y a partir de aquí ser sometidos a educación especial para niños con retraso mental en una escuela primaria hasta los 15 años; más tarde continuarían en un colegio especial para niños minusválidos hasta los

18 años; mientras un 60 % encontrarían empleo a un salario mínimo, el restante 40 % serían admitidos en instituciones laborales protegidos institucionalmente hasta los 65 años.

Análisis de sensibilidad.

Se realizó un análisis de sensibilidad, para dar robustez al estudio, utilizando como variables las distintas tasas de descuento.

Tasa de descuento utilizada.-

Hay dos teorías que compiten respecto a la medida apropiada para la tasa de descuento en los proyectos públicos (*tasa de descuento social*):

- ✓ La tasa verdadera de rendimiento (*a la sociedad*), a la que se renuncia en el sector privado
- ✓ La tasa social de preferencia temporal

La tasa social de preferencia temporal es una medida de la buena voluntad o complacencia de la sociedad para renunciar a un consumo actual (*satisfacción*) al objeto de obtener un consumo mayor mañana. Con frecuencia se supone que la tasa de interés de una inversión libre de riesgo (*por ej. La deuda del estado a largo plazo*) representa la preferencia individual de los inversores para renunciar al presente por el futuro y que dicha tasa es la preferencia temporal del individuo. Si la tasa de preferencia temporal colectiva es simplemente la suma de las tasas individuales, la tasa necesaria viene dada por la tasa actual de rendimiento de la deuda estatal a largo plazo.

Sin embargo, en la práctica, es admisible seleccionar una mejor estimación global y modificarla de forma sistemática en un análisis de sensibilidad para determinar su influencia sobre las condiciones del estudio

En nuestro estudio hemos trabajado con tres tasas, y no hemos tenido en cuenta la inflación, ya que suponemos que todos los elementos que forman parte del programa van a sufrir la misma inflación. Estas tasas fueron:

- ✓ 4% Tipo interés de la deuda pública a largo plazo
- ✓ 6 % tasa recomendada por el Servicio Regional de Salud
- ✓ 8% tasa para compararnos con otros estudios.

Dichas tasas son:

- ✓ Consistentes con la teoría económica (*entre el 2 y 10%*)
- ✓ Incluyen cualquiera de las tasas recomendadas con el gobierno (*5-10%*)
- ✓ Están en el rango de las tasas empleadas en otros estudios con los que se podría comparar los resultados.

Una vez, con todas estas premisas sentadas, de cara a simplificar los datos, para hacer más fácil su manejo y entendimiento, se elaboraron unas tablas para la recogida y análisis de los mismos. Estas tablas son las siguientes:

Tabla 1. Costes de detección y confirmación de metabolopatías congénitas

	Hipotiroidismo Congénito (HC)	Fenilcetonuria (PKU)
Costes del Centro de Prevención de la subnormalidad	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Realización de pruebas ➤ Envío de muestras ➤ Laboratorio ➤ Coordinación y administración 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Igual que en el HC
Pérdidas por parte de los padres al efectuar una 2 muestra		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se calcula nº de horas perdidas (3 horas) por uno de los padres
Confirmación diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ TSH ➤ 3 horas de pérdida laboral 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sólo en caso de alta precoz ➤ Test fenilalanina ➤ 3 horas de pérdida laboral

Tabla 2. Tratamiento por casos detectados precozmente

	Hipotiroidismo Congénito	Fenilcetonuria
Duración del tratamiento	De por vida	De por vida
Tratamiento Dietético	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 150 gr de XPHEN TYR/día el 1º año; 90 gr Maxamaid/día entre 1-5 años; 135 gr Maxamaid/día entre los 6-10 años; después 162,5 g Maxamaid/día. ➤ Además alimentos bajos en proteínas ➤ Sólo el 80 % de los detectados
Cuidados de seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 7 visitas en los primeros 6 meses ➤ 7 tests sanguíneos (T4, TSH) en 6 meses ➤ Rx ósea al nacimiento ➤ Reevaluación diagnóstica; (T4, TSH séricas, ecografía y gammagrafía tiroidea, tiroglobulina, Ac. Antitiroideos y antibloqueantes madre y niño) solo al 60 % ➤ Estudio de dishormogénesis (12 %) ➤ A los costes totales le añadimos un 8 % (hipotiroidismo transitorio) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 13 días de ingreso en 1º año ➤ 24 visitas ambulatorias en 3 años ➤ 36 test fenilalanina 1º año; 24 test el 2º año y 12 test el 3º ➤ Analítica general y Rx Carpo/año ➤ Examen psicológico a los 18 meses, 3, 6, 9, 12 y 15 años ➤ RMI en la adolescencia ➤ Gastos de embarazo (50 % detectados) (1,5 por mujer) ➤ El 20 % de los detectados sólo precisarían el 50 % de estos cuidados
Tratamiento Médico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Levotiroxina: 10-15 µgr/Kg/día (sólo incluíamos 6 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sólo al 2 % y durante 3 años ➤ BH4: 3-10 mg/día ➤ L-Dopa + Carbidopa 8-12 mg/kg/día ➤ 5HT: 5-7 mg/Kg/día ➤ Ácido Folínico: 5-40 mg/día (Sólo al 1%)
Supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 40 años en el 55 % ➤ 60 años en el 25 % 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 35 años

Tabla 3. Cuidados sociales para casos no detectados precozmente

	Hipotiroidismo Congénito	Fenilcetonuria
Educación Especial	➤ Precisan el 90 % de los casos	➤ Educación especial el 90 % ➤ El 10 % es imposible asistirlos
Cuidados residenciales	➤ El 55 % precisan cuidados residenciales de los 5 a los 18 años ➤ El 50 % restante cuidados de crianza de los 5 a los 18 años ➤ El 55 % de los adultos precisan alta dependencia de cuidados residenciales ➤ El 50 % restante de los adultos baja dependencia residencial	➤ 65 % de los niños precisan cuidados residenciales de 5 a 18 años ➤ El 50 % de los restantes precisan cuidados de crianza desde los 5 a los 18 años ➤ El 65 % de los adultos (≥ 18 años) tienen alta dependencia de cuidados residenciales ➤ El resto de adultos baja dependencia residencial

Tabla 4. Cuidados sociales por casos no detectados precozmente

(Expresados en Ptas./año)

	COSTES POR AÑO (Ptas.)	FUENTES y NOTAS
Enseñanza Primaria y secundaria corriente desde los 0 a los 16 años	318.738	Consejería de Educación del Gobierno Autónomo. Dirección General de Centros (Escolarización en niveles no universitarios)
Escuelas Especiales:		Asociación Familiar Prominusválidos Psíquicos de la Provincia). Centro Privado. Atención de 8 a 15 Horas
✓ Colegio Especial (3-18 años)	696.419	
✓ Centro Ocupacional (personas afectadas moderadamente)	674.131	
✓ Centros asistenciales (afectados severamente)	645.625	
Cuidados Institucionales:		Unidad de Deficientes Mentales del Hospital Psiquiátrico de la provincia y Centro de Atención de Minusválidos Psíquicos (CAMP).
➤ Niños y adultos alta dependencia	2.348.344	
➤ Adultos con baja dependencia	3.280.757	
Consumo normal	360.000	

Tabla 5. Pérdidas de productividad por casos no detectados precozmente

	Hipotiroidismo Congénito	Fenilcetonuria
Productividad Paterna	Para la mitad de las familias cuyos hijos discapacitados viven en casa, el salario es perdido por uno de los padres porcentualmente según la edad	El salario es perdido por uno de los padres en el 50 % de los casos con niños afectados de PKU sin tratar y sin institucionalizar
Productividad del niño afectado	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El 75 % del salario es perdido en su totalidad en los niños sin tratar a la edad de 18--65 años respectivamente ✓ El resto sólo obtendría un salario mínimo 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El 85 % del salario se pierden en los casos no tratados a los 18-65 años respectivamente ✓ El resto sólo obtendría un salario mínimo

Tabla 6. Pérdidas de productividad por casos no detectados precozmente

(Expresadas en Ptas./año)

	COSTES POR AÑO (Ptas.)	FUENTE Y NOTAS
Ganancias de los padres: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Niño de 4 - 12 años ➤ Niño de 13-18 años ➤ De 18 en adelante 	519.030 1.038.060 1.557.090	Tiempo medio de dedicación que necesitaría de más un niño con deficiencias frente a un niño normal valorado a salario mínimo
Ganancias de los pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Edad de 18-24 años ➤ Edad de 25-34 años ➤ Edad de 35-49 años ➤ Edad de 50-59 años ➤ Edad de 60-64 años 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ El Salario medio de un trabajador no cualificado es de 150.000 ptas./mes (<i>INE 1996 y actualizaciones según IPC</i>) ➤ Salario mínimo interprofesional 69.730 ptas./mes. ➤ La edad de jubilación es a los 65 años ➤ Tasa de paro: 17,19 %

