

# Evaluación de la efectividad y eficiencia del cribado neonatal de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Effectiveness and efficiency  
evaluation of neonatal  
screening for X-linked  
adrenoleukodystrophy

**Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
AETS-ISCIH**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



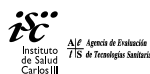


# Evaluación de la efectividad y eficiencia del cribado neonatal de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Effectiveness and efficiency  
evaluation of neonatal  
screening for X-linked  
adrenoleukodystrophy

**Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
AETS-ISCIII**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



Pedrosa-Pérez, L. Martín-Saborido, C. Imaz-Iglesia, I. Valcárcel-Nazco, C. Carmona-Rodríguez, M. Evaluación de la efectividad y eficiencia del cribado neonatal de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Madrid: Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III – 162 p. 2025; (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

**Palabras clave:**

1. Adrenoleucodistrofia ligada a X2. X-ALD 3. Cribado neonatal 4. Evaluación económica 5. Espectrometría de masas en tándem

**Keywords:**

1. X-linked adrenoleukodystrophy 2. X-ALD 3. Newborn screening 4. Economic evaluation 5. Tandem mass spectrometry

**Autores:**

Lucía Pedrosa Pérez, Carlos Martín Saborido, Iñaki Imaz Iglesia, Cristina Valcárcel Nazco, Montserrat Carmona Rodríguez.

**Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023.

**Agradecimientos**

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión interna y externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece a los doctores Carlos Alberto Sánchez Piedra, Judit García Villoria y Mireia del Toro Riera su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

**Declaración de conflicto de interés:**

Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento

**Para citar este informe:**

Pedrosa-Pérez, L. Martín-Saborido, C. Imaz-Iglesia, I. Valcárcel-Nazco, C. Carmona-Rodríguez, M. Evaluación de la efectividad y eficiencia del cribado neonatal de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III; 2025. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Edita:** Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII.

**NIPO Ministerio de Sanidad: 133-25-070-0**

**NIPO Instituto de Salud Carlos III: 156-25-018-2**



# Índice

<b>SIGLAS Y ACRÓNIMOS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
1.1 Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.....	21
1.1.1 Definición .....	21
1.1.2 Genética y patrón de herencia de la enfermedad.....	21
1.1.3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad.....	22
1.1.3.1 Manifestaciones neurológicas de la X-ALD.....	23
1.1.3.1.1 Cerebral infantil (X-ALDCI) .....	23
1.1.3.1.2 Cerebral adulta (X-ALDCA) .....	24
1.1.3.1.3 Adrenomieloneuropatía (AMN) .....	24
1.1.3.2 Afectación suprarrenal .....	24
1.1.4 Diagnóstico de la enfermedad.....	25
1.1.5 Intervención sanitaria integral .....	27
1.1.5.1 Dieta baja en AGCML .....	27
1.1.5.2 Aceite de Lorenzo .....	28
1.1.5.3 Terapia hormonal suprarrenal .....	29
1.1.5.4 Terapia con corticoides .....	29
1.1.5.5 Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH).....	29
1.1.5.6 Terapia génica.....	31
1.2 Descripción de la tecnología: Cribado neonatal de X-ALD.....	32
1.3 Uso actual de la tecnología.....	34
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
2.1 Objetivo general.....	37
2.1.1 Objetivos específicos .....	37
2.2 Alcance .....	37

<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>39</b>
3.1 Búsqueda bibliográfica.....	40
3.2 Modelo conceptual.....	44
3.3 Estimación de las probabilidades .....	50
3.3.1 Probabilidades relacionadas con el programa de cribado .....	50
3.3.2 Incidencias y distribución fenotípica.....	51
3.3.2.1 Incidencia de X-ALD al nacimiento .....	51
3.3.2.2 Incidencia de otras enfermedades peroxisomales al nacimiento....	51
3.3.2.3 Distribución fenotípica.....	52
3.3.2.4 Proporción de X-ALD identificados por historia familiar .....	52
3.3.3 Efectividad terapéutica.....	52
3.4 Estimación de uso de recursos y costes.....	53
3.4.1 Costes del cribado .....	54
3.4.2 Costes asociados a la confirmación de positividad del cribado .....	55
3.4.3 Costes del prediagnóstico .....	56
3.4.4 Costes del diagnóstico de la enfermedad.....	56
3.4.5 Costes de asesoramiento genético .....	58
3.4.6 Costes de monitorización .....	59
3.4.7 Costes del trasplante de células madre hematopoyéticas.....	60
3.4.8 Costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral leve .....	60
3.4.9 Costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral grave .....	62
3.4.10 Costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral asintomático tras TCH.....	65
3.4.11 Costes clínicos del paciente con AMN en varones .....	65
3.4.12 Costes clínicos de AMN en mujeres .....	67
3.4.13 Costes clínicos de otras enfermedades peroxisomales.....	68
3.4.14 Costes sociales .....	70
3.5 Estimación de utilidades .....	75

<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>77</b>
4.1 Resultados de efectividad del cribado de X-ALD.....	77
4.2 Resultados de seguridad del cribado de X-ALD.....	81
4.3 Resultado del análisis del caso base.....	81
4.3.1 Perspectiva del SNS.....	82
4.3.2 Perspectiva social.....	83
4.4 Resultados del análisis de sensibilidad.....	85
4.4.1 Perspectiva del SNS.....	85
4.4.2 Perspectiva social.....	89
4.5 Impacto presupuestario.....	95
<b>5. ASPECTOS ORGANIZATIVOS, ÉTICOS, SOCIALES Y LEGALES</b> .....	<b>97</b>
5.1 Consideraciones respecto a la implantación del cribado neonatal de la X-ALD.....	97
5.2 Aspectos éticos y sociales.....	99
5.3 Aspectos legales.....	101
<b>6. PARTICIPACIÓN DE AGENTES DE INTERÉS</b> .....	<b>103</b>
6.1 Participación de pacientes con X-ALD o sus cuidadores.....	103
6.2 Participación de expertos clínicos externos.....	104
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>105</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>111</b>
<b>9. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES, COLABORADORES Y REVISORES EXTERNOS</b> .....	<b>113</b>
9.1 Autores.....	113
9.2 Revisor interno.....	113
9.3 Revisores externos.....	114
9.4 Participación de pacientes.....	114
<b>10. DECLARACIÓN DE INTERÉS</b> .....	<b>115</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>117</b>

<b>ANEXOS.....</b>	<b>131</b>
ANEXO I. Estrategias de búsqueda.....	131
ANEXO II. Motivos de exclusión.....	133
ANEXO III. Extracción de datos estudios prueba de cribado MS/MS para X-ALD .....	138
ANEXO IV. Calidad estudios prueba de cribado MS/MS para X-ALD .....	141
ANEXO V. Estimación costes unitarios.....	142
ANEXO VI. Costes en función del fenotipo de X-ALD y rama del modelo ....	148

# Índice de tablas

Tabla 1: Recomendaciones internacionales para el seguimiento de pacientes con X-ALD .....	33
Tabla 2: Pregunta PICO .....	40
Tabla 3: Valores adoptados de sensibilidad y especificidad .....	51
Tabla 4: Efectividad del trasplante de células hematopoyéticas.....	53
Tabla 5: Asignación de costes para la confirmación de la positividad en el cribado para X-ALD .....	55
Tabla 6: Asignación de costes para el prediagnóstico .....	56
Tabla 7: Asignación de costes comunes de diagnóstico para pacientes varones con AMN o X-ALD cerebral y mujeres con AMN .....	57
Tabla 8: Asignación coste adicional para el diagnóstico de pacientes varones con AMN.....	58
Tabla 9: Asignación coste adicional para el diagnóstico de pacientes varones con X-ALD cerebral .....	58
Tabla 10: Asignación coste por asesoramiento genético.....	59
Tabla 11: Asignación costes clínicos para pacientes con X-ALD con afectación cerebral leve .....	61
Tabla 12: Asignación costes clínicos anuales del paciente con X-ALD con afectación cerebral grave.....	63
Tabla 13: Coste gastrostomía .....	65
Tabla 14: Asignación costes clínicos anuales del paciente varón con AMN .....	66
Tabla 15: Asignación costes clínicos de AMN en mujeres.....	67
Tabla 16: Asignación costes clínicos pacientes con otras enfermedades peroxisomales .....	68
Tabla 17: Asignación de costes directos según nivel de discapacidad para menores de 64 años .....	71
Tabla 18: Asignación de costes directos según nivel de discapacidad para mayores de 65 años .....	72

Tabla 19: Asignación de costes indirectos según nivel de discapacidad para menores de 64 años .....	74
Tabla 20: Asignación de costes indirectos según nivel de discapacidad para mayores de 65 años .....	74
Tabla 21: Valores de calidad de vida de población general estimados en la Encuesta Nacional de Salud utilizando el EQ-5D. Valores entre 0 y 100. ....	75
Tabla 22: Estimación con los descuentos en años y calidad de vida para los casos clínicos de X-ALD .....	76
Tabla 23: Pruebas diagnósticas de cribado neonatal de X-ALD en los estudios incluidos.....	77
Tabla 24: Valoración calidad estudios de diagnóstico con QUADAS-2.....	79
Tabla 25: Resultados de los estudios de efectividad diagnóstica.....	79
Tabla 26: Resultados de la aplicación del modelo a una cohorte hipotética.....	81
Tabla 27: Costes y resultados medios por recién nacido con cribado neonatal para X-ALD desde la perspectiva del SNS .....	82
Tabla 28: Costes y resultados medios por recién nacido con cribado neonatal para X-ALD desde la perspectiva social .....	84
Tabla 29: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud .....	86
Tabla 30: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva social .....	91
Tabla 31: Impacto presupuestario anual no cribado vs. cribado.....	95
Tabla 32: Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional para la X-ADL.....	97
Tabla 33: Estimación del coste unitario de los recursos clínicos .....	142
Tabla 34: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado con clínica grave tras el trasplante.....	148
Tabla 35: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado con clínica leve tras el trasplante .....	149
Tabla 36: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado asintomático tras el trasplante .....	150

Tabla 40: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica leve en la rama de cribado .....	154
Tabla 41: Costes en los que incurre un paciente varón con X-ALD asintomático en la rama de cribado .....	154
Tabla 42: Costes en los que incurre una mujer con AMN y clínica leve en la rama de cribado .....	155
Tabla 43: Costes en los que incurre un paciente con enfermedad peroxisomal en la rama de cribado .....	155
Tabla 44: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de no cribado con historia familiar y con síntomas en el momento del diagnóstico .	156
Tabla 45: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de no cribado sin historia familiar .....	157
Tabla 46: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCA en la rama de no cribado sin historia familiar .....	158
Tabla 47: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica grave en la rama de no cribado sin historia familiar.....	159
Tabla 48: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica leve en la rama de no cribado sin historia familiar .....	160
Tabla 49: Costes en los que incurre una mujer con AMN y clínica leve en la rama de no cribado sin historia familiar.....	160



# Índice de imágenes

Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica .....	43
Figura 2: Árbol de decisión de la rama de cribado .....	46
Figura 3: Árbol de decisión de la rama de no cribado.....	47
Figura 4: Forest plot Especificidad.....	80
Figura 5: Forest plot Sensibilidad .....	80
Figura 6: Plano coste-utilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva SNS. ....	83
Figura 7: Plano coste-utilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva social .....	84
Figura 8: Análisis de sensibilidad probabilístico desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.....	85
Figura 9: Curva de aceptabilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. ....	86
Figura 10: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Gráfico de tornado cribado vs. no cribado.....	89
Figura 11: Análisis de sensibilidad probabilístico desde la perspectiva social..	90
Figura 12: Curva de aceptabilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva social.....	91
Figura 13: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva social. Gráfico de tornado cribado vs. no cribado.....	94



# Siglas y acrónimos

---

ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
AGCML	Ácidos grasos de cadena muy larga
AHRQ	Agency for Healthcare research and Quality
ALD-DRS	<i>X-linked Adrenoleukodystrophy-Disability Rating Scale</i>
AMN	Adrenomieloneuropatía
ASD	Análisis de sensibilidad determinístico
ASP	Análisis de sensibilidad probabilístico
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
C	Coste
C26:0-LPC	C26:0-lisofosfatidilcolina
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCAA	Comunidades Autónomas
CD34	Cúmulo de diferenciación 34
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>

---

DAP	Disponibilidad a pagar
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FEDER	Federación Española de Enfermedades Raras
FIA-MS/MS	Espectrometría de masas en tándem por análisis de inyección en flujo
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
FSH	Hormona foliculoestimulante
GC-MS	Cromatografía de gases con espectrometría de masas
GRD	Grupos relacionados por el diagnóstico
HPLC-MS/ MS	Espectrometría de masas en tándem por cromatografía líquida de alta resolución
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies of Health Technology Assessment</i>
INE	Instituto Nacional de Estadística

JGV	Judit García Villoria (Revisora Externa)
LC-MS/MS	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas en tándem
LH	Hormona luteinizante
LPP	Lucía Pedrosa Pérez (Autora)
MCR	Montserrat Carmona Rodríguez (Autora)
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
MTR	Mireia del Toro Riera (Revisora Externa)
NE	No evaluable
NHS-EED	<i>National Health System Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care excellence</i>
PEH	Paraparesia espástica hereditaria
PICO	Población-Intervención-Comparadores- <i>Outcomes</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RCUI	Razón coste-utilidad incremental
RM	Resonancia magnética
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud

TCH	Trasplante células hematopoyéticas
TN	Total negativos
TP	Total positivos
U	Utilidad
VUS	<i>Variant of uncertain significance</i>
VE	Valor esperado
WTP	<i>Willingness to pay</i>
X-ALD	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
X-ALDC	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral
X-ALDCA	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral con debut en la edad adulta
X-ALDCI	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral infantil

# Resumen

## Introducción

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es una enfermedad genética que afecta a hombres y mujeres con un amplio espectro fenotípico, entre los que destaca la X-ALD con afectación cerebral infantil (X-ALDCI) por su letalidad en varones si el paciente no se somete a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH) antes de presentar sintomatología. Por tanto, la detección precoz de la enfermedad es clave en la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. La determinación de los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) a través de la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en sangre seca impregnada en papel extraída en la prueba de talón que se realiza a los neonatos y que permite el diagnóstico precoz de X-ALD.

Este informe se realiza a petición del Ministerio de Sanidad con el objeto de asesorar en la toma de decisiones sobre la posible incorporación del cribado neonatal de X-ALD basado en MS/MS en la cartera común básica del Sistema Nacional de Salud (SNS).

## Objetivos

Evaluar la efectividad y eficiencia, en términos de coste-utilidad, de la implantación del cribado universal neonatal de X-ALD en España y estimar el impacto presupuestario de su inclusión en el SNS.

## Metodología

Se realizó un análisis de coste-utilidad, basado en un árbol de decisión con horizonte temporal de toda la vida, cuya parametrización se obtuvo mediante revisión sistemática sobre la efectividad diagnóstica de la prueba de cribado, incluyendo la sensibilidad y especificidad y los costes asociados. Para la perspectiva del SNS se incluyeron costes directos sanitarios, medidos en euros de 2024. En la perspectiva social, se incluyeron costes adicionales asociados a la enfermedad (atención personal, vivienda, otros bienes y servicios, desplazamiento y soporte formativo y mantenimiento) no cubiertos por el sistema de salud y costes de oportunidad para el enfermo y su entorno. Se aplicó una tasa de descuento del 3% anual a costes y efectos. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

## Resultados

La estrategia de cribado supondría un ahorro de costes y una mayor utilidad tanto desde la perspectiva del SNS (RCUI = -76.133,95 €/AVAC) como desde la perspectiva social (RCUI = -574.773,51 €/AVAC) en comparación con el no cribado. Por tanto, la estrategia de cribado resulta dominante sobre la estrategia de no cribado desde ambas perspectivas.

## Conclusiones

El cribado neonatal permitiría diagnosticar precozmente a la inmensa mayoría de los casos. Sin embargo, sin el cribado el porcentaje de casos que se detectan precozmente es muy bajo, como ocurre en las enfermedades raras.

La implantación del cribado universal podría suponer multiplicar por siete el número de pacientes beneficiados por el tratamiento con TCH.

La implantación del cribado neonatal supondría un ahorro de costes y una mayor utilidad en términos de años de vida ajustados por calidad tanto desde la perspectiva del SNS como desde la perspectiva social, por lo que su implantación en España resultaría eficiente.

La mayor parte del ahorro de costes se produce en los costes sociales.

La implementación del cribado neonatal de X-ALD requiere de la creación de protocolos de seguimiento y tratamiento de estos pacientes a nivel nacional.

# Summary

## Introduction

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a disease that affects both men and women with a wide phenotypic spectrum. Among its forms, childhood cerebral X-ALD (X-ALDCC) stands out due to its lethality in males if the patient does not undergo a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) before symptoms appear. Therefore, early detection of the disease is crucial for the survival and quality of life of these patients. The determination of very long-chain fatty acid (VLCFA) levels using tandem mass spectrometry (MS/MS) in blood spots enables the early diagnosis of X-ALD.

This report has been prepared at the request of the Ministry of Health to provide guidance in decision-making regarding the potential inclusion of neonatal screening for X-ALD based on MS/MS in the basic common portfolio of the National Health System (NHS).

## Objectives

To assess the effectiveness and cost-utility of implementing universal neonatal screening for X-ALD in Spain and to estimate its budgetary impact on the NHS.

## Methodology

A cost-utility analysis was conducted using a lifetime-horizon decision tree model. The model's parameters were derived from a systematic review of the diagnostic effectiveness of the screening test, including sensitivity, specificity, and associated costs. From the NHS perspective, direct healthcare costs were considered, measured in 2024 euros. From the social perspective, additional disease-related costs (personal care, housing, other goods and services, transportation, educational support, and maintenance) that are not covered by the healthcare system, as well as opportunity costs for the patient and their caregivers, were included. A 3% annual discount rate was applied to both costs and outcomes. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

## Results

The screening strategy would result in cost savings and greater utility from both the NHS (ICUR = -76,133.95 €/QUALYs) and the social perspective (ICUR = -574,773.51 €/QUALYs) compared to no screening. Therefore, the screening strategy is dominant over the no-screening strategy from both perspectives.

## Conclusions

Newborn screening would enable the early diagnosis of the vast majority of cases. However, in the absence of screening, the proportion of cases detected at early stage remains very low.

The implementation of universal newborn screening could increase by sevenfold the number of patients eligible for HSCT treatment.

The introduction of newborn screening would result in cost savings and greater utility in terms of quality-adjusted life years from both the NHS and social perspectives, making its adoption in Spain an efficient strategy.

The majority of cost savings stem from social costs.

Effective implementation of newborn screening for X-ALD requires the development of national protocols for patient follow-up and treatment.

# 1. Introducción

## 1.1 Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

### 1.1.1 Definición

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD; OMIM:300100) es un trastorno neurodegenerativo progresivo grave causado por un defecto congénito en el gen *ABCD1* que codifica para el transportador dependiente de ATP (*ATP-binding cassette* (ABC) en inglés) subfamilia D miembro 1 (ALDP) (1). La función de este transportador es trasladar los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) a los peroxisomas para su descomposición. Los peroxisomas son orgánulos de membrana sencilla presentes en prácticamente todas las células eucariotas y participan en una gran variedad de vías metabólicas, incluyendo la oxidación de ácidos grasos. Las proteínas de la membrana peroxisomal juegan un papel importante en la labor de los peroxisomas, lo que hace que las alteraciones genéticas de alguna de estas proteínas puedan dar lugar a distintas enfermedades caracterizadas por un gran abanico de manifestaciones clínicas y distintos grados de gravedad. Por tanto, la X-ALD es un trastorno genético que provoca la acumulación de AGCML nocivos en distintos tejidos del organismo al estar comprometido el correcto funcionamiento del mencionado transportador. Los principales tejidos afectados son las glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal), la médula espinal (degeneración axonal progresiva y pérdida de función motora) y la sustancia blanca del cerebro (desmielinización progresiva). Por ello, el término “adreno” hace referencia a las glándulas suprarrenales, “leuco” a la sustancia blanca del cerebro y “distrofia” significa crecimiento o desarrollo anormal (2,3).

Los primeros casos documentados de la enfermedad datan de las primeras décadas del siglo XX (4). Según estudios poblacionales posteriores, la X-ALD es el trastorno peroxisomal más común con una prevalencia estimada al nacer de 1 de cada 17.000 recién nacidos, teniendo en cuenta ambos sexos (5). No existen pruebas de que dicha prevalencia difiera entre regiones o grupos étnicos (6).

### 1.1.2 Genética y patrón de herencia de la enfermedad

La causa genética de la X-ALD es la presencia de variantes patogénicas en el gen *ABCD1*, localizado en el cromosoma X (Xq28) e identificado en 1993 mediante estrategias de clonación posicional (1). El gen abarca 19,9 kb, contiene 10 exones y codifica para la proteína transmembrana ALDP de 745 aminoácidos con la estructura general de un transportador dependiente de ATP (3).

Todas las variantes identificadas en el gen *ABCD1* se encuentran anotadas en una base de datos pública desde 1999 (<https://adrenoleukodystrophy.info/>). Actualmente, se han catalogado más de 1220 variantes únicas del gen. La mayoría de los individuos afectados tienen mutaciones que resultan en la pérdida de la función de la proteína ALDP, mientras que una proporción menor puede tener mutaciones más leves que permiten cierta actividad residual de la proteína. La gran problemática desde el punto de vista clínico es que no existe una relación genotipo-fenotipo simple y general. Por ejemplo, una de las variantes más comunes en el gen *ABCD1* c.1414C>T [p.Gln472fsX83], que da lugar a una proteína no funcional, se ha asociado con todas las variantes clínicas de X-ALD (7). Otra demostración de la falta de relación genotipo-fenotipo es la presencia de cinco fenotipos diferentes en seis pacientes varones de la misma familia con la variante c.1451C>G [p.Pro484Arg] (8). Esto demuestra que variantes idénticas pueden dar lugar a fenotipos clínicos muy diversos, lo que sugiere la presencia de factores adicionales que influyen en la expresión de la enfermedad, como la existencia de otras variantes genéticas raras o un traumatismo craneoencefálico que pueda desencadenar la desmielinización inflamatoria rápidamente progresiva en pacientes con X-ALD, descrito como un posible riesgo ambiental (6,9).

La X-ALD sigue un patrón de herencia ligado al cromosoma X debido a la localización del gen *ABCD1* en dicho cromosoma. No obstante, algunos pacientes presentan una mutación *de novo*, lo que indica que la mutación puede producirse en la línea germinal. Dado que la X-ALD es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, los varones están más afectados que las mujeres, ya que los varones no presentan un segundo cromosoma X que les pueda proteger y, por tanto, los síntomas son más severos. Algunas mujeres heterocigotas con X-ALD pueden presentar síntomas debido a la inactivación sesgada del cromosoma X no afectado o a otros factores genéticos (6). Tradicionalmente, las mujeres han sido denominadas portadoras. Sin embargo, esta tendencia está cada vez más en desuso porque, aunque los síntomas en las mujeres suelen ser menos graves que en los hombres, el 80% de las mujeres con X-ALD acabarán desarrollando sintomatología (10).

### 1.1.3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

La X-ALD abarca diferentes fenotipos. Los pacientes con X-ALD pueden empezar a mostrar sintomatología pasados unos meses del nacimiento, es decir, al nacer no muestran síntomas que puedan evidenciar que presentan la enfermedad. Existe una gran variedad de síntomas de la X-ALD que podrían clasificarse en dos grandes grupos, desde una afectación suprarrenal hasta una enfermedad fatal a nivel cerebral (6):

### 1.1.3.1 Manifestaciones neurológicas de la X-ALD

La X-ALD afecta principalmente a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), provocando neuroinflamación, desmielinización y los consiguientes síntomas neurológicos. En la resonancia magnética (RM) cerebral del 85% de las personas afectadas se observa un patrón característico de lesiones hiperintensas, confluentes simétricas, en imágenes T2 y FLAIR, que suelen aparecer primero en la región parieto-occipital de ambos hemisferios. T2 es una característica clave en las imágenes de RM que se refiere al tiempo de relajación transversal, especialmente útiles para detectar cambios patológicos como edemas, inflamaciones y tumores. Por su parte, FLAIR significa *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (Recuperación de la inversión atenuada de fluido), útil para detectar lesiones cerebrales. La progresión de estas lesiones es impredecible y afecta a varones. Por lo general, suele ser grave y rápida en la forma cerebral infantil y más leve y lenta en las formas de aparición adulta. (6,9,11).

Este tipo de manifestaciones clínicas pueden subclasificarse en diferentes fenotipos:

#### 1.1.3.1.1 Cerebral infantil (X-ALDCI)

Se trata de la forma más grave de X-ALD y suele afectar a niños varones pequeños, nunca antes de los 2,5 años, con una edad media de debut de la enfermedad a los 7 años (12). Se caracteriza por una desmielinización inflamatoria progresiva de la sustancia blanca del SNC. Se producen déficits en las capacidades cognitivas que afectan a las funciones visoespaciales y visomotrices, en la atención y en el razonamiento. A medida que la enfermedad progresa, se hacen más evidentes los déficits neurológicos, que incluyen comportamiento retraído o hiperactivo, apraxia, astereognosia, deterioro auditivo, disminución de la agudeza visual, hemiparesia o tetraparesia espástica, ataxia cerebelosa y convulsiones. En esta fase, la progresión es extremadamente rápida y devastadora. Los niños afectados pueden perder la capacidad de entender el lenguaje y de caminar en pocas semanas. Finalmente, los pacientes quedan postrados en cama, ciegos, incapaces de hablar o responder, y requieren cuidados de enfermería a tiempo completo y alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Por lo general, la muerte se produce entre dos y cuatro años después de la aparición de los síntomas o, si están bien cuidados, los pacientes pueden permanecer en este aparente estado vegetativo durante varios años (13). En promedio, el fallecimiento se produce aproximadamente a los 19 años de edad (14).