Tabla 7. Ahorro de los recursos sanitarios en niños detectados precozmente

	Hipotiroidismo Congénito	Fenilcetonuria
Estudio de la deficiencia Mental	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemograma ✓ Bioquímica Sanguínea ✓ Aminograma en sangre y orina ✓ Ácidos orgánicos en orina ✓ T3, T4, TSH ✓ Rx de carpo y rodillas ✓ Serología TORCH ✓ Amonio, ácidos láctico y pirúvico ✓ Cariotipo ✓ Electroencefalograma ✓ TC de cráneo ✓ RMI de cráneo 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Igual que para el hipotiroidismo
Tratamiento Rehabilitador y programa de estimulación psicomotriz	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 visita al médico rehabilitador/2 meses el 1º año, después cada 4 meses hasta los 18 años, y 1 año toda la vida ✓ Tratamiento fisioterápico 4 veces/ semana hasta los 3 años, después 2 veces semana hasta los 18 años, después una vez semana toda la vida ✓ Incluiría al 90 % de los casos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Igual que para el hipotiroidismo ✓ Incluiría al 100 % de los casos

RESULTADOS

En el periodo de tiempo transcurrido entre Noviembre de 1997 y el de 16 de Noviembre de 1998 se han testado un total de 17.553 recién nacidos, con un descenso del 0,2 % respecto al año anterior; sin embargo en los listados figuran 24.173, ya que a 6.620 neonatos se les hizo una 2ª ó 3ª toma, al haber sido dados de alta de la Maternidad precozmente y estar recomendado en estos casos una 2ª muestra de sangre a los 5 días de edad, para disminuir la posibilidad de falsos negativos para la fenilcetonuria.

De estos 6.620 recién nacidos a los que se les solicitó una 2ª muestra, 121 fueron para determinar TSH y T4 neonatal, y 6.499 para realizar una nueva determinación de fenilalanina en sangre. Los resultados comparados están expresados en la tabla siguiente:

Tabla 16. Datos generales del screening metabólico neonatal en los años 1998 y 1996

Año del screening	1998	1996
Total de niños testados	17.553	17.188
Cobertura	100 %	98 %
Nº de segundas tomas	6.620	7644

Los intervalos de tiempo transcurridos desde el nacimiento hasta la puesta en práctica del tratamiento están expuestos en la tabla 17 y representados gráficamente en la figura 3.

Tabla 17. Intervalos de tiempo en las diferentes fases del procesado de muestras del “screening” metabólico neonatal en la Comunidad Autónoma para los años 1996 y 1998.

INTERVALO DE TIEMPO	MEDIA (días)		DESVIACIÓN TÍPICA		RANGO (días)	
Año del Screening	1998	1996	1998	1996	1998	1996
Intervalo de Tiempo de la 1ª muestra	4,10 (♣)	5,42	3,21	4,32	1 - 94	1 - 94
Tiempo de llegada al centro de Detección	5,08 (♣)	8,18	4,80	5,94	1 - 72	1 - 99
Tiempo de procesado de muestras	2,10 (N.S)	2,46	1,66	1,72	1 - 15	1 - 23
Tiempo total de detección de casos	11,15 (♣)	15,09	6,3	8,4	(*)	(*)

(♣) Al utilizar el test de la “t” de comprobación de hipótesis para muestras independientes para 2 colas ($1.00 - 2\alpha$) se encontraron diferencias significativas al nivel de $p < 0,01$ en esos periodos de tiempo.

(*) En todos los casos se inició el tratamiento antes del mes de edad. En 543 casos se desconoce el valor por no constar

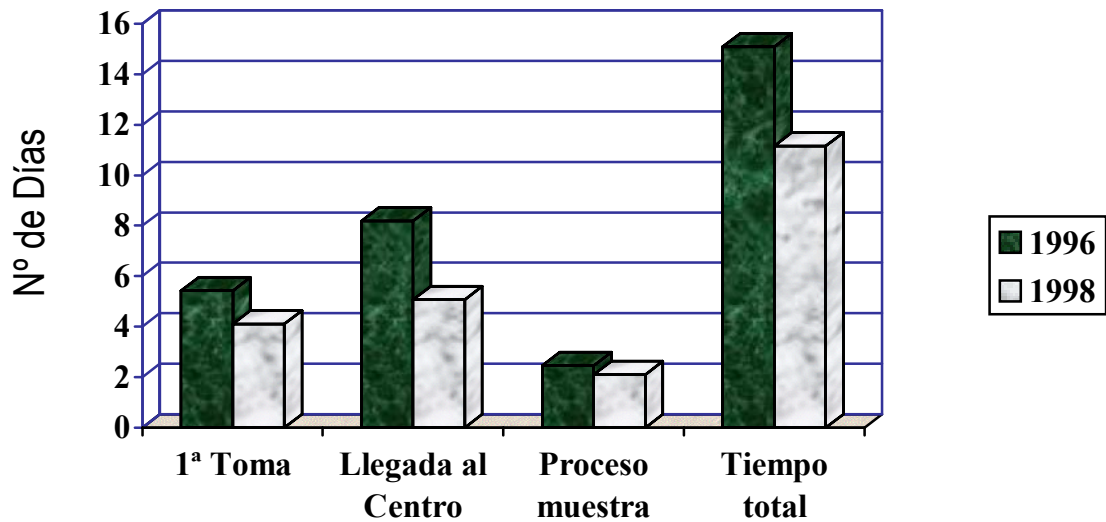


Figura 3. Periodos de tiempo en días consumidos durante todo el proceso de detección de enfermedades metabólicas en el programa de screening en los años 1996 y 1998.

La distribución de los niños estudiados según la isla de procedencia esta reflejada en la tabla 18.

Tabla 18. Distribución de los recién nacidos testados en 1998 por zona de procedencia (*)

ZONA	TOTAL PRUEBAS	Nº DE RNs	DÍAS DE TOMA	DÍAS DE CORREO	DÍAS DE PROCESO
Zona T	7328	6991	5,1	3,2	2,3
Zona G	14024	7906	2,8	5,3	1,8
Zona LP	639	634	3,3	9,9	2,1
Zona LG	135	134	4,9	8,0	2,4
Zona H	60	59	2,2	7,9	2,1
Zona L	1130	1119	6,6	9,0	2,3
Zona F	727	691	4,8	9,0	2,8

(*) Existen 99 casos en los que no figura la zona de procedencia, correspondiendo a los recién nacidos de madres que estaban de vacaciones y en cuyo formulario se puso el domicilio habitual para que se le remitiesen los resultados o a los que no se les rellenó adecuadamente el formulario.

Entre otros datos, cabe destacar que existieron 6 muestras insuficientes en LA Zona T. También se encontraron 1.384 muestras con datos mal rellenados; ello ha dado lugar a su devolución por el servicio de correos, lo que supone un 5,7 % de las muestras remitidas, que es una décima superior a la del año anterior. En dichos casos es posible darles a los padres el resultado telefónicamente, cuando éstos reclaman, merced a la informatización del programa. Su distribución por zonas ha sido:

Tabla 20. Muestras con datos mal rellenados distribuidos por zonas y por año del cribado

Año de screening	1996	1988
Zona G	829	831
Zona T	657	444
Zona L	43	52
Zona F	26	37
Zona LP	13	18
Zona H	0	0
Zona LG	2	2

Han existido un total de 318 reclamaciones telefónicas (*el año anterior fueron 229*), en su mayor parte debido a cartas devueltas por correos debido a datos incorrectos en el domicilio, y en algún caso correspondía a muestras que no habían llegado nunca al centro de detección. La distribución de reclamaciones por zonas fue:

Tabla 21. Reclamaciones telefónicas por devoluciones de correos, distribuidas por islas en el año 1998

Zona G	60
Zona T	218
Zona L	17
Zona F	17
Zona LP	4
Zona H	0
Zona G	2

Por último, en cuanto a los resultados del “screening” metabólico (*casos detectados*), los resultados están reflejados en la tabla siguiente.

Tabla 22. Resultados del programa de detección precoz de enfermedades metabólicas (*Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria*) en la Comunidad Autónoma.