#### 1.1.3.1.2 Cerebral adulta (X-ALDCA)

Se trata de una forma de afectación cerebral que aparece más tarde en la vida y se caracteriza por una progresión más leve y lenta que la X-ALDCI. En promedio se considera que este paciente debuta a los 36,8 años (15) con clínica leve que persiste 1,6 años (12). Los síntomas neurológicos incluyen cambios de comportamiento, problemas de coordinación, anomalías de la marcha y deterioro cognitivo. Las personas con esta forma de X-ALD también pueden experimentar anomalías sensoriales, como pérdida del sentido de la vibración y de la posición (6,9,11). A medida que la enfermedad avanza, la clínica se va agravando, produciéndose el fallecimiento 5,9 años después (15).

#### 1.1.3.1.3 Adrenomieloneuropatía (AMN)

La AMN es la forma más común de X-ALD de inicio en la edad adulta. Prácticamente todos los varones hemicigotos con X-ALD que llegan a la edad adulta desarrollan AMN, normalmente entre la 3ª y la 4ª década de vida, con un promedio de edad de debut de la enfermedad aproximadamente a los 35,3 años (16). Por otro lado, las mujeres heterocigotas también pueden verse afectadas, con una progresión de los síntomas similar, pero más tardía (debut en la edad adulta aproximadamente a los 40 años (14)). Se caracteriza por la afectación de la médula espinal, que conduce a una disfunción motora progresiva y a déficits sensoriales. Los síntomas suelen incluir debilidad, rigidez muscular, dificultad para caminar, disfunción de esfínteres (principalmente urinarios), y disfunción sexual (6,9,11). La afectación de los nervios periféricos suele ser moderada y difícil de evaluar debido a los síntomas prominentes de la médula espinal. Antes de que existiera la RM, la AMN solía diagnosticarse erróneamente como esclerosis múltiple o paraparesia espástica hereditaria (PEH). La base patológica de la AMN es una axonopatía distal no inflamatoria que afecta a los tractos largos de la médula espinal y, en menor medida, a los nervios periféricos (17). Los pacientes con AMN también pueden presentar hipogonadismo primario, caracterizado por un deterioro progresivo de la función de las células de Leydig, disminución de los niveles de testosterona y aumento de los niveles de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Se ha descrito que la fertilidad es normal en el periodo presintomático y se deteriora gradualmente con la progresión de la enfermedad (6,18). El deterioro cognitivo suele estar ausente en el momento de la presentación, pero puede aparecer una afectación cerebral secundaria durante la progresión de la enfermedad (6).

#### 1.1.3.2 Afectación suprarrenal

Las complicaciones endocrinas de la X-ALD van más allá de su impacto neurológico, abarcando la disfunción suprarrenal y el hipogonadismo. Estas

complicaciones contribuyen significativamente a la carga de la enfermedad y requieren un seguimiento clínico multidisciplinar. La identificación precoz, la terapia hormonal sustitutiva adecuada y la supervisión médica continua son cruciales para mitigar el impacto de estas complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con X-ALD (6). La insuficiencia corticosuprarrenal afecta inicialmente a la función glucocorticoidea de la suprarrenal, pero la función mineralocorticoidea es finalmente deficiente en aproximadamente la mitad de los pacientes varones con X-ALD (19). En la X-ALD, la insuficiencia suprarrenal primaria es un aspecto clínico dominante, pudiendo ser el síntoma de presentación de la enfermedad en niños y hombres, años o incluso décadas antes de la aparición de los síntomas neurológicos (20,21). La X-ALD es una causa frecuente de enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal aislada) en niños y varones adultos (19,22). Sin embargo, la insuficiencia suprarrenal es una condición extremadamente infrecuente en mujeres heterocigotas (6,23,24).

Debido a la ausencia de investigaciones prospectivas exhaustivas sobre la progresión natural de la enfermedad, el grado de desarrollo de la insuficiencia suprarrenal primaria en individuos con X-ALD sigue siendo incierto, y diferentes estudios de investigación indican una penetrancia del 50-100%. En concreto, se ha observado que la posibilidad de que los pacientes con X-ALD desarrollen insuficiencia suprarrenal primaria fluctúa a lo largo de las distintas etapas de la vida, con un riesgo mayor durante los primeros 10 años (6,21).

Cabe destacar que la enfermedad anteriormente denominada Addison, caracterizada por la ausencia de afectación neurológica, se considera ahora poco frecuente. Esto se debe a que la mayor parte de los pacientes de esta categoría clínica acaban experimentando manifestaciones neurológicas debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad (6).

#### 1.1.4 Diagnóstico de la enfermedad

La compleja variabilidad de la presentación clínica significa que el diagnóstico en distintos grupos de edad puede basarse en características clínicas variables. El diagnóstico de X-ALD se puede sospechar de acuerdo a los signos y síntomas de la enfermedad y se puede considerar en las siguientes cuatro situaciones (25):

1. La X-ALD cerebral debe considerarse en niños y hombres con anomalías de la sustancia blanca en la RM cerebral en un patrón que sugiere diagnóstico de X-ALD con o sin síntomas cognitivos y neurológicos.

2. La mielopatía relacionada con X-ALD debe considerarse en hombres y mujeres adultos con signos o síntomas de mielopatía crónica (trastorno de la marcha, paraparesia espástica, alteraciones de los esfínteres) con una RM normal.
3. La insuficiencia suprarrenal relacionada con X-ALD debe considerarse en niños y hombres con insuficiencia suprarrenal primaria sin anticuerpos anti esteroide-21-hidroxilasa detectables u otros anticuerpos específicos del órgano.
4. Debe considerarse la posibilidad de X-ALD en todos los pacientes de riesgo con un familiar diagnosticado de X-ALD.

Ante la sospecha de un diagnóstico de X-ALD por la presencia de alguno de los signos o síntomas de la enfermedad, este puede ser confirmado por pruebas bioquímicas o genéticas.

A nivel bioquímico, la prueba de diagnóstico de X-ALD más ampliamente extendida es la medida de la concentración de AGCML en plasma. Los niveles de AGCML están elevados en más del 99,9% de los varones con adrenoleucodistrofia de todas las edades, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas clínicos. Los tres parámetros analizados son: la concentración de C26:0, la relación C24:0/C22:0 y la relación C26:0/C22:0, que se analizan por cromatografía de gases o por cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS) (26). Sin embargo, el 10-15% de las mujeres afectadas presentan niveles normales de AGCML (6,27). Por ello, se han buscado nuevos biomarcadores. Se ha demostrado que los pacientes con X-ALD presentan un aumento de C26:0-lisofosfatidilcolina (C26:0-LPC) en sangre impregnada en papel, lo que permitió incluir la detección de la X-ALD en los programas de cribado neonatal (28–30). Posteriormente, se exploró el uso de C26:0-LPC como biomarcador para diagnóstico de X-ALD en plasma, observándose niveles elevados en pacientes con la enfermedad, incluidas las mujeres afectadas con niveles normales de AGML. Esto demostró que C26:0-LPC presenta una mayor sensibilidad que los biomarcadores convencionales, y que esta es aún mayor si se incluye la determinación de C24:0-LPC (31,32). El análisis de C26:0-LPC y C24:0-LPC se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

Se recomienda la confirmación diagnóstica por medio de la secuenciación del gen *ABCD1*, ya que es el único gen asociado a la patología de X-ALD, mediante secuenciación Sanger que cubre todos los exones codificantes y las uniones intrón-exón flanqueantes en 10 amplicones separados (33). La detección de una variante patológica conocida en el gen *ABCD1* valida el diagnóstico positivo del cribado. No obstante, las mutaciones *de novo* y las variantes de significado incierto (del inglés

*variant of uncertain significance*, VUS), que se refiere a aquellas variantes genéticas en las que no está clara la relación entre estas y la enfermedad, son frecuentes. En estos casos, el diagnóstico puede realizarse cuando la mutación causante putativa se asocia a síntomas típicos. Esto implica que el diagnóstico en mujeres asintomáticas con mutaciones VUS o *de novo* sea más difícil de establecer. En estas pacientes, los estudios en plasma o fibroblastos *in vitro* pueden ayudar a estudiar la patogenicidad de la variante putativa (6).

Por otro lado, la RM cerebral puede realizarse para ver el grado de afectación cerebral debida a la X-ALD. Los resultados de la RM cerebral pueden ser anormales, aunque los síntomas de la enfermedad no sean muy graves (25). En aproximadamente el 85% de los individuos afectados, la RM muestra un patrón característico de realce simétrico de la señal T2 en la región parieto-occipital con realce del contraste en el margen de avance (26). Daniel Loes desarrolló una puntuación semicuantitativa de la gravedad de la RM, denominada escala de Loes, que establece la normalidad en una puntuación de 0,5 o menor, quedando fuera de la normalidad a partir de una puntuación de 1. La gravedad máxima se daría con una puntuación de 34 (34).

### 1.1.5 Intervención sanitaria integral

El principal objetivo a día de hoy de los tratamientos para X-ALD es paliar los signos y síntomas característicos de las distintas manifestaciones clínicas asociadas a esta patología, ya que no existe cura para la X-ALD. El mayor avance en la mejora de los síntomas de estos pacientes es el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) antes del desarrollo de síntomas cerebrales. Asimismo, en el abordaje terapéutico de X-ALD es importante considerar el apoyo psicológico y educativo de toda la familia, el inicio precoz de la terapia física, el tratamiento de las complicaciones urológicas, y el asesoramiento genético profesional a la familia de la persona afectada (35).

#### 1.1.5.1 Dieta baja en AGCML

Como se ha indicado con anterioridad, se ha demostrado que los individuos afectados de X-ALD presentan niveles altos de AGCML. La constatación de que una parte de estos ácidos grasos eran de origen dietético condujo a los primeros intentos de reducir los niveles de AGCML en sangre mediante la modificación de la dieta. La dieta baja en AGCML es muy restrictiva respecto a los alimentos que pueden ser consumidos, ya que los AGCML están presentes en muchos productos vegetales y animales. Sin embargo, la restricción dietética de la ingesta de ácidos grasos C26:0 no parece ser relevante en la disminución de los AGCML en pacientes con X-ALD (36).

### 1.1.5.2 Aceite de Lorenzo

La falta de efecto del cambio de dieta llevó a la conclusión de que debe haber una producción significativa de AGCML en el organismo. De hecho, la mayoría de los AGCML se producen a partir de ácidos grasos de cadena larga (37). Ha habido varios intentos de interferir en la elongación de los ácidos grasos de cadena larga, los primeros de ellos se centraron en los ácidos grasos monoinsaturados de cadena larga. Estos ácidos grasos monoinsaturados de cadena larga son ligeramente diferentes de los ácidos grasos saturados de cadena larga al presentar un único doble enlace en la cadena del ácido graso. Por ello, se planteó la hipótesis de que los ácidos grasos monoinsaturados competirían con las enzimas responsables de la elongación de los ácidos grasos de cadena muy larga (elongasas) y que su afinidad por los ácidos grasos monoinsaturados sería mayor que por los ácidos grasos saturados, disminuyendo así la producción de AGCML saturados. De hecho, la adición de ácidos grasos monoinsaturados, especialmente ácido oleico (C18:1), al medio de cultivo tisular de fibroblastos de piel cultivados de pacientes con X-ALD disminuyó la síntesis de C26:0 en un 60% (38,39).

Existen evidencias de que la introducción de ácido oleico (C18:1) seguido de ácido erúxico (C22:1) en combinación con una dieta moderadamente baja en grasas puede reducir los niveles plasmáticos de AGCML en 6-8 semanas en pacientes con X-ALD (40,41). Este aceite, que es una mezcla 4:1 de trioleato de glicerilo y trierucato de glicerilo, se ha denominado aceite de Lorenzo. El aceite de Lorenzo se toma por vía oral y suele tolerarse bien, aunque se ha observado que puede producir una reducción moderada de las plaquetas y una elevación de las transaminasas hepáticas. Sin embargo, son varios los estudios que indican que el aceite de Lorenzo no frena la progresión cerebral de los pacientes (42–44). Además, nunca se ha estudiado su utilización en la preparación para el trasplante de médula ósea ni en el período posterior a dicho tratamiento (39).

En el caso de hombres con AMN, varios estudios han demostrado que el aceite de Lorenzo no altera la progresión de la enfermedad. De hecho, algunos de los sujetos llegan a desarrollar afectación cerebral a pesar de la ingesta del aceite de Lorenzo como tratamiento (39,43,45). Por ello, no existe evidencia científica de que el aceite de Lorenzo tenga un efecto modificador de la enfermedad en la AMN.

Sin embargo, en un estudio con un gran grupo de niños con RM normal al inicio, la terapia con aceite de Lorenzo consiguió reducir la concentración de AGCML y el riesgo de desarrollar enfermedad cerebral (46). A pesar de las limitaciones del estudio, el aceite de Lorenzo está recomendado en algunos países para el tratamiento de niños que aún no presentan sintomatología de la enfermedad (39).

En conclusión, el beneficio del tratamiento con aceite de Lorenzo para los pacientes con X-ALD no se ha demostrado con claridad, aunque parece que podría ayudar a determinados pacientes. Hay que tener en cuenta que es un tratamiento que debe ser supervisado por un médico, con un seguimiento por RM y control de los niveles de AGCML junto con una dieta adecuada, ya que es un tratamiento con un impacto significativo en la calidad de vida (39).