Trastorno metabólico	Nº de casos detectados		Incidencia		
	Año del screening	1988	1996	1998	1996
Hipotiroidismo Congénito		9	5	5,12/10.000	2,91/10.000
Hipotiroidismo probable (♦)		1	0	0,56/10.000	0
Hipotiroidismo dudoso (♣)		11	2	6,27/10.000	1,16/10.000
Hipotiroidismo transitorio (*)		97	18	55,26/10.000	10,47/10.000
Hipotiroidismo del prematuro (♣)		2	0	1,34/10.000	0
Fenilcetonuria Clásica		1	1	0,56/10.000	0,58/10.000
Hiperfenilalaninemia Transitoria (*)		3	3	1,71/10.000	1,74/10.000
Otras hiperfenilalaninemias		5	0	2,85/10.000	0

(*) Se refiere a aquellos RNs que en la 2ª prueba (*de confirmación diagnóstica*) la analítica se normalizó

(♦) RN que tras ser sometido a estudio por el Servicio de Endocrinología Pediátrica sigue tratamiento como hipotiroidismo congénito hasta los 3 años

(♣) RNs que tras estudio por Servicio de Endocrinología Pediátrica se les ha suspendido el tratamiento con levotiroxina

En el año anterior y el curso del presente no se han registrado casos falsos negativos, por lo que podríamos asignar a las pruebas de screening una **sensibilidad** del **100 %** tanto para el hipotiroidismo congénito como para la fenilcetonuria. En el año 1998, si tenemos en cuenta la disminución del nivel de TSH para la positividad de la prueba, vemos que existieron 97 casos de hipotiroidismo transitorio, 11 dudosos, y 2 hipotiroidismos transitorios del prematuro (*todas ellas consideradas como falsos positivos*) la prueba tendría una **especificidad** del **99,33 %** para el hipotiroidismo congénito. En el caso de la fenilcetonuria, si consideramos un total de 8 pruebas falsamente positivas, nos daría una **especificidad** del **99,95 %**. El **valor predictivo** de una **prueba positiva** para el hipotiroidismo congénito sería del **7,63 %**, mientras que para una **prueba negativa** sería del **100 %**. Para la fenilcetonuria, el **valor predictivo** de una prueba positiva sería del **11,11 %**, mientras que para una prueba negativa sería del **100 %**. Estos resultados están expuestos en la tabla 23. La representación gráfica del valor predictivo de enfermedad de una prueba de screening positiva en relación con el año de la detección lo encontramos en la figura 4.

Tabla 23. Análisis de los resultados globales programa de screening

Año del screening	Hipotiroidismo Congénito		Fenilcetonuria	
	1998	1996	1998	1996
Casos detectados	9	5	1	1
Nº de test nulos	6	3	6	3
Nº de falsos negativos	0	0	0	0
Nº de falsos positivos	109	20	8	3
Sensibilidad	100 %	100 %	100 %	100 %
Especificidad	99,3 %	99,85 %	99,95 %	99,98 %
Valor predictivo de una prueba positiva	7,63 %	20 %	11,11 %	25 %
Valor predictivo de una prueba negativa	100 %	100 %	100 %	100 %

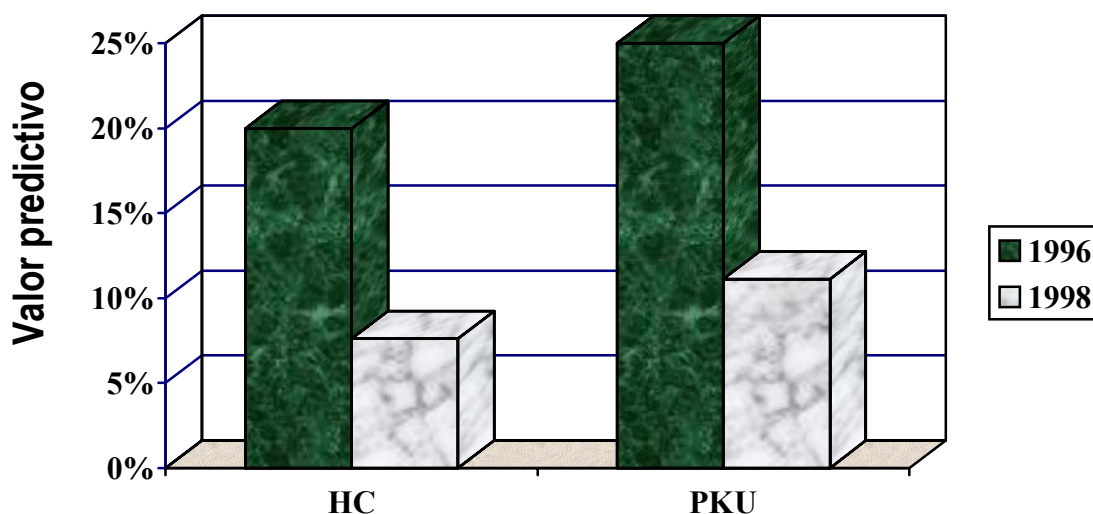


Figura 4.- Valor predictivo de enfermedad de una prueba de screening positiva para el hipotiroidismo congénito (HC) y para la fenilcetonuria (PKU) en función del año en que se practicó el screening.

Gastos de la prueba de detección precoz de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria

La situación de gastos debido a los ocasionados sólo por los tests de cribado neonatal en el año 1998, tal y como figuran en el Centro de Prevención de la Subnormalidad de origen metabólico en la Comunidad Autónoma son los siguientes:

**CENTRO DE PREVENCIÓN DE LA SUBNORMALIDAD DE ORIGEN METABÓLICO DE LA
COMUNIDAD AUTÓNOMA**

17.019.340.- Ptas.

GASTOS EFECTUADOS DURANTE EL AÑO 1998

1) Cantidad para compensar a la Universidad (2%)	340.000.- Ptas
2) Gastos específicos del Programa (84%).....	14.280.000. -Ptas.
Personal contratado.....	3.850.000. - Ptas.
✓ Concepción Rodríguez. González.	1.600.000.- Ptas.
✓ Esther M. Rodríguez Brito.....	1.250.000.- Ptas.
✓ Pilar Martín Martín.	1.000.000.- Ptas.
Seguro de responsabilidad civil.....	82.861.- Ptas.
Dipesa.....	145.000.- Ptas.
Oxígeno s.l.	96.139.- Ptas.
Acefe.....	174.812.- Ptas.
MRW.....	258.796.- Ptas.
EG&G INSTRUMENTES.....	1.965.803 - Ptas.
Imprenta.....	232.156.- Ptas.
ICN (TSH neonatal).....	208.000.- Ptas.
Life Sciences Inter. (PKU).....	571.560 - Ptas.
Litografía Romero.....	957.743 - Ptas.
Sociedad Esp. Bioquímica.....	20.000. - Ptas.
Librería Pathos.....	42.545. - Ptas.
New Informatic	2.926. - Ptas.
Life Sciences Inter.....	77.200. - Ptas.
Cartería.....	775.041. - Ptas.
EG&G Instruments (adjudicación).....	3.000.000. - Ptas.
3) 14% restante.....	2.380.000. - Ptas.
70% compensación profesores.....	1.666.000. - Ptas.
15% se atribuye al Dpto.	357.000. – Ptas.
15% se atribuye a la Universidad.....	357.000. – Ptas.

TOTAL: 17.019.340

Los gastos efectuados en el año 1996 ascendieron a un total de **16.540.981 ptas**. Y siguieron una distribución equivalente.

Análisis económico del programa de screening metabólico neonatal en la Comunidad Autónoma.-

En lo referente al análisis de los datos económicos propiamente dicho, están representados en las tablas que siguen a continuación . En las tablas 24 y 25 están expuestos de forma detallada los costes y los beneficios respectivamente, en las que además quedan reflejados los diferentes datos obtenidos con análisis de sensibilidad efectuado. En las tablas 26 a 34 están estos datos resumidos para los años 1996 y 1998, incluyendo diferentes ratios beneficio/coste, también con los valores obtenidos tras efectuar análisis de sensibilidad con diferentes tasas de descuento anual. Por último en la tabla 35 quedan reflejados los índices coste-efectividad del programa.

A continuación de las tablas, se exponen diferentes gráficas (**figuras 5, 6, 7, 8 y 9**) en las que se pueden observar como varían los índices o ratios beneficio coste por año de detección, en función de los diferentes análisis de sensibilidad.

Tabla 24. Costes totales del programa de cribado metabólico neonatal en la comunidad en el año 1998 (en miles de ptas.) (*)

Capítulos de coste	Media mejor estimada	Rango inferior	Rango superior
Costes del Centro de Prevención de la Subnormalidad	17.019	17.019	17.019
Pérdidas producción padres para efectuar 2ª muestra (6620 casos)	20.706	20.706	20.706
Confirmación diagnóstica: ✓ 10 casos de hipotiroidismo ✓ 11 casos dudosos ✓ 1 caso fenilcetonuria ✓ 8 casos de hiperfenilalaninemias transitorias	1.209 341 6.070 110	660 341 5.727 110	1.508 341 7.141 110
Gastos de seguimiento: Hipotiroidismo congénito (10 casos): ✓ Consultas, Tests sanguíneos, Rx ✓ Reevaluación diagnóstica ✓ Hipertiroidismo transitorio ✓ Pérdidas productividad paterna Fenilcetonuria (1 caso y 8 falsos positivos): ✓ Ingreso hospitalario ✓ Consultas, Test sanguíneos, Rx, examen psicológico, RMI, etc. ✓ Pérdidas productividad paterna	884 222 88 244 524 742 116	421 185 48 123 282 641 94	1.115 259 110 304 1.647 690 116
Tratamiento dietético Fenilcetonuria (1 caso):	5.250	5.250	5.250
Tratamiento farmacológico: ✓ Hipotiroidismo (10 casos) ✓ Fenilcetonuria (1 caso)	15 5	6 5	24 5
Total de los costes del programa	45.815	44.781	47.245