#### 1.1.5.3 Terapia hormonal suprarrenal

La terapia hormonal suprarrenal es obligatoria para todos los pacientes con X-ALD con insuficiencia suprarrenal y resulta importante para la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, no existe evidencia científica de que el tratamiento con hormonas suprarrenales altere el curso neurológico de la X-ALD (47).

#### 1.1.5.4 Terapia con corticoides

El objetivo del tratamiento de la insuficiencia suprarrenal es alcanzar niveles de glucocorticoides y mineralocorticoides equivalentes a los alcanzados en un individuo de la misma edad con una función hipotalámica-hipofisario-suprarrenal normal en circunstancias similares. Por ello, los pacientes requieren tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida.

El tratamiento con suplementos de glucocorticoides es similar al de los pacientes con otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria. Sin embargo, parece que la suplementación con mineralocorticoides no es necesaria en todos los pacientes con X-ALD, ya que la función mineralocorticoide parece estar preservada en algunos de ellos. La suplementación con andrógenos (dehidroepiandrosterona y/o testosterona) no suele ser necesaria (48).

#### 1.1.5.5 Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH)

El TCH es un procedimiento médico donde el paciente recibe células madre hematopoyéticas sanas de un donante. Las células madre hematopoyéticas son células inmaduras que se pueden transformar en todos los tipos de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), además de dar lugar a las células inmunitarias. Se encuentran principalmente en la médula ósea y de forma minoritaria en sangre periférica (49,50). La eficacia del trasplante se basa en la renovación de las células de la microglía del cerebro deficientes para ALDP del paciente por células normales de la microglía que se originan a partir de las células madre de médula ósea del donante, deteniendo así la progresión de la desmielinización cerebral.

El primer paso del TCH es la aféresis, proceso que consiste en extraer y procesar la sangre del donante para obtener las células madre de un donante genéticamente compatible (alogénico). Antes de la extracción, se administra al donante un fármaco estimulante que aumenta la liberación de células madre hematopoyéticas de la médula ósea al torrente sanguíneo. La obtención de este tipo de células también puede realizarse por medio de una aspiración de médula ósea de progenitores hematopoyéticos que es seguro y no es especialmente complejo, aunque requiera anestesia y el efecto adverso más frecuente es el dolor en las zonas de punción. Posteriormente, se lleva a cabo el proceso de condicionamiento, para ello, se somete al paciente a quimioterapia y/o radioterapia con el objetivo de erradicar la médula ósea existente e impedir que produzca más células madre “defectuosas”. Además, se consigue generar el espacio necesario en la médula ósea para el alojamiento de las células madre que se van a trasplantar. Por último, se realiza la infusión intravenosa de las células madre hematopoyéticas. Las células madre hematopoyéticas trasplantadas del donante viajan hasta la médula ósea del huésped, donde se asientan y empiezan a producir células sanguíneas. En un periodo de varias semanas a meses, las células madre se injertan y producen las suficientes células para reponer el sistema productor de sangre “agotado” del paciente (50).

Actualmente, el TCH es el tratamiento más eficaz para la forma cerebral temprana de X-ALD. Se debe realizar sobre aquellos pacientes con una puntuación de Loes de 9 o inferior, sin ningún déficit neurológico (51–53). La necesidad de tratar a los pacientes con enfermedad cerebral en estadio temprano para conseguir así un tratamiento con garantías de supervivencia implica una detección de la enfermedad antes de la aparición de síntomas, lo que justifica la implementación del cribado neonatal de X-ALD (50). Sin embargo, no hay evidencias de que el TCH para la X-ALDCI pueda prevenir la aparición de mielopatía y neuropatía periférica en la edad adulta (54). Además, para obtener un beneficio sostenido y mantener el poder de protección del TCH, los niños con X-ALD cerebral deben continuar teniendo un nivel significativo de células derivadas del donante (50).

El TCH es un tratamiento médico que conlleva varios riesgos para el paciente. El principal de ellos es la enfermedad de injerto contra huésped. Esta afección se presenta cuando el injerto (células madre o la médula ósea del donante) ataca los tejidos y órganos sanos del huésped (paciente) porque los considera extraños, en especial, en la piel, el hígado, los intestinos, los ojos, la boca, el pelo, las uñas, las articulaciones, los músculos, los pulmones, los riñones y los genitales. Los signos y síntomas a veces son graves y mortales. Puede presentarse en los primeros meses después del trasplante (aguda) o mucho después (crónica) (55). En el caso del uso del TCH como tratamiento

para la X-ALD, la enfermedad de injerto contra huésped se ha asociado con una mayor progresión o empeoramiento de la enfermedad cerebral. Por otra parte, el sistema inmunitario tarda mucho tiempo en recuperarse y, durante ese tiempo, el paciente trasplantado corre el riesgo de desarrollar diversas infecciones oportunistas potencialmente mortales (50). Por tanto, esta intervención tiene una morbilidad elevada y secuelas a largo plazo relacionadas con la inmunosupresión.

#### 1.1.5.6 Terapia génica

La terapia génica es un tratamiento experimental en el que se modifican los genes de las células del cuerpo por medio de la introducción de un gen nuevo o de la reparación o el reemplazo de un gen ya presente que tiene una mutación responsable de una afección (56).

Para el tratamiento de X-ALD la terapia génica se basa en un TCH donde las células hematopoyéticas trasplantadas provienen del propio paciente, pero modificadas genéticamente. La modificación genética en el laboratorio consiste en introducir una copia normal del gen *ABCD1* por medio de la utilización de un virus modificado genéticamente y que deriva del virus de la inmunodeficiencia humana (lentivirus). Tras el condicionamiento con quimioterapia del paciente, se produce el trasplante de sus propias células hematopoyéticas genéticamente modificadas y que portarán una copia normal del gen *ABCD1* (57).

Actualmente, se está investigando la terapia génica con células madre hematopoyéticas autólogas como alternativa al TCH para pacientes con X-ALD con el fin de disminuir la carga de morbilidad del TCH alogénico (58,59). En un primer estudio, 4 niños con X-ALD cerebral fueron trasplantados con células madre hematopoyéticas CD34+ (marcador que se expresa selectivamente en las células madre hematopoyéticas) transducidas *ex vivo* con el vector lentiviral CG1711hALD que contenía el ADN complementario (ADNc) del gen *ABCD1* normal. Se mostraron los resultados de dos de los pacientes y estos tuvieron expresión funcional de ALDP, disminución de los niveles de AGCML y una estabilización de la enfermedad (58). A raíz de estos prometedores resultados, surge el ensayo clínico Starbeam (ALD-102, NCT01896102) de fase 2/3 para evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de terapia génica con el vector lentiviral “Lenti-D”, y valorar si puede detener la progresión de la X-ALD cerebral. Tras 2 años de seguimiento, el 88% de los pacientes (15/17) estaban vivos con síntomas clínicos mínimos y no presentaron enfermedad de injerto contra huésped. Doce de los 15 pacientes tenían una puntuación de Loes estable, lo que indica que la lesión no había progresado (59). Tras la finalización del estudio ALD-102, los pacientes se han inscrito en un nuevo estudio (LTF-304, NCT02698579) durante 13 años adicionales, hasta un total de 15 años de seguimiento, para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo (57).

Estos resultados sugieren que el trasplante autólogo de células hematopoyéticas con terapia génica *ex vivo* se perfila como una alternativa terapéutica, y ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) a finales de 2022 para el tratamiento de la X-ALDCI precoz en niños (60). Sin embargo, se necesitan más estudios, seguimientos más prolongados y muestras de mayor tamaño para confirmar la eficacia y seguridad de la terapia génica *ABCDI* con el vector lentiviral Lenti-D. Al igual que en el caso del TCH, es necesario que el tratamiento se lleve a cabo en estadios tempranos de la enfermedad para garantizar el éxito del mismo. La necesidad de detectar los casos de X-ALD con afectación cerebral lo antes posible para que se puedan beneficiar de este tipo de tratamientos es la justificación para la implementación de un programa de cribado (50).

## 1.2 Descripción de la tecnología: Cribado neonatal de X-ALD

Cuando la X-ALD se diagnostica en una fase presintomática, los pacientes pueden ser incluidos en un programa de vigilancia, especialmente importante para la insuficiencia suprarrenal y la X-ALDCI, ya que un tratamiento precoz de estos pacientes marcará su supervivencia y calidad de vida. La necesidad de establecer un seguimiento para estos pacientes radica en el hecho de que actualmente no es posible predecir el fenotipo de X-ALD en el momento del diagnóstico de la enfermedad (29). En la Tabla 1 se muestran las recomendaciones internacionales para el seguimiento de los pacientes con X-ALD (11).

**Tabla 1: Recomendaciones internacionales para el seguimiento de pacientes con X-ALD**

	Fenotipo	Prueba	Protocolo de seguimiento			Tratamiento
Hombres	X-ALDC	RM cerebral	2 años	2-12 años	> 12 años	TCH / terapia génica
			Control basal	Cada 6 meses	Anual	
	Mieloneuropatía	Historia clínica y revisión neurológica	> 18 años			Tratamiento de soporte
			Solo en paralelo si hay otras pruebas			
	Insuficiencia suprarrenal	ACTH y cortisol	0-6 meses	6 meses - 10 años	> 10 años	Hormonal
Control basal			Cada 3-6 meses	Anual		
Insuficiencia gonadal	Síntomas y biomarcadores (testosterona, LH, FSH)	No hay seguimiento Pruebas si hay síntomas			Hormonal	
Mujeres	Mieloneuropatía	Historia clínica y revisión neurológica	> 18 años			Tratamiento de soporte

X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, RM: Resonancia magnética, TCH: Trasplante células madre hematopoyéticas, ACTH: Hormona adrenocorticotrófica, LH: Hormona luteinizante, FSH: Hormona foliculoestimulante.

Hubbard *et al.* desarrollaron un método de cribado neonatal de X-ALD al mostrar que el C26:0-LPC detectado por medio de MS/MS podría ser utilizado como un marcador específico para X-ALD y otras enfermedades peroxisomales, ya que es indicativo de un nivel elevado de AGCML (61,62). El método ha sido validado con capacidad para la detección y cuantificación fiables de un marcador lipídico diagnóstico de X-ALD presente en sangre impregnada en papel extraída de la prueba del talón en recién nacidos. Los niveles de C26:0-LPC en sangre impregnada en papel de individuos afectados son más de 5 veces superiores a los niveles en sangre impregnada en papel de sujetos normales. No hay solapamiento en los rangos de niveles de C26:0-LPC en sujetos normales frente a sujetos con X-ALD (62). Posteriormente, se trabajó para perfeccionar la técnica MS/MS en la detección de C26:0-LPC para obtener un mayor rendimiento (63,64). La determinación de C26:0-LPC también puede detectar a las mujeres con X-ALD, el lupus neonatal (65), síndrome de Aicardi-Goutières y otras enfermedades peroxisomales: espectro del síndrome Zellweger, deficiencia de ACOX1, deficiencia de ACBD5, deficiencia de proteína D-bifuncional, síndrome de delección de genes continuos y enfermedad de Refsum (26,66); dado que todas ellas, conducen a la elevación de este biomarcador.

Una vez se dispone de la tecnología, se plantea incluir el diagnóstico precoz de X-ALD en los programas de cribado neonatal, que son actuaciones de salud pública que tienen por objetivo la identificación presintomática de trastornos congénitos tratables a fin de reducir su morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas (67).

El factor económico también es un criterio de cribado a tener en cuenta (68). Un estudio británico de 2018 no solo consideró económicamente favorable implementar un cribado neonatal para X-ALD en el Reino Unido, sino que también los pacientes con X-ALDCI ganarían 8,5 años de vida ajustados por calidad con los descuentos. Los resultados económicos favorables fueron impulsados por las reducciones estimadas en los costes de atención social y educación de los pacientes con X-ALDCI (14).

### 1.3 Uso actual de la tecnología

A nivel internacional, el cribado neonatal de X-ALD se ha implementado en al menos 38 estados de Estados Unidos (28), Taiwán (69) y Países Bajos (70). Se están llevando a cabo estudios pilotos en Italia (66) y Japón (28,71), utilizando una combinación de MS/MS y pruebas genéticas, estos países han desarrollado con éxito métodos para el cribado de la X-ALD en sus programas de cribado neonatal. Esto permite la inclusión temprana en programas de vigilancia y el tratamiento oportuno de la X-ALDCI y la insuficiencia suprarrenal para los pacientes que se vean afectados por esta enfermedad, mejorando así su supervivencia y su calidad de vida.

En España, la X-ALD no se encuentra incluida en el programa de cribado neonatal de la cartera de servicios comunes del SNS. Si bien, tras la consulta con el Ministerio de Sanidad, Galicia ha incorporado en su cartera complementaria esta enfermedad a finales de 2024, y otras CCAA como Baleares tienen prevista su inclusión. Además, existen proyectos de investigación del cribado neonatal de esta enfermedad en otras CCAA como en Andalucía (72).