(*) Tipo de descuento 6%

Tabla 25. Beneficios totales del programa de cribado metabólico neonatal en canarias en el año 1998 (en miles de ptas.) (*)

Capítulos de beneficios	Media mejor estimada	Rango inferior	Rango superior
<u>Beneficios directos:</u>			
1. Ahorro de los recursos sanitarios	57.704	17.066	84.920
✓ Estudio Subnormalidad (11 casos)	1.826	1.826	1.826
✓ Tratamiento Fisioterapéutico:			
• 10 casos de HC Y 1 de PKU	55.878	15.240	83.094
2. Educación especial:	25.590	23.884	
• 10 casos de HC	23.884	20.472	---
• 1 caso de PKU	1.706	3.412	---
3. Cuidados residenciales:	194.309	142.177	300.152
✓ Cuidados de institucionalización			
• 10 casos de HC	173.773	126.380	268.557
• 1 caso de PKU	20.536	15.797	31.595
<u>Beneficios indirectos:</u>			
1. Productividad paterna	31.369		
• 10 casos de HC	29.106		
• 1 caso de PKU	2.263		
2. Productividad del niño afectado	121.632	69.944	139.888
• 10 casos de HC	109.949	63.585	127.171
• 1 caso de PKU	11.683	6.359	12.717
<u>Beneficios totales</u>	430.604	253.071	524.960

HC = Hipotiroidismo congénito
 PKU = Fenilcetonuria

(*) Tipo de descuento 6%

Tabla 26. Beneficios totales del programa de cribado metabólico neonatal en canarias en el año 1996 (en miles de ptas.) (*)

Capítulos de beneficios	Media mejor estimada	Rango inferior	Rango superior
1. Beneficios directos:			
Ahorro de los recursos sanitarios	32.484	10.233	84.920
✓ Estudio Subnormalidad (6 casos)	996	996	996
✓ Tratamiento Fisioterapéutico:			
• 5 casos de HC y 1 PKU	30.824	8.573	83.260
Educación especial:	13.648	13.648	---
• 5 casos de HC	11.942	10.236	---
• 1 caso de PKU	1.706	3.412	---
Cuidados residenciales:	107.423	78.987	165.874
✓ Cuidados de institucionalización			
• 5 casos de HC	86.886	63.190	134.279
• 1 caso de PKU	20.537	15.797	31.595
2. Beneficios indirectos:			
Productividad paterna	16.817		
• 5 casos de HC	14.553		
• 1 caso de PKU	2.269		
Productividad del niño afectado	66.658	38.151	76.302
• 5 casos de HC	54.974	31.793	63.585
• 1 caso de PKU	11.684	6.359	12.717
Beneficios totales	237.029	141.019	327.096

HC = Hipotiroidismo congénito

PKU = Fenilcetonuria

(*) Tipo de descuento 6%

Tabla 27. Análisis de sensibilidad de los costes y beneficios del programa de cribado metabólico neonatal en el año 1998 (*media mejor estimada*)

	Tasa descuento (4 %)	Tasa descuento (6 %)	Tasa descuento (8 %)
Costes totales del programa	46.036	45.815	45.608
Beneficios totales del programa	599.057	430.604	323.547
Beneficios directos del programa	377.670	277.603	212.526
Beneficios indirectos del programa	221.387	153.002	111.022
Beneficio neto del programa	553.021	384.789	277.939
Índice coste-efectividad	1.547	1.547	1.547
Ratio beneficio/coste bruto (1)	13,01	9.40	7.09
IBC neto (2)	12.01	8.40	6.09
VAN (3)	553.021	384.789	277.939

(1) Índice o ratio beneficio coste bruto = (B directos + B indirectos) / Costes del programa

(2) IBC neto =
$$\frac{(B \text{ directos} + B \text{ indirectos}) - \text{Costes del programa}}{\text{Costes del programa}}$$

(3) Valor actual neto (VAN) = Beneficios actualizados – Costes actualizados

Tabla 28. Análisis de sensibilidad de los costes y beneficios del programa de cribado metabólico neonatal en el año 1998 (*Rango inferior*)

	Tasa descuento (4 %)	Tasa descuento (6 %)	Tasa descuento (8 %)
Costes totales del programa	44.989	44.781	44.585
Beneficios totales del programa	350.888	253.071	190.244
Beneficios directos del programa	252.153	183.127	138.546
Beneficios indirectos del programa	98.734	69.944	51.699
Beneficio neto del programa	305.898	208.290	145.656
Índice coste-efectividad	1,547	1,547	1,547
Ratio beneficio/coste bruto (1)	7,80	5,65	4,27
IBC neto (2)	6,80	4,65	3,27
VAN (3)	305.898	208.290	145.656

(1) Índice o ratio beneficio coste bruto = (B directos + B indirectos) / Costes del programa

(2) IBC neto =
$$\frac{(B \text{ directos} + B \text{ indirectos}) - \text{Costes del programa}}{\text{Costes del programa}}$$

(3) Valor actual neto (VAN) = Beneficios actualizados – Costes actualizados

Tabla 29. Análisis de sensibilidad de los costes y beneficios del programa de cribado metabólico neonatal en el año 1998 (*rango superior*)

	Tasa descuento (4 %)	Tasa descuento (6 %)	Tasa descuento (8 %)
Costes totales del programa	47.501	47.245	47.005
Beneficios totales del programa	715.218	524.960	400.399
Beneficios directos del programa	517.749	385.072	297.001
Beneficios indirectos del programa	197.469	139.888	103.398
Beneficio neto del programa	667.717	477.714	400.399
Índice coste-efectividad	1,547	1,547	1,547
Ratio beneficio/coste bruto (1)	15,06	11,11	8,52
IBC neto (2)	14,06	10,11	7,52
VAN (3)	667.717	477.714	400.399

(1) Índice o ratio beneficio coste bruto = (B directos + B indirectos) / Costes del programa

(2) IBC neto =
$$\frac{(B \text{ directos} + B \text{ indirectos}) - \text{Costes del programa}}{\text{Costes del programa}}$$

(3) Valor actual neto (VAN) = Beneficios actualizados – Costes actualizados

Tabla 30. Análisis de sensibilidad de los costes y beneficios del programa de cribado metabólico neonatal en el año 1996 (*media mejor estimada*)

	Tasa descuento (4 %)	Tasa descuento (6 %)	Tasa descuento (8 %)
Costes totales del programa	47.694	47.479	48.276
Beneficios totales del programa	329.319	237.029	178.339
Beneficios directos del programa	208.586	153.555	117.748
Beneficios indirectos del programa	120.733	83.475	60.591
Beneficio neto del programa	281.625	189.551	130.063
Índice coste-efectividad	2.757	2.757	2.757
Ratio beneficio/coste bruto (1)	6,90	4,99	3,69
IBC neto (2)	5,90	3,99	2,69
VAN (3)	281.625	189.551	130.063

(1) Índice o ratio beneficio coste bruto = (B directos + B indirectos) / Costes del programa

(2) IBC neto =
$$\frac{(B \text{ directos} + B \text{ indirectos}) - \text{Costes del programa}}{\text{Costes del programa}}$$

(3) Valor actual neto (VAN) = Beneficios actualizados – Costes actualizados

Tabla 31. Análisis de sensibilidad de los costes y beneficios del programa de cribado metabólico neonatal en el año 1996 (*rango inferior*)

	Tasa descuento (4 %)	Tasa descuento (6 %)	Tasa descuento (8 %)
Costes totales del programa	46.958	46.754	46.561
Beneficios totales del programa	195.267	141.019	106.187
Beneficios directos del programa	141.411	102.868	77.988
Beneficios indirectos del programa	53.855	38.151	28.199
Beneficio neto del programa	148.308	94.266	59.626
Índice coste-efectividad	2.757	2.757	2.757
Ratio beneficio/coste bruto (1)	4,16	3,02	2,28
IBC neto (2)	3,16	2,02	1,28
VAN (3)	148.308	94.266	59.626

(1) Índice o ratio beneficio coste bruto = (B directos + B indirectos) / Costes del programa

(2) IBC neto =
$$\frac{(B \text{ directos} + B \text{ indirectos}) - \text{Costes del programa}}{\text{Costes del programa}}$$

(3) Valor actual neto (VAN) = Beneficios actualizados – Costes actualizados

Tabla 32. Análisis de sensibilidad de los costes y beneficios del programa de cribado metabólico neonatal en el año 1996 (*rango superior*)

	Tasa descuento (4 %)	Tasa descuento (6 %)	Tasa descuento (8 %)
Costes totales del programa	48.993	48.743	48.506
Beneficios totales del programa	439.679	327.096	252.884
Beneficios directos del programa	331.969	250.794	196.485
Beneficios indirectos del programa	107.710	76.302	56.399
Beneficio neto del programa	390.686	278.353	204.378
Índice coste-efectividad	2.757	2.757	2.757
Ratio beneficio/coste bruto (1)	8,97	6,71	5,21
IBC neto (2)	7,97	5,71	4,21
VAN (3)	390.686	278.353	204.378

(1) Índice o ratio beneficio coste bruto = (B directos + B indirectos) / Costes del programa

(2) IBC neto =
$$\frac{(B \text{ directos} + B \text{ indirectos}) - \text{Costes del programa}}{\text{Costes del programa}}$$

(3) Valor actual neto (VAN) = Beneficios actualizados – Costes actualizados

Tabla 33. Resultados resumidos del análisis de sensibilidad para el año 1996

Tasa de descuento	Media Mejor Estimada			Rango Inferior			Rango superior		
	4 %	6 %	8 %	4 %	6 %	8 %	4 %	6 %	8 %
Costes Totales del programa	47.694	47.479	48.276	46.958	46.754	46.561	48.993	48,743	48.506
Beneficios Totales del programa	329.319	237.029	178.339	195.267	141.019	106.187	439.679	327.096	252.884
Ratio B/C	6,90	4,99	3,69	4,16	3,02	2,28	8,97	6,71	5,21
VAN B-C	281.625	189.551	130.063	148.308	94.266	59.626	390.686	278.353	204.378

Tabla 34. Resultados resumidos del análisis de sensibilidad para el año 1998

Tasa de descuento	Media Mejor Estimada			Rango Inferior			Rango superior		
	4 %	6 %	8 %	4 %	6 %	8 %	4 %	6 %	8 %
Costes Totales del programa	46.036	45.815	45.608	44.989	44.781	44.585	47.501	47.245	47.005
Beneficios Totales del programa	599.057	430.604	323.547	350.888	253.071	190.244	715.218	524.960	400.399
Ratio B/C	13,01	9,40	7,09	7,80	5,65	4,27	15,06	10,11	7,52
VAN B-C	553.021	384.789	277.939	305.898	208.290	145.656	667.717	477.714	400.399

Tabla 35. Índices o ratios coste efectividad

ÍNDICES	VALORES	
	Año 1998	Año 1996
Coste por niño testado	969,60	962,30
Coste por niño detectado	1.547.212,70	2.756.666,67
Coste por “caso de subnormalidad evitado”	2.790.055,73	2.803.556,10

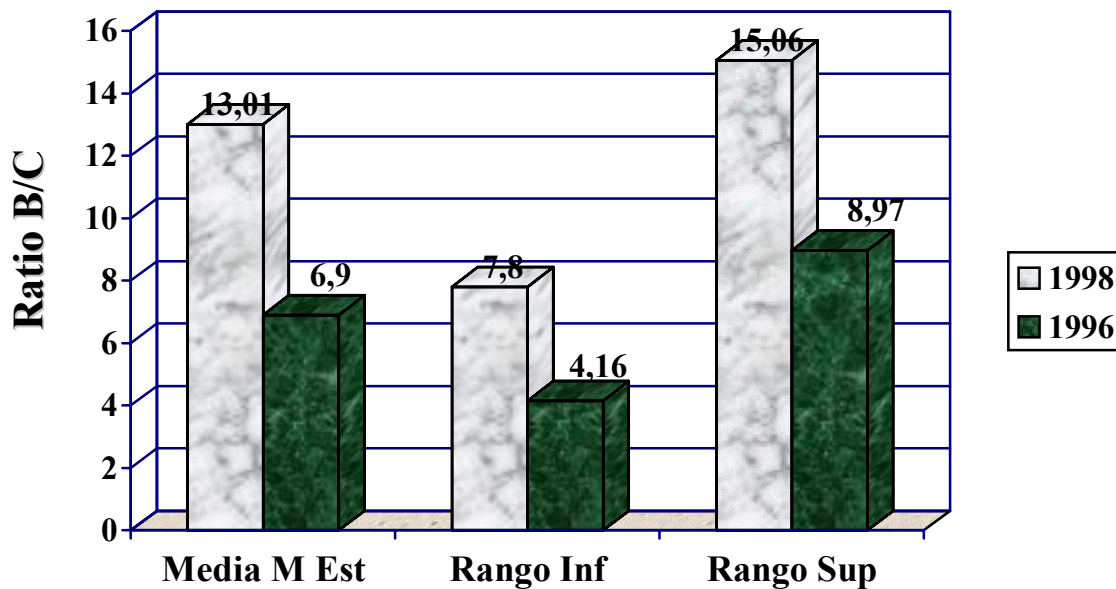


Figura 5.- Análisis de Sensibilidad (*Media mejor estimada, rango inferior y superior*) de las Ratios Beneficio/Coste (B/C) de los años 1996 y 1998 al aplicar una tasa de descuento del 4 % anual.

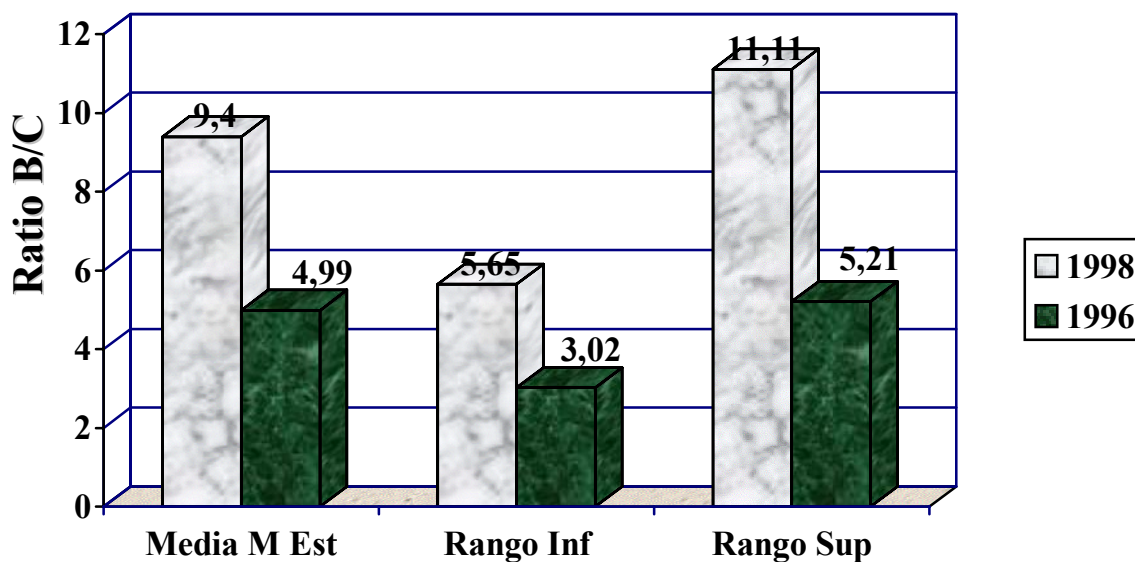


Figura 6.- Análisis de Sensibilidad (*Media mejor estimada, Rango Inferior y Rango Superior*) de las Ratios Beneficio/Coste (B/C) de los años 1996 y 1998 al aplicar una tasa de descuento del 6 % anual.

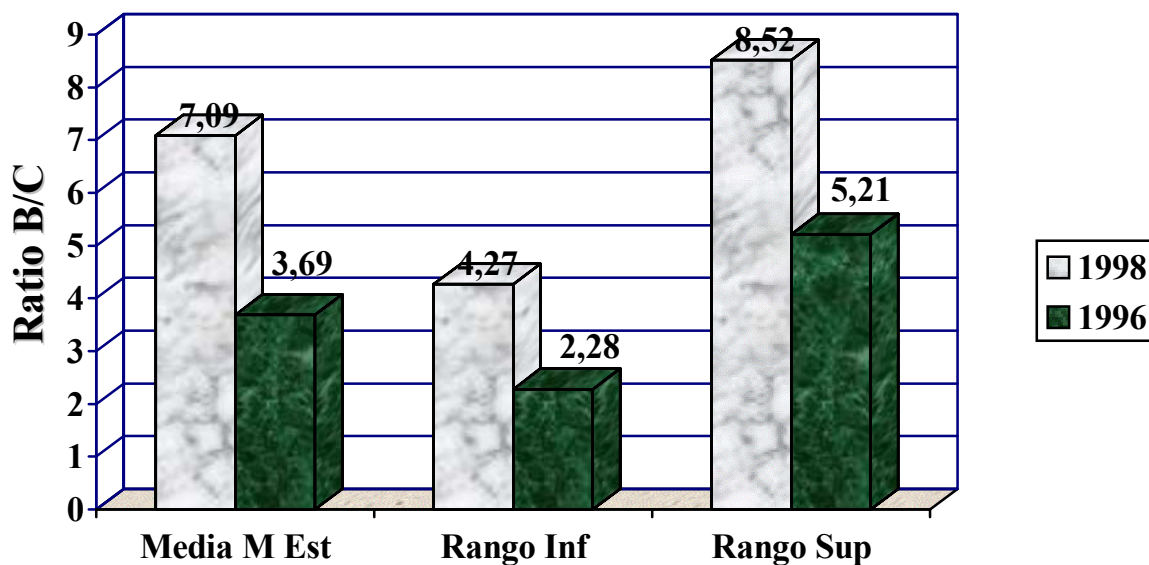


Figura 7.- Análisis de Sensibilidad (*Media mejor estimada, Rango Inferior y Rango Superior*) de las Ratios Beneficio/Coste (B/C) de los años 1996 y 1998 al aplicar una tasa de descuento del 8 % anual.