La X-ALD es una enfermedad que afecta a hombres y mujeres con un amplio espectro fenotípico, entre los que destaca la X-ALDCI en varones por su letalidad si el paciente no se somete a un TCH antes de presentar sintomatología. Por tanto, la detección precoz previa a la manifestación de síntomas de la enfermedad es clave en la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes (28). Aunque en el caso de las mujeres no existe un beneficio directo del cribado para la salud al no poder ser tratadas mediante TCH, pueden beneficiar de un diagnóstico más rápido de su patología, evitando intervenciones médicas

innecesarias que impidan un control temprano de la enfermedad. Además, el conocimiento de su condición de portadoras de la enfermedad tiene importancia para la toma de decisiones reproductivas.

Sin embargo, la X-ALD es una enfermedad compleja asociada a costes de tratamiento y seguimiento clínico elevados. Por ello, es necesario dimensionar el impacto presupuestario de la inclusión del cribado de X-ALD en los programas de cribado neonatal del SNS, así como evaluar su potencial beneficio para los pacientes y su entorno.



## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo general

Evaluar la eficiencia, en términos de coste-utilidad, de la implantación del cribado universal neonatal de X-ALD en España.

#### 2.1.1 Objetivos específicos

- Analizar la efectividad y seguridad del cribado universal neonatal de X-ALD en España.
- Analizar el coste-utilidad del cribado universal neonatal de X-ALD en España.
- Estimar el impacto presupuestario de la introducción de este cribado universal neonatal de X-ALD mediante MS/MS entre los cribados sistemáticos a realizar al recién nacido en España.

### 2.2 Alcance

Este informe tiene como destinatarios fundamentales las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas con responsabilidad en la toma de decisiones sobre programas de cribado neonatal. A lo largo del informe se abordarán los distintos elementos que se consideran esenciales para la toma de decisiones sobre implantación de programas de cribado, de acuerdo con el “Documento marco sobre cribado poblacional” de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial de SNS. El informe se realiza a petición del Ministerio de Sanidad y con el objeto de asesorar en la toma de decisiones acerca de la posibilidad de incorporar el cribado neonatal de X-ALD basado en MS/MS en la cartera de servicios comunes del SNS.



### 3. Metodología

Se realizó una evaluación económica completa de coste-utilidad utilizando un modelo de árbol de decisión en el que se compararon los costes y consecuencias de incorporar la X-ALD al programa nacional de cribado neonatal en España. El análisis se realizó desde dos perspectivas, la del pagador (SNS) y la de la sociedad. En esta última se incluyeron además de los costes directos sanitarios los principales costes sociales asociados a la enfermedad.

El horizonte temporal de la modelización es toda la vida. Las utilidades se midieron a través de los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Tanto los costes como las utilidades se descontaron anualmente al 3% para las estimaciones a partir del primer año (73). La medida principal de coste-utilidad será la razón coste-utilidad incremental (RCUI), es decir, la diferencia de costes medios (C) dividida por la diferencia de utilidad media (U):

$$RCUI = \frac{C_A - C_B}{U_A - U_B}$$

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Se considera que una estrategia es eficiente (coste-útil) frente a otra si la RCUI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar (DAP) que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, no existe un valor umbral oficialmente aceptado, pero, como referencia, se aplicará el publicado recientemente por Vallejo Torres *et al.* que se encuentra entre 27.000 y 34.000 €/AVAC (74).

La población a estudio es una cohorte potencial de todos los neonatos nacidos en España. Para eso se utilizaron las cifras estimadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2022 (75).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática con el fin de identificar la información necesaria para cumplimentar el modelo. Siempre que fue posible, se utilizó información de nuestro país. En caso contrario, se priorizaron fuentes de información de países de nuestro entorno o contexto socioeconómico similar.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico univariante y probabilístico para chequear la influencia que la incertidumbre en los valores de las variables pueda tener en los resultados.

Para el análisis de sensibilidad univariante se utilizaron los datos de variabilidad cuando estaban presentes en los recursos utilizados y en caso contrario se utilizó un  $\pm 10\%$  como aproximación a la variabilidad.

En el caso del análisis de sensibilidad probabilístico, se realizaron 1000 simulaciones de Montecarlo de todos los parámetros salvo la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado, ya que, en el caso de la sensibilidad la variación era casi inexistente y en el caso de la especificidad, no se encontró ninguna fuente que nos ofreciera un estimador de la variabilidad que pudiera utilizarse. Para el resto de parámetros se han utilizado distribuciones de probabilidad beta para las probabilidades (valores entre 0 y 1), gamma para los costes y distribuciones normales para la supervivencia. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se expresarán en valor promedio e intervalo de confianza al 95 %.

### 3.1 Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una revisión sistemática de literatura científica en relación con las necesidades de información que se plantean para realizar la evaluación económica del cribado neonatal de X-ALD. Los objetivos de la búsqueda han sido identificar información acerca de la epidemiología y curso clínico de la enfermedad, la efectividad y seguridad de los tratamientos, la exactitud diagnóstica de las pruebas de cribado, costes y utilidades, aspectos organizativos, éticos y legales, y la existencia de otras evaluaciones económicas.

Los criterios de inclusión de la búsqueda se resumen en la Tabla 2 que sigue la estructura PICO (Población-Intervención-Comparadores-*Outcomes*).

**Tabla 2: Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Recién nacidos vivos
<b>Intervención</b>	Cribado neonatal de X-ALD por medio de espectrometría de masas en tándem (MS/MS)
<b>Perspectivas</b>	SNS y social
<b>Comparadores</b>	No cribado
<b>Medidas de resultados</b>	Exactitud diagnóstica de la prueba de cribado (sensibilidad y especificidad) Efectividad del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) Mortalidad debida al TCH Morbilidad relacionada con la X-ALD Costes relacionados con el curso clínico y diagnóstico de la enfermedad Calidad de vida relacionada con la enfermedad

<b>Tipos de estudio</b>	Ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas.
<b>Idioma de publicación</b>	Inglés y español
<b>Fecha de publicación</b>	Hasta 04/09/2023

### **Criterios de exclusión**

Los trabajos que cumplían alguno de los siguientes criterios fueron excluidos:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en la pregunta PICO.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.
- Idioma no incluido en los criterios de inclusión.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (a través de OVID)
- Embase
- *Cochrane Library*
- PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*).
- DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*).
- *Health Technology Assessment (HTA) Database*.
- NHS-EED (*National Health System Economic Evaluation Database*).
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

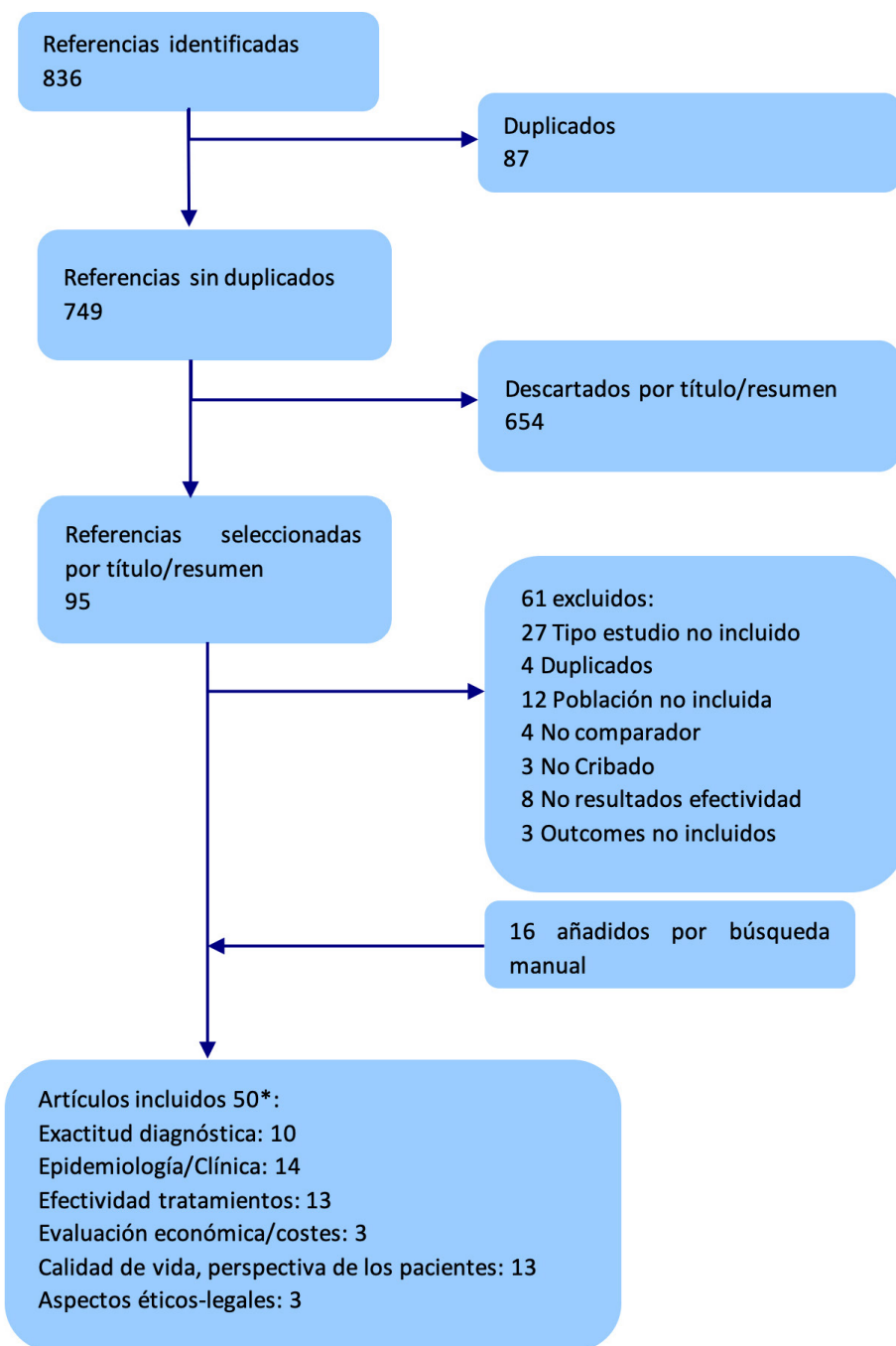
Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)), en las referencias de estudios incluidos y en las páginas web de:

- INAHTA (*The International Network of Agencies of Health Technology Assessment*): [www.inahta.org](http://www.inahta.org)
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*): <http://www.cadth.ca/>
- AHRQ (*Agency for Healthcare research and Quality*): [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
- NICE (*The National Institute for Health and Care excellence*): <https://www.nice.org.uk>
- FDA (*US Food and Drug Administration*): [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento (Anexo I). Las referencias bibliográficas se administraron a través del gestor bibliográfico Zotero 6.0.26.

Dos revisoras (MCR, LPP) seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo de forma independiente por las dos revisoras, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de inclusión especificados. Las dos revisoras contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor (III).

Los resultados de la búsqueda se exponen en el siguiente diagrama de flujo (Figura 1).



**Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica**

\*Algunos artículos corresponden a varios de los tipos descritos

Las causas de exclusión de estudios se exponen en el Anexo II.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se ha realizado por pares (MCR y LPP), de forma independiente. En caso de desacuerdo, se resolvió por consenso.

## 3.2 Modelo conceptual

Se diseña un modelo *de novo* tomando como referencia el publicado por Bessey *et al.* (14) para el Reino Unido, único estudio de coste-utilidad identificado con objetivos similares al del presente informe. Tomando este modelo como referencia, se ha desarrollado un modelo que se adapte a la información clínica obtenida de fuentes españolas en cuanto a distribución fenotípica. En la búsqueda bibliográfica se identificaron varios estudios sobre la distribución fenotípica de X-ALD en población española (76–78). Para el diseño del modelo, se seleccionó la cohorte de Coll *et al.* (76) por ser la más reciente, de mayor tamaño y más completa en cuanto a confirmación genética en comparación con las otra cohortes identificadas (77,78).