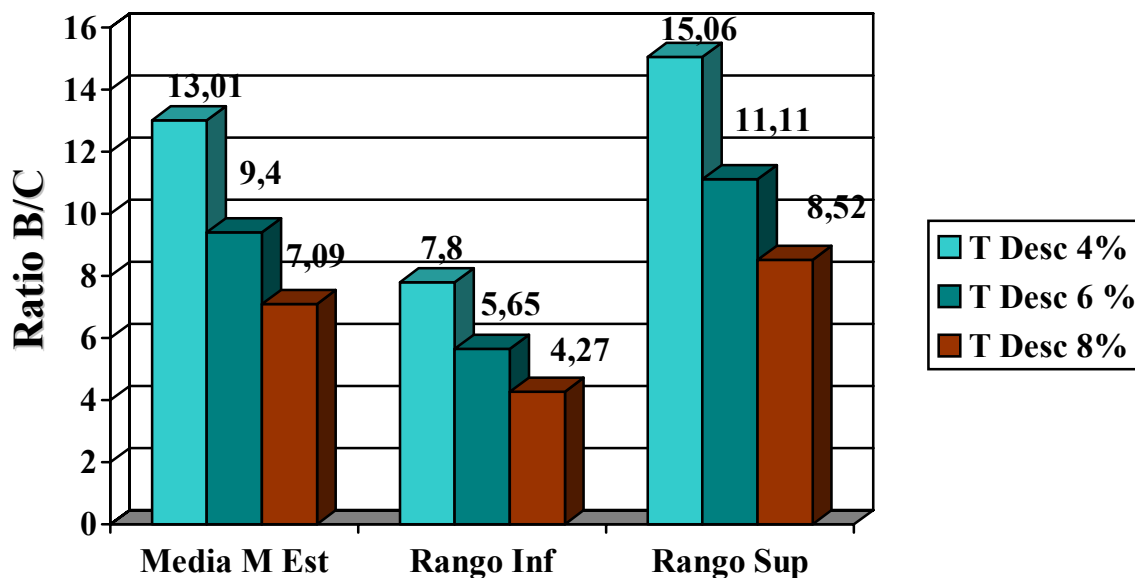


Figura 8.- Análisis de Sensibilidad (*Media mejor estimada, Rango Inferior y Rango Superior*) de las Ratios Beneficio/Coste (B/C) del año 1998 al aplicar las diferentes tasas de descuento anual.

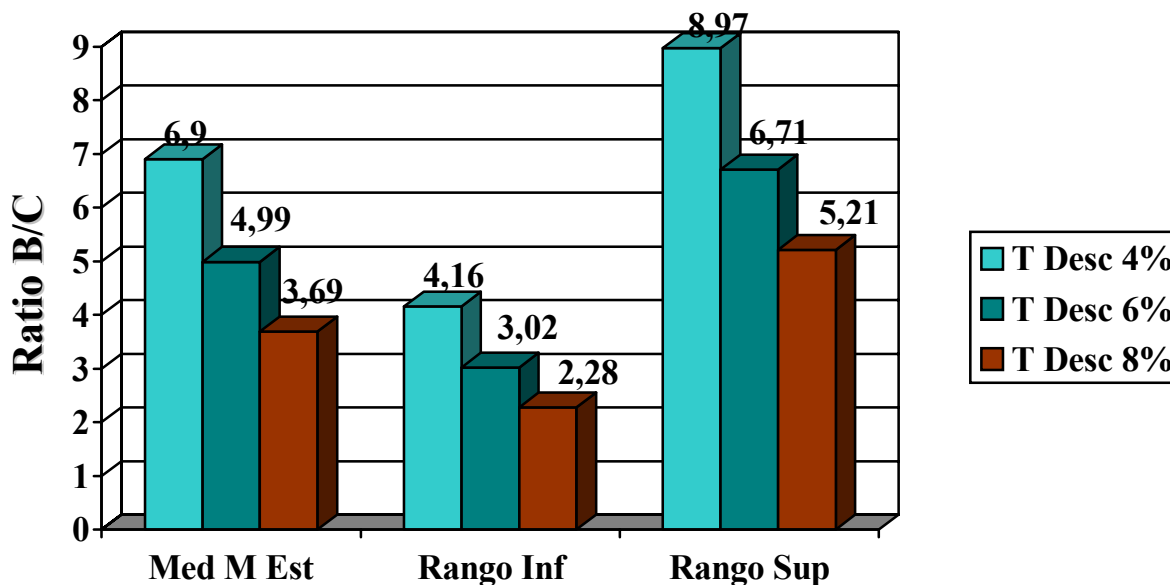


Figura 9.- Análisis de Sensibilidad (*Media mejor estimada, Rango Inferior y Rango Superior*) de las Ratios Beneficio/Coste (B/C) del año 1996 al aplicar las diferentes tasas de descuento anual.

DISCUSIÓN

Los programas de cribado neonatal para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito han sido desarrollados mucho más frecuentemente en la base de consideraciones puramente médicas, sin tener en cuenta una estimación seria de las ventajas coste-beneficio. En otras palabras, los programas son puestos en marcha con la presunción de que la actividad del cribado es inherentemente “buena”. Sin embargo, una carencia de análisis económico puede entorpecer y decrecer el desarrollo futuro e introduce cierto grado de apatía hacia cambios o modificaciones eficientes. Por ejemplo, tras la publicación en USA de las recomendaciones para mejorar los programas de “screening” neonatal, se incrementó una aversión para implementar tales cambios por problemas de presupuesto enfrentados con los programas en diferentes estados **(1)**. Añadir nuevos test “en un costo mínimo” sin un incremento en el apoyo de los componentes de no-laboratorio de los sistemas de screening también representan un mayor riesgo de alteración de un programa existente. Únicamente frecuentes evaluaciones económicas pueden evitar tales problemas.

En la pasada década, los estudios que se centraban en análisis económicos de servicios sanitarios fueron bastante prominentes. Todos estos estudios fueron promovidos para tomar decisiones médicas más racionales, así como para obligar a controlar los costos y mejorar la eficiencia de los nuevos servicios sanitarios emergentes. Los métodos para estos análisis habían sido bien descritos en la literatura médica desde hacía más de una década **(22)**. Desde entonces se han publicado revisiones adicionales para ayudar a los clínicos en el uso de los métodos económicos para evaluar tecnología y prácticas sanitarias **(3,4,23,24,25)**.

Aunque se han sucedido a lo largo del tiempo distintos estudios económicos en todos los ámbitos de la medicina **(26,27,28, 29)** los análisis secundarios de datos económicos **(23,30)** han puesto de manifiesto que algunos de los trabajos de análisis coste-beneficio coste-efectividad no se ajustan a las líneas básicas reflejadas en la literatura. Varios autores recomiendan a los lectores que tengan en cuenta los métodos empleados para obtener los resultados del análisis económico **(23)**. En el presente trabajo, hemos tratado de seguir con rigurosidad los requisitos básicos exigidos a la metodología de un análisis de datos económicos para prácticas sanitarias, siguiendo fidedignamente los principios recomendados en la bibliografía **(3,4,23,30)**.

Realmente, en la práctica no se había efectuado un análisis coste beneficio del programa de detección precoz de enfermedades metabólicas en nuestra Comunidad. Es más, son muy escasos en nuestro país. Sólo tenemos referencia de un trabajo previo efectuado en la

Comunidad Autónoma Vasca **(31)**, Comunidad en la que se inició el programa de detección precoz de enfermedades metabólicas en Octubre de 1982, mientras que en la nuestra propia se inició desde 1981. Además, los informes económicos han tenido escasa relevancia, hasta tal punto que los autores han desistido efectuarlos al considerar el programa tan rentable socialmente. Si bien, el cribado neonatal para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito son dos de las formas mejor establecidas y aceptadas, tanto en efectividad como en eficiencia en todo el mundo **(2,5,32,33)**, algunos autores recomiendan efectuarlos en cada comunidad ya que la evaluación económica de la ratio coste-beneficio varía dependiendo del nivel económico de la familia, de la comunidad y de la administración.

Un trabajo realizado en 1999, sobre análisis secundario de datos económicos, en concreto una revisión de estudio coste-beneficio de cribado neonatal para fenilcetonuria **(30)**, ha puesto de manifiesto que la calidad de la metodología de la evaluación económica de la literatura es muy variada, con deficiencias y que no en todos los casos es usada correctamente **(23)**, por ello, estos autores creen que iniciativas, tales como la publicación de las líneas guía en el manejo e informes de la evaluación económica **(34)**, debería conducir a notables mejoras. En el presente trabajo de análisis económico hemos procurado tenerlas en cuenta para llevarlo a cabo para evitar algunos errores como la omisión de importantes aspectos.

En el presente análisis hemos demostrado que el beneficio neto y la ratio coste-beneficio del “screening” neonatal para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo en nuestra Comunidad fueron muy altos. El ratio beneficio / coste obtenido en el presente trabajo para la media mejor estimada, y con una tasa de descuento del 6 % anual fue de 9,40/1. Ello nos viene a decir que por cada peseta gastada obtenemos un beneficio de 9,40 ptas. y nos demuestra la alta eficacia del programa de cribado metabólico neonatal en nuestra comunidad. Las ratios beneficio/coste estimadas son útiles con vistas a la comparación de las mismas con las correspondientes a otros programas, tanto en el ámbito sanitario como fuera del mismo, siempre que sea comparable la metodología utilizada en su estimación. Nuestros resultados, estando en consonancia con los de otros países **(5,6,18,35)**, muestran comparativamente unos ratios más altos. Sólo un estudio efectuado por el Centro Regional de Despistaje de Enfermedades metabólicas en la Infancia en Verdun, Francia arroja resultados similares con un ratio beneficio/costo de 13,8 para el hipotiroidismo congénito y de 6,6 para la fenilcetonuria **(6)**. Sin embargo, los resultados del análisis coste-beneficio del cribado neonatal, tanto para la fenilcetonuria como para el hipotiroidismo, varían ampliamente de un estudio a otro. Es sumamente difícil comparar los resultados obtenidos, ya que estos están influenciados por varios factores de análisis que no han

sido considerados por autores precedentes, tanto de la metodología adoptada como del ambiente sociobiológico en cada país y en cada comunidad.

Si tenemos en cuenta el estudio previo efectuado en nuestro país **(31)**, ofrece unos índices significativamente inferiores a los obtenidos en el presente análisis, incluso con una ratio negativa al aplicar una tasa de descuento del 7 %. Pero con respecto al mismo cabe destacar varios aspectos metodológicos diferenciales: **1)** Los costes de su programa de detección y diagnóstico son mucho más elevados que los del nuestro propio, exactamente 64.090.590 ptas. invertidas en los años 1984 y 1985, prácticamente el doble que el gastado en programa de nuestra Comunidad en la actualidad. De ahí que el coste de cada niño testado fuese de 1387 ptas. en su análisis económico, mientras el coste por niño testado en nuestro estudio fue 960 ptas.; **2)** calcularon los gastos de seguimiento y tratamiento para ambas enfermedades detectadas precozmente hasta la edad de 8 años, mientras en nuestro estudio sólo incluíamos los gastos hasta la edad de 6 meses para el hipotiroidismo congénito y a los 3 años para la fenilcetonuria, ya que a esa edad es más que probable que se hayan diagnosticado los casos no detectados en la época neonatal, y que a partir de ese momento ambos seguirían los mismos cuidados de seguimiento y tratamiento durante toda la vida; **3)** en el análisis del país vasco se calcularon los costes adicionales de educación especial por un índice de 1,78 referido por la UNESCO en relación con la educación ordinaria, actualmente desestimado **(36,37)**; y por último **4)** nosotros incluimos algunos ítems de beneficios directos como el ahorro de los recursos sanitarios por detección precoz de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria (*estudio de la deficiencia mental y tratamiento de rehabilitación y de estimulación psicomotriz*).

Hemos de ser cautos con estos primeros resultados. Indudablemente, es difícil proporcionar una descripción y una evaluación completa de todos los beneficios y costes de un programa. Los mayores beneficios que usualmente son argüidos son los de evitar las cargas que para la sociedad suponen los costos de los niños con retraso mental. Sin embargo, los cálculos para cada elemento específico de análisis demuestran importantes variaciones en la ratio coste-beneficio. La identificación y estimación de los principales ítems tanto en costes como en beneficios son particularmente fundamentales en la evaluación económica **(38)**. Barden et al **(18)** identificaron muy comprensivamente los costes y beneficios para la fenilcetonuria. En el presente estudio hemos intentado cubrir los mismos "ítems", tanto como fuera posible. Sin embargo, como los costes y beneficios dependen de los cuidados sanitarios, de las condiciones económicas y del sistema de salud pública de cada país, es muy difícil equipararlos de forma exacta.

La incidencia de la enfermedad motivo del “screening” también es un factor importante que afecta de manera significativa a la ratio beneficio-coste. La incidencia en nuestra Comunidad es similar a otros países europeos y occidentales, sin embargo, en Japón es extremadamente baja (1/80.000). En un estudio efectuado en ese país (5), en el cual se manejaron “ítems” similares al presente estudio, tuvieron un índice beneficio/coste de 2,52 cuando utilizaban una tasa de descuento del 7 % con esa incidencia, pero al efectuar el análisis de sensibilidad si consideraban una incidencia de 1/60.000 el valor de esta ratio se incrementaba hasta 3, cifras que si las adaptamos a la incidencia de la fenilcetonuria en nuestra Comunidad serían equiparables a nuestros resultados. Algo similar podemos interpretar de los valores de la ratio beneficio/coste de los años 1996 y 1998 de nuestro estudio, ya que las ratios fueron más altas en 1998. Interpretamos la diferencia de las mismas únicamente por la diferencia de casos detectados de hipotiroidismo entre el año 1996 y 1998, ya que los aspectos analizados y los costes del programa fueron los mismos.

Los costes directos del screening son fáciles de describir y cuantificar, aunque algunos de ellos pueden ser generalmente omitidos (por ej. *Las comunicaciones, posible tratamiento ortopédico ahorrado,...*). Como se ha mencionado en informes previos (39), algunos beneficios pueden ser sólo enumerados sin poder ser cuantificados (por ej. *el incremento del bienestar de los padres y de los niños afectados*)

En el hipotiroidismo congénito es conocido que la mejoría en los resultados terapéuticos está en relación directa con unas dosis más elevadas de levotiroxina y un seguimiento estrecho lo más precozmente posible. Hasta hace escasos años, la media de edad de tratamiento en nuestro programa estaba en torno al mes, en el pasado año, acelerando los resultados del laboratorio (ya que la muestra del hipotiroidismo se efectúa a los 2-3 días de vida), con un transporte más rápido y modificando el calendario del laboratorio, hemos conseguido reducirlo a 11,15 días, sin que esta medida haya supuesto un incremento significativo en los costes del programa. Esto parece coincidir con algunos lugares, en los que se han establecido medidas similares, consiguiendo reducciones de 26 a 14 días en el 95 % de los casos (7,40). A pesar de ello, una probable objeción al presente análisis coste-beneficio sería el que no hemos tenido cuenta que algunos niños con hipotiroidismo congénito, fundamentalmente formas severas al nacimiento, podrían presentar secuelas del desarrollo, aunque solo sean mínimas diferencias en el cociente intelectual, a pesar de instaurar tratamiento de forma precoz, tal como ha sido descrito en el pasado (11). Sin embargo, este hecho no lo hemos tenido en cuenta, ya que de forma más reciente se conoce que, incluso estos niños más severamente afectados al

nacimiento, si se les somete a terapia precoz con altas dosis de levotiroxina, los resultados del desarrollo son indistinguibles de los niños afectados ligera o moderadamente al nacimiento de hipotiroidismo congénito **(35)**.

Otros aspectos del programa han sido el cambio a partir de 1997 de una única determinación de fenilalanina en el 5º día de vida en su centro de salud de referencia y el descenso en el dintel de screening para el nivel de TSH de 50 $\mu\text{gr/ml}$ a 10 $\mu\text{gr/ml}$. Ello no ha supuesto cambio alguno en cuanto a costes del programa, sólo insignificantes, ni en cuanto a la cobertura, probablemente por el nivel de concienciación de la población en el momento actual con un programa puesto en marcha desde hace tanto tiempo. También hemos comprobado una significativa mejoría en los periodos de tiempo para la detección y tratamiento de los niños. Únicamente se ha incrementado ligeramente el número de falsos positivos. Otro factor que influye en las ratios coste-beneficio es la eficacia (*sensibilidad y especificidad*) de los tests de screening. Sin embargo, la especificidad, como hemos comprobado en nuestro análisis no ha supuesto ningún incremento de los costes del screening. Por el contrario, la sensibilidad puede afectar tanto a los costes como a los beneficios, pero en este estudio, la sensibilidad fue estimada al 100 %. Dos estudios precedentes han empleado el mismo valor **(5,21)**.