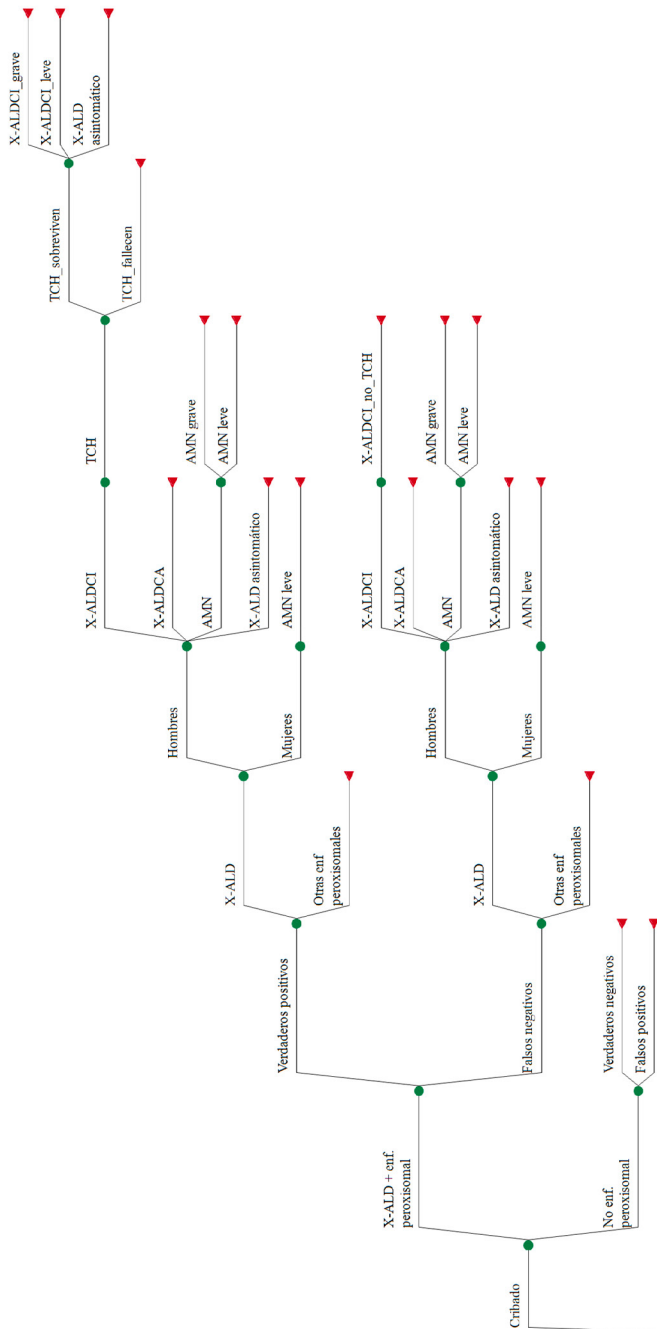
El modelo construido compara la situación actual de ausencia de cribado con el cribado universal en el que se realizaría la prueba de detección a todos los recién nacidos en España con acceso potencial a un programa de cribado. El modelo refleja los principales acontecimientos clínicos y costes del curso habitual de la X-ALD comparándolos con los que podrían tener lugar si se realizara el cribado neonatal.

Se contempla un programa de cribado acorde con la información obtenida de la revisión internacional de programas de cribado neonatal centrado en X-ALD, que ha sido publicada recientemente (28). Este programa consistiría en una primera determinación del marcador lipídico C26:0-LPC en sangre impregnada en papel de filtro por medio de MS/MS y una segunda determinación del mismo marcador en plasma mediante MS/MS o de AGCML (C16-C26) en plasma por GC-MS en una nueva muestra de sangre en caso de positividad de la primera determinación. Los verdaderos positivos son aquellos que obtienen un resultado positivo en cribado (aumento de C26:0-LPC en sangre impregnada en papel) y que se confirman los resultados con las pruebas en plasma (aumento de C26:0-LPC y/o AGCML) y luego se confirman por medio de la secuenciación del gen *ABCD1*. Los falsos negativos son aquellas personas que, pese a obtener un resultado negativo en la prueba de cribado mediante MS/MS, son personas afectas y, posteriormente, pueden desarrollar sintomatología de la enfermedad. Los verdaderos negativos son aquellos que obtienen un resultado negativo en la

prueba de cribado mediante MS/MS y no presentan la enfermedad, por lo que no desarrollarán la patología. Por último, los falsos positivos son aquellos que obtienen un resultado positivo en las dos pruebas MS/MS y posteriormente el diagnóstico no se confirma con la secuenciación del gen *ABCD1*. Si no se confirma el diagnóstico se ha de tener presente que el marcador de cribado y en plasma podría estar aumentado debido a otra enfermedad peroxisomal

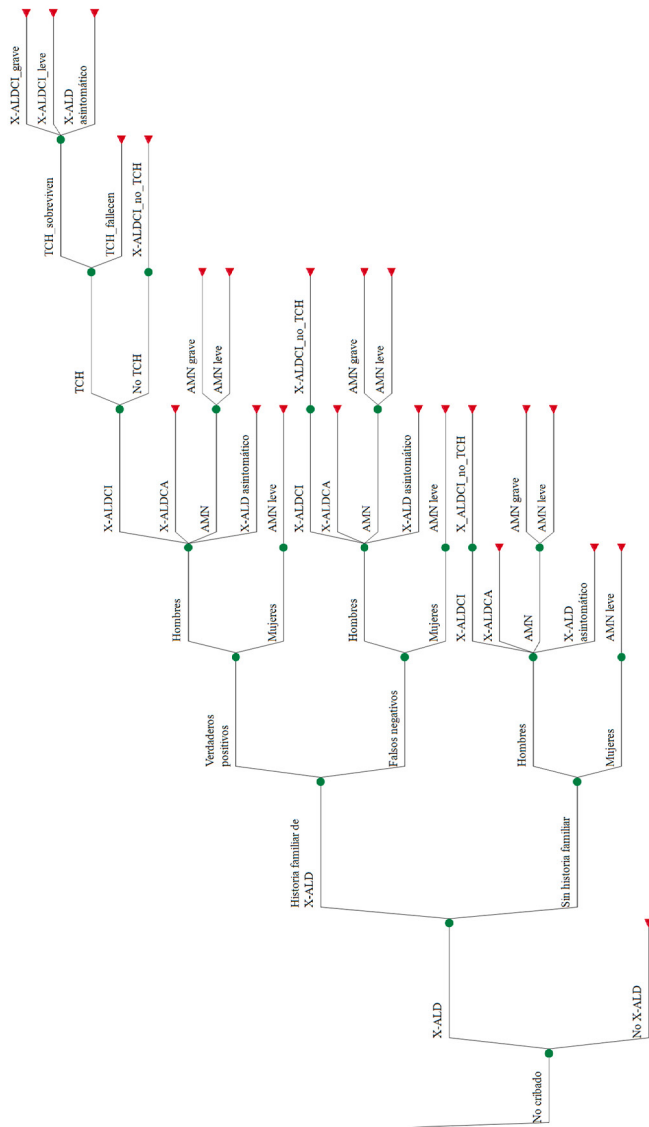
El modelo se trata de un árbol de decisión con dos ramas principales que representa cada una de las estrategias en comparación: cribado vs. no cribado. La rama de cribado (Figura 2) muestra las principales posibilidades de evolución clínica de un recién nacido, una vez se instaure el cribado universal. La prueba de cribado por MS/MS es positiva para pacientes con X-ALD y otras enfermedades peroxisomales. Si la prueba es positiva, los pacientes se someterán a una monitorización o seguimiento clínico diferente si son hombres o mujeres hasta la detección de los primeros signos de la enfermedad. En esta rama, todos los hombres con X-ALDCI se podrán someter al TCH gracias a la detección temprana de signos clínicos de la enfermedad por la implementación del seguimiento clínico de los pacientes tras la positividad en el cribado. Tras el trasplante, un porcentaje de los pacientes morirá a causa de las complicaciones del propio procedimiento y aquellos que sobrevivan podrán presentar 3 cursos clínicos de la enfermedad en función de la efectividad del tratamiento.

La segunda rama (Figura 3) muestra las posibilidades de evolución que tienen lugar en ausencia de cribado universal, es decir, en la situación de práctica clínica actual. En esta estrategia, parte de los pacientes con X-ALD podrán ser identificados antes del debut de síntomas por tener antecedentes familiares de la enfermedad. Estos pacientes seguirán una estrategia similar a los pacientes X-ALD de la rama de cribado, teniendo en cuenta que algunos de los pacientes varones con X-ALDCI no podrán someterse a un TCH porque la detección no ha sido en una etapa lo suficientemente temprana para poder beneficiarse del tratamiento. Los pacientes de X-ALD sin antecedentes familiares seguirán un curso normal de la enfermedad. Esto supone que los pacientes varones con X-ALDCI serán diagnosticados por sintomatología de la enfermedad y no podrán beneficiarse del tratamiento al encontrarse en una etapa avanzada de la enfermedad.



**Figura 2: Árbol de decisión de la rama de cribado**

X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, enf.: enfermedad, X-ALDCI: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral infantil, X-ALDCA: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral adulto, AMN: adrenomielopatía TCH: trasplante células hematopoyéticas



**Figura 3: Árbol de decisión de la rama de no cribado**

X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, enf.: enfermedad, X-ALDCI: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral infantil, X-ALDCA: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral adulto, AMN: adrenomielopatía TCH: trasplante células hematopoyéticas.

La primera rama del árbol representa la evolución de las enfermedades incluidas tras realizar cribado (Figura 2). Se asume que se realiza TCH a todos los casos con afectación cerebral infantil, ya que su identificación sería previa a la presentación de síntomas gracias a la monitorización o seguimiento clínico que se realiza al paciente desde el momento de positividad en el cribado neonatal. En la segunda rama del árbol (Figura 3) se representa la evolución clínica sin cribado. Se asume que una parte de los afectados por X-ALD serían diagnosticados también de forma temprana por historia familiar pudiéndoles realizar TCH.

En el modelo se contemplan los siguientes cursos clínicos:

- **X-ALDCI grave tras TCH.** Paciente que presenta X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil (X-ALDCI). Se detecta al nacimiento mediante cribado. En promedio se considera que este paciente debuta a los 7 años (12). A los cinco meses del debut se realiza TCH (53). El trasplante no consigue interrumpir el desarrollo de la enfermedad y se produce afectación clínica grave (niveles ALD-DRS 3-4)<sup>1</sup> (14,51). El fallecimiento se produce aproximadamente a los 19 años de edad (14).
- **X-ALDCI leve tras TCH.** Paciente que presenta X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil. Se detecta al nacimiento mediante cribado. En promedio se considera que debuta a los 7 años (12). A los cinco meses del debut se realiza TCH (53). Evoluciona con afectación clínica leve y mantiene una esperanza de vida normal (niveles ALD-DRS 1-2) (14,51).
- **X-ALDCI asintomático tras TCH.** Paciente con X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil. Se detecta al nacimiento mediante cribado. En promedio se considera que debuta a los 7 años (12). A los cinco meses del debut se realiza TCH (53). El trasplante consigue que la enfermedad no se desarrolle, manteniendo una esperanza de vida normal sin afectación clínica (nivel ALD-DRS 0) (14,51).
- **X-ALDCI que fallecen por TCH.** Paciente que presenta X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil. Se detecta al nacimiento mediante cribado. En promedio se considera que este paciente debuta a los 7 años (12). A los cinco meses del debut se realiza TCH y fallece a consecuencia del mismo (53). Durante estos cinco meses los pacientes tienen afectación clínica leve (niveles ALD-DRS 1-2) (14,51). El fallecimiento se produce en los primeros días tras trasplante (53).

---

<sup>1</sup> ALD-DRS: *X-linked Adrenoleukodystrophy-Disability Rating Scale* (51).

- **X-ALDCA.** Paciente que presenta X-ALD en su forma de afectación cerebral con debut en la edad adulta. No se realiza TCH por no detectarse afectación cerebral infantil (14). En promedio se considera que este paciente debuta a los 36,8 años (15) con clínica leve, que persiste 1,6 años (niveles ALD-DRS 1-2) (12). Posteriormente evoluciona a clínica grave (niveles ALD-DRS 3-4), la cual se mantiene hasta el fallecimiento 5,9 años después (15).
- **AMN grave en hombres.** Paciente con X-ALD en su forma clínica de adrenomieloneuropatía (AMN). Debuta en la edad adulta aproximadamente a los 35,3 años (16). Se asume supervivencia normal. Se asume clínica grave (nivel EDSS 6)<sup>2</sup> hasta el fallecimiento.
- **AMN leve en hombres.** Paciente con X-ALD en su forma clínica de AMN. Debuta en la edad adulta aproximadamente a los 35,3 años (16). Se asume supervivencia normal. Se asume clínica leve (nivel EDSS 2-3) hasta el fallecimiento.
- **X-ALD asintomático.** Paciente con X-ALD que no desarrolla la enfermedad. No hay afectación clínica (nivel ALD-DRS 0) (14,51), por lo que no imputan costes clínicos. En la rama de cribado o de historia familiar estos casos incurrir en costes asociados al cribado, diagnóstico y vigilancia (14).
- **AMN leve en mujeres.** Paciente con X-ALD en su forma clínica de AMN. Debuta en la edad adulta aproximadamente a los 40 años (14). Se asume supervivencia normal. Se asume clínica leve (nivel EDSS 2-3) hasta el fallecimiento.
- **Otras enfermedades peroxisomales.** Se diagnostican en el cribado e incurrir en costes únicamente asociados al diagnóstico y vigilancia durante un año. No se imputan costes clínicos (14).
- **X-ALDCI sin TCH.** Paciente que presenta X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil. No hay detección temprana por lo que no se realiza TCH. En promedio se considera que este paciente debuta a los 7 años con afectación clínica leve (niveles ALD-DRS 1-2), estado en el que se mantiene durante 1,6 años (12). Posteriormente evoluciona a afectación clínica grave (niveles ALD-DRS 3-4) (5,6) en la que se mantiene hasta el fallecimiento, que se produce aproximadamente a los 19 años (14).
- **No enfermedad peroxisomal.** Pacientes sanos que no incurrir en cos-

---

<sup>2</sup> EDSS: *Expanded Disability Status Scale* (79).

tes clínicos. Incurren en costes de cribado. Los falsos positivos a su vez incurren en costes de confirmación diagnóstica.