Se han estimado, además, algunas ratios coste-efectividad útiles para su comparación con otros programas de detección de metabopatías. La ratio "coste por caso de subnormalidad evitado" (2.790.005,73 en el año 1998, y 2.803.556,10 en el año 1996) se puede interpretar como la valoración social mínima desde un juicio o punto de vista político de la prevención de un caso de deficiencia mental. En efecto, puesto que el programa está en funcionamiento, y no se cuestiona su continuidad, esta cifra se puede considerar como una aproximación a lo que la sociedad valora como mínimo, y por lo tanto, está dispuesta a pagar por prevenir el nacimiento de un niño con deficiencia mental.

En el año 1998 se han detectado un total de 108 casos falsos positivos para el hipotiroidismo congénito (*significativamente superiores a los del año 1997 al descender la cifra de TSH en el screening*), y 8 casos para la fenilcetonuria. La ansiedad generada a sus padres por este hecho podremos cifrarla en un periodo de tiempo inferior a una semana. Sin embargo, en el capítulo de los beneficios intangibles, tiene especial importancia el valor per se de los cambios positivos en el estado de salud de los niños detectados y tratados precozmente por el programa, así como sus familias y la sociedad en general, como consecuencia de la prevención de 6 casos de subnormalidad en el año 1997 y 11 en el 1998. La ausencia de consideración de los mismos en los análisis económicos no invalida los resultados positivos de estos estudios, ya que los

beneficios intangibles de evitar la deficiencia mental, constituyen probablemente el aspecto más importante de los beneficios. Su falta de consideración en el análisis se debe a la dificultad inherente a la medida y valoración de la salud.

Ante la dificultad de valoración de dichos beneficios, la mejora en el estado de salud puede medirse (*sin llegar a una valoración monetaria*) en términos de la calidad de los años de vida logrados por el programa, considerados éstos como años de vida en completa capacidad funcional. En este caso, los resultados del estudio podrían haber sido expresados mediante una ratio coste-utilidad del tipo “coste por año de vida sano ganado” (*ajustado por calidad*), la cual podría ser comparada con ratios correspondientes a otros estudios coste-utilidad de programas sanitarios cuyo objetivo sea también el logro de años de vida ajustados por calidad .

CONCLUSIONES

1. El programa de detección precoz de enfermedades metabólicas en la Comunidad Autónoma estudiada es altamente eficiente.
2. Los costes del programa de detección de metabopatías congénitas en nuestra Comunidad son inferiores a los de publicaciones precedentes.
3. Las ratios beneficio-coste obtenidas en el análisis económico de este programa son significativamente más altas que en la mayoría de los estudios precedentes.
4. Los métodos y resultados de los análisis coste-beneficio hay que tenerlos en cuenta en función de las condiciones económicas, asistencia sanitaria y administración de la Comunidad donde se realiza el estudio.
5. Los cambios efectuados en el programa de cribado neonatal desde 1997: realización de una única determinación de fenilalanina al 5º día e vida, en el centro de salud de referencia y el descenso en el punto de corte de la cifra de TSH de 50µg/ml a 10µg/ml no han supuesto cambios significativos en cuanto a costes del programa ni en cuanto a cobertura.
Se ha detectado un incremento en la tasa de falsos positivos con repercusión en la especificidad y en el valor predictivo positivo que no han incrementado los costes de la prueba del cribado neonatal.
6. La evaluación del programa de cribado de nuestra Comunidad para la fenilcetonuria y para el hipotiroidismo congénito ha sido una oportunidad para desarrollar las metodologías que pueden ser aplicadas para otros procedimientos de diagnóstico o de detección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hormuth R P. Update of the 1984 Chicago meeting on quality assurance in screening. In Knoppers BM and Laberge C (eds). *Genetics Screening From Newborns to DNA typing*, Elsevier, Amsterdam 1990 pp 3-10.
2. Koopmanschap MA, Rutten RFH. The impact of indirect cost on outcomes of health care programs. *Health Economics* 1994; 3: 385-393.
3. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. How to read clinical journals: VII. To understand an economic evaluation (part A). *Can Med Assoc J* 1984; 130: 1428-1434.
4. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. How to read clinical journals: VII. To understand an economic evaluation (part B). *Can Med Assoc J* 1984; 130: 1542-1549.
5. Hisashige A. Health economic analysis of the neonatal screening program in Japan. *Intl J Technol Asses Health Care* 1994; 10: 3-82-391.
6. Dhont J-L, Farriaux J-P, Saily J-C, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypotiroidism. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 633-639.
7. Azen CG, Koch R, Friedman EG, et al. Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1991; 145: 35-39
8. Azen C; Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (suppl 1): S29-32.
9. Smith DW, Klein AM, Henderson JR, Myrianthopoulus NC. Congenital hypotiroidism-signs and symptoms in the newborn period. *J Pediatr* 1975; 87: 958-962
10. Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-Thyroxine therapy for congenital hypotiroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 211-219.
11. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypotiroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992; 121: 581-584.

12. Grupo de Trabajo del tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 53-58.
13. Mayayo E, Ferrández A, Labarta JI. Seguimiento del niño diagnosticado por screening neonatal. *An Esp Pediatr* 1998; Libro de Actas (I) XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Malaga 1998; 59-64.
14. Ponzzone A, Guardamagna O, Spada M et al. Differential diagnosis of hyperphenylalaninemia by a combined phenylalanine-tetrahydrobiopterine loading test. *Eur J Pediatr* 1993; 152; 655-661.
15. Martínez Pardo M, Marchante C, Dalmau J, Pérez M, Bellón J. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. II Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Barcelona 1988. *An Esp Pediatr* 1988; Suppl 114: 3-8.
16. Martínez Pardo M. Manejo del paciente adolescente y adulto con PKU. I Symposium SHS sobre errores congénitos del metabolismo. Tratamiento de la PKU en el adolescente y el adulto. Barcelona, 19 Junio 1998. Temis Pharma SL. Barcelona 1999; 21-33.
17. Desviat RL, Pérez B, García MJ et al. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 196-202.
18. Barden HS, Kessel R, Schuett VE. The costs and benefits of screening for PKU in Wisconsin. *Social Biology* 1984; 31: 1-17.
19. Wright M. An evaluation of the cost benefit analysis approach. A case study: a CBA of the screening and treatment of PKU. MSc Thesis, University of Strathclyde 1990.
20. Komrower GM, Sardharwalla IB, Fowler B, Bridge C. The Manchester regional screening programme: a 10-year exercise in patient and family care. *BMJ* 1979; 2; 635-638.
21. Alm J, Larsson A, Rosenqvist U. Health economic analysis of the Swedish neonatal metabolic screening programme: a method of optimizing routines. *Medical Decision Making* 1982; 2: 33-45.
22. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-benefit analysis for health and medical practices. *N Eng J Med* 1977; 296: 716-721.

23. D Udvarhelyi JS, Colditz GA, Rai A, Epstein AM. Cost-Effectiveness and Cost-Benefit in the Medical Literature. Are the Methods being used correctly?. *Ann Intern Med* 1992; 116: 238-244.
24. Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guida to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 147-154.
25. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989; 262: 2879-2886.
26. Schulze-Gattermann H, Illg A., Schoenermark M., Lenarz Th, Lesinski-schiedat A. Cost-Benefit Analysis of Pediatric Cochlear Implantation: German Experience. *Otology and Neurotology* 2002; 23: 674-681.
27. Deuson R, Brodovicz K, Barker L, Zhou F, Euler G. Economic Analysis of a Child Vaccination Project Among Asian Americans in Philadelphia, Pa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155: 909-914.
28. Wooton R, Bloomer S E, Corbertt R, Eedy D J, Hicks N, Lotery H E, Mathews C, Paisley J, Steele K, Loane M. Multicentre randomised control trial comparing real time teledermatology with conventional outpatient dermatological care: societal cost-benefit analysis. *BMJ* 2000; 320: 1252-1256.
29. Cohen G. M, Nettleman M D. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106: 973 – 976.
30. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for pheniketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 179-186.
31. Mugarra I, Cabasés JM. Análisis costo-beneficio del programa de detección precoz de enfermedades metabólicas en la Comunidad Autónoma Vasca. *Gaceta Sanitaria* 1990; 4: 140-144.
32. Committee on Genetics. Issues in Newborn Screening. *Pediatrics* 1992; 89: 345-349
33. Clayton EW. Issues in State Newborn Screening. *Pediatrics* 1992; 90: 641-645.
34. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-1177.

35. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the development gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 8: 222-227.
36. UNESCO. Aspectos económicos de la educación especial. Paris: UNESCO 1978.
37. Stukat KG. Aspectos económicos de la educación especial. *Perspectivas*. 1981; 11: 477-484.
38. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York; Oxford University Press 1987.
39. Dhunt JL, Farriaux JP, Lebrun T, Saily JC. Etude coût/bénéfice du dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. *Pediatric* 1988; 43: 345-348.
40. Dagenais DL, Courville L, Dagenais MG. A cost-benefit analysis at the Quebec network of genetic medicine. *Soc Sci Med* 1985; 20: 601-607.