- **No X-ALD + enfermedad peroxisomal.** Sanos y pacientes con otras enfermedades peroxisomales distintas a la X-ALD. Se asume que estas enfermedades no presentan morbi-mortalidad relevante.

## 3.3 Estimación de las probabilidades

### 3.3.1 Probabilidades relacionadas con el programa de cribado

Se considera un flujo de actuación para el programa de cribado que consistiría en una primera determinación del marcador lipídico C26:0-LPC en sangre impregnada en papel de filtro por medio de la MS/MS. En caso de positividad del resultado de cribado, se realizaría repetición de la medición del marcador lipídico o de AGCML (C16-C26) en plasma de una nueva muestra de sangre. Si el resultado de la nueva medición vuelve a ser compatible con el diagnóstico de X-ALD, se establece una confirmación por secuenciación del gen *ABCD1*.

Este flujo de actuación sigue las últimas recomendaciones procedentes de la revisión internacional de programas de cribado neonatal, específicamente de X-ALD, que ha sido publicada recientemente (28) y respeta las recomendaciones establecidas por el Ministerio de Sanidad en relación al desarrollo de programas de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS (80).

La información sobre la exactitud diagnóstica de la prueba de cribado se ha obtenido de la búsqueda bibliográfica sistemática realizada. Se han seleccionado aquellos estudios que cumplieran los criterios descritos anteriormente en la pregunta PICO, descartándose, por tanto, aquellos estudios que no evaluaran programas de cribado neonatal de X-ALD basado en MS/MS. Se descartaron también aquellos estudios que no se realizaran exclusivamente en población neonatal, aquellos estudios que no realizaran ninguna comparación con una prueba de referencia o de confirmación diagnóstica y aquellos estudios que no proporcionaran información completa de sensibilidad y especificidad.

Todos los estudios identificados apuntan a resultados similares y no existen evidencias alternativas a utilizar para completar los parámetros de sensibilidad y especificidad de nuestro modelo, parámetros, que, por otra parte, son esenciales para evaluar el cribado. Otros autores han estimado exactitudes diagnósticas

altas para evaluaciones económicas de este cribado evaluando posteriormente la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad (14). Tras consultar con las expertas clínicas revisoras de este informe (MTR y JGV), se adopta la propuesta de Bessey *et al.* (14) de bajar ligeramente la estimación de sensibilidad, pero no la de especificidad. Se justifica por la posibilidad de que en la realización del cribado pudieran aparecer falsos negativos que no sean detectados inicialmente ni hayan sido identificados en los estudios descritos al no realizarse una comprobación de estos casos. Los valores de exactitud diagnóstica adoptados para este informe se describen en la tabla siguiente (Tabla 3). Se adopta una distribución beta para el análisis de sensibilidad probabilístico.

**Tabla 3: Valores adoptados de sensibilidad y especificidad**

	Valor medio	Rango inferior	Rango superior
Sensibilidad	0,995	0,98	1
Especificidad	1	-	-

### 3.3.2 Incidencias y distribución fenotípica

#### 3.3.2.1 Incidencia de X-ALD al nacimiento

Dado que no existe un registro nacional actualizado sobre el número de casos detectados de X-ALD, se considera la incidencia de X-ALD al nacimiento estimada en la literatura internacional. Entre todos los estudios identificados se selecciona el meta-análisis realizado tras revisión sistemática en el artículo de Bessey *et al.* (14) al aportar una incidencia calculada en base a varios estudios. Así, se considera una prevalencia de 1 cada 22.361 neonatos (33.153 - 15.083). Para este valor se asume una distribución beta.

#### 3.3.2.2 Incidencia de otras enfermedades peroxisomales al nacimiento

De igual modo que en el caso de la incidencia de X-ALD, no se dispone de un registro nacional actualizado con el número de casos detectados con otras enfermedades peroxisomales al nacimiento. Tras la búsqueda en literatura científica internacional, se considera una prevalencia de 1 cada 63.000 neonatos (117.090-33.897) estimada por el Programa de Cribado del Estado de Nueva York (EE. UU.) (29). Se asume una distribución beta.

### 3.3.2.3 Distribución fenotípica

A través de la búsqueda bibliográfica, se han identificado 3 trabajos realizados en población española (76–78). Sin embargo, únicamente se han tenido en cuenta los datos que derivan del estudio de la cohorte del trabajo de Coll *et al.* (76) por ser la más reciente, de mayor tamaño y completa en cuanto a confirmación genética en comparación con las otras publicaciones. De esta forma, se considera la siguiente distribución fenotípica de X-ALD para el contexto español: 41% (38,95-43,05%) X-ALDCI y adolescente, 14% (13,3-14,7%) X-ALDCA, 27% (25,65-28,35%) AMN y el resto Addison y asintomáticos. En estos casos se asume una distribución beta y se utiliza la desviación estándar de  $\pm 5\%$ .

### 3.3.2.4 Proporción de X-ALD identificados por historia familiar

Dada la falta de registros actualizados sobre X-ALD en el ámbito español, se ha seleccionado el estudio de Peters *et al.* (51) para establecer el número de personas afectadas de X-ALD que se beneficiarían de un diagnóstico precoz de la enfermedad por tener antecedentes familiares. Se asumen las probabilidades y distribución de este estudio. Probabilidad de un 33% (IC 95%: 23-43%, distribución beta (28; 58)). Algunos niños afectados de X-ALDCI identificados por historia familiar presentan ciertos síntomas en el momento del diagnóstico (42,09%) (IC95%: 21,04-100%, distribución beta) (5), por lo que asumimos que no podrían beneficiarse del TCH.

### 3.3.3 Efectividad terapéutica

Se considera que la principal ventaja del diagnóstico precoz es la posibilidad de tratamiento con TCH. Se han identificado 13 estudios que analizan resultados del TCH en X-ALD. Sin embargo, ninguno de ellos es comparativo, es decir, no estiman de forma directa la efectividad del TCH en pacientes con X-ALD. De los 13 estudios identificados se ha seleccionado como fuente de evidencia de la efectividad del TCH el estudio de Peters *et al.* (51) por ser el que proporciona de forma más clara resultados de supervivencia y de nivel de discapacidad tras TCH de acuerdo con la escala ALD-DRS. Esta escala es la única identificada específica para esta patología. Los pacientes que no son sometidos a trasplante siguen el curso clínico descrito por el estudio de Mahmood *et al.* (4).

Los datos incluidos se exponen en la Tabla 4.

**Tabla 4: Efectividad del trasplante de células hematopoyéticas**

	Valor medio	Rangos ASD	Distribución ASP	Fuente
Mortalidad tras trasplante	0,08	0,01-0,21	Beta	Peters 2004 (51)
Probabilidad X-ALDCI grave tras trasplante	0,08	0,072-0,008	Beta	Peters 2004 (51)
Probabilidad X-ALDCI leve tras trasplante	0,31	0,279-0,341	Beta	Peters 2004 (51)
Probabilidad X-ALDCI asintomático tras trasplante	0,62		-	Peters 2004 (51)

ASD: Análisis de sensibilidad determinístico; ASP: Análisis de sensibilidad probabilístico; X-ALDCI: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X cerebral infantil

### 3.4 Estimación de uso de recursos y costes

La estimación de uso de recursos se ha realizado fundamentalmente en base a la propuesta del estudio de Bessey *et al.* (14) al ser el único estudio identificado que aporta una descripción exhaustiva de los recursos promedio asociados a los distintos cursos clínicos relacionados con la X-ALD. Se trata de un estudio británico relativamente reciente que cumple nuestros criterios de inclusión y que además incluye, al igual que en nuestra evaluación, tanto la perspectiva del SNS como la social.

Para la identificación de costes unitarios, se ha recurrido a la búsqueda de tarifas actualizadas de tasas y precios públicos en los boletines oficiales de las Comunidades Autónomas (CCAA). Las CCAA incluidas han sido Andalucía, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Extremadura y País Vasco (81–87). El coste se ha estimado por medio del cálculo del promedio de las tarifas fijadas por las distintas CCAA. En el caso de las intervenciones hospitalarias con código GRD (Grupo Relacionados por el Diagnóstico) se han consultado los datos publicados por el Ministerio de Sanidad de 2022 (88) y se ha fijado el valor como la media ponderada según la gravedad del procedimiento. Todos los costes se presentan en euros y se han actualizado a fecha de enero del 2024 según la información ofrecida por el INE (89).

La variabilidad identificada en los costes unitarios se describe mediante el rango, que a su vez se utiliza para el análisis de sensibilidad. En caso de disponer de una única fuente para determinar el coste unitario, se establece un rango de  $\pm 25\%$ . Se ha utilizado la distribución gamma para los costes.

Tras consultar con las expertas clínicas revisoras de este informe (MTR y JGV) se adopta la propuesta de no asumir una prolongación lineal de los costes durante toda la vida porque los seguimientos se suelen reducir una vez el paciente se estabiliza en un estado clínico. Al contemplar en nuestras estimaciones estados clínicos estancos consideramos que tiene sentido corregir la posible sobreestimación que se produce si se mantienen los seguimientos un número muy elevado de años. Por ello, se ha asumido reducir un 25% los costes a partir de los 15 años de la estabilización del estado clínico del paciente.

Los datos completos y sus fuentes se encuentran disponibles en las tablas que se proporcionan en los Anexos V -VI.

### 3.4.1 Costes del cribado

Entre los costes a estimar para realizar esta evaluación económica están los costes propios de incluir la detección de la X-ALD dentro de los programas de cribado neonatal que realizan las CCAA. Para obtener esta información se ha consultado con las CCAA de Galicia, Baleares y Cataluña.

Todos los centros de cribado neonatal en España disponen de esta tecnología MS/MS (90). Por otra parte, los kits comerciales que ya se proporcionan de forma habitual para la realización de la MS/MS incorporan los reactivos necesarios para la determinación de la X-ALD sin coste adicional.

Por ello, de forma general se considera que introducir la X-ALD entre los programas de cribado neonatal a realizar por las CCAA actualmente no conllevaría coste añadido en cuanto a obtención de la muestra, reactivos y equipamiento diagnóstico. Supondría, sin embargo, costes añadidos para los casos positivos mediante cribado, que requerirían confirmación diagnóstica.

En el análisis de sensibilidad determinístico se analiza la posibilidad de que la implementación del cribado de X-ALD tuviese un coste añadido. Tras consulta con las expertas clínicas (JGV), si se diese el caso de que alguna CCAA no disponga de los reactivos y equipos que permiten la inclusión del cribado de X-ALD sin coste adicional, se propone un coste máximo de 1 euro por prueba asociado al cambio de proveedor.

### 3.4.2 Costes asociados a la confirmación de positividad del cribado

Esta actividad tiene lugar únicamente en aquellos casos que tienen un resultado positivo en el cribado para X-ALD en el primer test y necesitan confirmación del diagnóstico. En primer lugar, se incurriría en el coste de recolectar una nueva muestra de sangre y realizar un análisis de AGCML (C16-C26) por GC-MS o del biomarcador C26:0-LPC por MS/MS en suero, a partir de la nueva muestra. Tras consulta con las expertas clínicas (JGV), se asume que cualquiera de las dos alternativas sería válida para la confirmación de positividad del cribado, aunque JGV añade que la prueba C26:0-LPC presenta una mayor sensibilidad y que ambas propuestas tienen un coste similar. Por ello, se estima un coste de obtención de muestra y análisis de 129,33€ (97-161,66€). Si el resultado de este análisis vuelve a ser positivo, el diagnóstico ha de ser confirmado por secuenciación del gen *ABCD1*. El coste de esta prueba genética se estima en 675€ (506,25-843,75€). Por ello, el coste total de este apartado es de 804,33€ (603,25-1.005,41€).

El resultado de la estimación de costes de confirmación se muestra en la Tabla 5. El coste unitario se expone tras actualización a euros de enero de 2024. El coste total es resultado de la multiplicación de la cantidad de uso de recursos por el coste unitario.

**Tabla 5: Asignación de costes para la confirmación de la positividad en el cribado para X-ALD**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prueba de AGCML (C16-C26) o C26:0-LPC en suero	129,33 €	97 €	161,66 €	1	129,33 €	97 €	161,66 €
Secuenciación del gen <i>ABCD1</i>	675 €	506,25 €	843,75 €	1	675 €	506,25 €	843,75 €
<b>Total</b>					<b>804,33 €</b>	<b>603,25 €</b>	<b>1.005,41 €</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el Instituto Nacional de Estadística (INE). Inf.: inferior, sup.: superior, AGCML: Ácidos grasos de cadena muy larga, C26:0-LPC: C26:0-lisofosfatidilcolina

### 3.4.3 Costes del prediagnóstico

Se asume que un paciente que no es diagnosticado previamente, ya sea porque no se ha sometido al programa de cribado o por tratarse de un falso negativo, debuta sintomáticamente. En este apartado se incluyen los gastos de atención médica en los que incurriría el paciente a raíz de la manifestación de síntomas antes de tener un diagnóstico de la enfermedad. La cantidad de uso de recursos relacionados se ha estimado a partir del estudio de Bessey *et al.* (14). Se estiman 6 consultas en atención primaria con un coste de 51,06€ (21,27-655,10€) por consulta, junto con dos visitas de atención especializada con el neurólogo. El coste de las visitas de atención especializada se estima en 167,82€ (66,26-240,60€) para la primera consulta y en 89,87€ (40,78-144,37€) para las sucesivas visitas.

El resultado de la estimación de costes del prediagnóstico se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6: Asignación de costes para el prediagnóstico**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Visita At. Primaria	51,06€	21,27€	65,1€	6	306,36€	127,62€	390,6€
1ª visita neurólogo	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
Visita seguimiento neurólogo	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
<b>Total</b>					<b>564,05€</b>	<b>234,66€</b>	<b>775,57€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención

### 3.4.4 Costes del diagnóstico de la enfermedad

Este es el coste asociado a las pruebas requeridas para confirmar el diagnóstico de la enfermedad en los casos no cribados. Además, se incluyen las primeras pruebas médicas para establecer la gravedad de la enfermedad.

De forma general se considera que el diagnóstico conllevaría la realización de 2 pruebas de análisis de AGCML (C16-C26) por GC-MS o del biomarcador C26:0-LPC por MS/MS independientes en suero y a la secuenciación del gen *ABCD1* para la confirmación del diagnóstico. Este coste asciende a 933,66€ (700,25-1.167,07€) (Tabla 7).

Las primeras pruebas y consultas médicas para establecer la gravedad de la enfermedad vendrían determinadas por el fenotipo que presente el paciente y se han fijado según el trabajo de Bessey *et al.* (14). En todas las situaciones se realiza una RM cerebral con contraste con un coste estimado de 307,92€ (199-481€), un electromiograma con un coste estimado de 167,59€ (127,21-241,92€) y tendrá lugar una primera visita de atención especializada en genética con un coste estimado de 167,82€ (66,26-240,60€) (Tabla 7).

**Tabla 7: Asignación de costes comunes de diagnóstico para pacientes varones con AMN o X-ALD cerebral y mujeres con AMN**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prueba de AGCML (C16-C26) o C26:0-LPC en suero	129,33€	97€	161,66€	2	258,66€	194€	323,33€
Secuenciación del gen <i>ABCD1</i>	675€	506,25€	843,75€	1	675€	506,25€	843,75€
Subtotal confirmación diagnóstico					933,66€	700,25€	1.167,08€
RM contraste	307,92€	199€	481€	1	307,92€	199€	481€
Electromiograma	167,59€	127,21€	241,92€	1	167,59€	127,21€	241,92€
1ª visita genetista	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
Subtotal otras pruebas					643,33€	392,47€	963,52€

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, RM: resonancia magnética, AGCML: Ácidos grasos de cadena muy larga, LPC: Fosfatidil colina

Adicionalmente, los varones con AMN incurrirían en costes asociados a dos primeras visitas de atención especializada, una de endocrinología y otra de neuropsicología, con un coste de 167,82€ (66,26-240,60€) cada una (Tabla 8).

**Tabla 8: Asignación coste adicional para el diagnóstico de pacientes varones con AMN**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
1ª visita neuropsicología	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
1ª visita endocrinología	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
Subtotal coste adicional					335,64€	132,52€	481,2€

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior

Por último, a los varones con X-ALD cerebral se les asignan, además de los costes comunes previamente mencionados, dos primeras visitas de atención especializada de endocrinología y neuropsicología junto con la realización de una audiometría (63,58€ (48,25-70€)) y la valoración de un oftalmólogo (167,82€ (66,26-240,60€)) (Tabla 9).

**Tabla 9: Asignación coste adicional para el diagnóstico de pacientes varones con X-ALD cerebral**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
1ª visita neuropsicología	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
1ª visita endocrinología	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
Audiometría	63,58€	48,25€	70€	1	63,58€	48,25€	70€
Valoración oftalmología	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
Subtotal coste adicional					567,04€	247,03€	791,8€

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior

### 3.4.5 Costes de asesoramiento genético

Esta actividad tiene lugar en aquellos casos en los que se ha confirmado el diagnóstico de la enfermedad en cualquiera de sus manifestaciones, ya sea a raíz del cribado neonatal o por debut de la enfermedad. En este apartado se incluyen los costes que derivarían de la asistencia a asesoramiento genético (1 visita de inicio con un coste estimado de 155€ (116,25-193,75€) y 2

visitas de seguimiento con un coste de 76€ (57-95€) por consulta), así como las pruebas de secuenciación del gen *ABCD1*, hasta para 6 familiares, con un coste estimado de 170,61€ (127,96-213,96€) por prueba. Los recursos empleados se han estimado siguiendo el modelo económico presentado por Bessey *et al.* (14).

El resultado de la estimación de costes de asesoramiento genético se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 10: Asignación coste por asesoramiento genético**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
1ª visita asesoramiento genético	155€	116,25€	193,75€	1	155€	116,25€	193,75€
Visita seguimiento asesoramiento genético	76€	57€	95€	2	152€	114€	190€
Secuenciación del gen <i>ABCD1</i> familiar	170,61€	127,96€	213,26€	6	1.023,66€	767,75€	1.279,58€
<b>Total asesoramiento genético</b>					<b>1.330,66€</b>	<b>998€</b>	<b>1.663,33€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior

### 3.4.6 Costes de monitorización

Los casos positivos en cribado y con confirmación de diagnóstico incurrir en costes de monitorización o seguimiento hasta el debut de la enfermedad. Las pruebas clínicas para la monitorización han sido fijadas siguiendo las recomendaciones publicadas en el trabajo de Engelen *et al.* (91).

En el caso de los varones, se realizaría una determinación de cortisol (10,63€ (7,06-16€)) y otra para la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (19,35€ (11,64-35€)) cada 6 meses desde el inicio de la monitorización, en los 6 primeros meses de vida, hasta los 10 años. A partir de los 10 años, la frecuencia de las pruebas disminuiría a una determinación por año. Adicionalmente, se fijaría una RM cerebral con contraste (307,92€ (199-481€)) cada 6 meses en el periodo comprendido entre los 2 y los 12 años. A partir de los 12 años, se

realizaría una RM cerebral con contraste de forma anual. Además, el seguimiento en atención primaria conllevaría 2 consultas anuales en el centro de salud con un coste estimado de 51,06€ (21,27-655,10€) por consulta hasta los 12 años, reduciéndose a una visita anual a partir de los 12 años.

Ante la falta de consenso entre las fuentes consultadas (14,91) en cuanto a los recursos necesarios para la monitorización de las mujeres tras el cribado positivo para X-ALD y después de consultar con las expertas clínicas revisoras de este informe (MTR y JGV), se adopta la propuesta de comenzar la monitorización de las mujeres a partir de los 30 años. Además, se asume que dicha monitorización consistiría en una visita de control de atención especializada con el neurólogo de forma anual, cuyo coste se estima en 89,87€ (40,78-144,37€) por visita.

### 3.4.7 Costes del trasplante de células madre hematopoyéticas

El tratamiento estándar para los pacientes con X-ALDCI es el TCH y solo es efectivo en estadios muy tempranos de la enfermedad (51–53). Por ello, se asume que solo los pacientes con X-ALDCI en monitorización tras un cribado positivo pueden ser sometidos al trasplante. Antes de la ejecución del mismo, se realizaría una RM cerebral con contraste (307,92€ (199-481€)) para verificar que la enfermedad sigue estable tras el diagnóstico y que el TCH podría llevarse a cabo con mayor probabilidad de éxito.

El coste del TCH ha sido fijado a partir de los datos publicados del Ministerio de Sanidad del año 2022 (88). El coste estimado ha sido calculado según el promedio ponderado del trasplante de médula ósea alogénico (GRD07) y el autólogo (GRD08) (88). El coste total del procedimiento actualizado a 2024 asciende a 43.173,61€ (32.380,21-53.967,01€).

### 3.4.8 Costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral leve

En este apartado se engloban los costes de pruebas clínicas y las necesidades de atención sanitaria en los que incurre el paciente con X-ALD con afectación cerebral con un avance leve de la enfermedad. El uso de recursos en esta etapa se ha estimado siguiendo la propuesta de Bessey *et al.* (14).

Anualmente, se someterían a un electromiograma, a una audiometría y a la valoración de un oftalmólogo. El coste total de pruebas clínicas asciende a 321,04€ (216,24-456,29€).

El paciente tendría un seguimiento en atención especializada con un equipo multidisciplinar (ortopedia-traumatología, psicología, endocrinología y neurología) con una estimación total de 11 visitas anuales. Esto supone un coste anual de 988,57€ (448,58-1.588,07€). El seguimiento en atención primaria conllevaría 6 visitas anuales de atención domiciliaria por enfermería con un coste estimado de 45,89€/visita (34,75-56€) y una llamada telefónica al mes con un coste estimado de 36,72€ (21,88-55€) cada una.

Por último, se calcula que el paciente necesitaría 2 sesiones de terapia ocupacional (20,33€/sesión (10,55-31€)), 12 sesiones de fisioterapia (55,19€/sesión (17-134€)) y 4 de logopedia (47,71€/sesión (10,55-107€)) cada año.

El resultado de la estimación de costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral leve se muestra en la Tabla 11.

**Tabla 11: Asignación costes clínicos para pacientes con X-ALD con afectación cerebral leve**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Audiometría	63,58€	48,25€	70€	1	63,58€	48,25€	70€
Valoración oftalmología seguimiento	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Electromiograma	167,59€	127,21€	241,92€	1	167,59€	127,21€	241,92€
Subtotal Pruebas Clínicas					321,04€	216,24€	456,29€
Visita seguimiento ortopedia traumatología	89,87€	40,78€	144,37€	2	179,74€	81,56€	288,74€
Visita seguimiento psicología	89,87€	40,78€	144,37€	4	359,48€	163,12€	577,48€
Visita seguimiento endocrinología	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento neurólogo	89,87€	40,78€	144,37€	4	359,48€	163,12€	577,48€
Subtotal At. Especializada					988,57€	448,58€	1.588,07€

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
At. domiciliaria enfermería	45,89€	34,75€	56€	6	275,34€	208,5€	336€
Consulta telefónica enfermería	36,72€	21,88€	55€	12	440,64€	262,56€	660€
Subtotal At. Primaria					715,98€	471,06€	996€
Terapia ocupacional	20,33€	10,55€	31€	2	40,66€	21,1€	62€
Visita fisioterapia	55,19€	17€	134€	12	662,28€	204€	1.608€
Visita logopedia	47,71€	10,55€	107€	4	190,84€	42,2€	428€
Subtotal Terapia					893,78€	267,3€	2.098€
<b>Coste total anual</b>					<b>2.919,37€</b>	<b>1.403,18€</b>	<b>5.138,36€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención

### 3.4.9 Costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral grave

Para estimar los costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral en un estado avanzado se han tenido en cuenta los costes de pruebas clínicas y las necesidades de atención sanitaria que conllevaría su enfermedad. Los gastos en los que incurren los pacientes en esta etapa se han estimado siguiendo el modelo económico presentado por Bessey *et al.* (14).

Anualmente, se someterían a una audiometría y a la valoración de un oftalmólogo. El coste total de pruebas clínicas asciende a 153,45€ (89,03-214,37€).

El paciente tendría un seguimiento en atención especializada con un equipo multidisciplinar (ortopedia-traumatología, psicología, endocrinología y neurología) con una estimación total de 13 visitas anuales. Esto supone un coste de 1.168,31€ (530,14-1.876,81€). El seguimiento en atención primaria conllevaría 24 visitas anuales de atención domiciliaria por enfermería (45,89€/visita (34,75-56€)), 2 llamada telefónica al mes (36,72€/llamada (21,88-55€)), una consulta mensual en el centro de atención primaria con la enfermera ((30,48€/consulta (18,98-50€)) y 6 consultas anuales con el dietis-

ta ((30,48€/consulta (18,98-50€)). Asimismo, se fijaría una hospitalización anual a causa de la enfermedad con un coste actualizado a 2024 de 11.388,56€ (8.541,42-14.235,70€). El cálculo del coste de dicho ingreso se ha realizado con un promedio ponderado utilizando los datos publicados por el Ministerio de Sanidad de 2022 para el coste de hospitalización por esclerosis múltiple, otras enfermedades desmielinizantes y neuropatías inflamatorias (GRD 43) (88).

Adicionalmente, se calcula que el paciente necesitaría 2 sesiones de terapia ocupacional (20,33€/sesión (10,55-31€)), 24 sesiones de fisioterapia (55,19€/sesión (17-134€)) y 4 de logopedia (47,71€/sesión (10,55-107€)) cada año.

El resultado de la estimación de costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral grave se muestra en la Tabla 12.

**Tabla 12: Asignación costes clínicos anuales del paciente con X-ALD con afectación cerebral grave**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Audiometría	63,58€	48,25€	70€	1	63,58€	48,25€	70€
Valoración oftalmología seguimiento	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Subtotal Pruebas Clínicas					153,45€	89,03€	214,37€
Visita seguimiento ortopedia traumatología	89,87€	40,78€	144,37€	2	179,74€	81,56€	288,74€
Visita seguimiento psicología	89,87€	40,78€	144,37€	4	359,48€	163,12€	577,48€
Visita seguimiento endocrinología	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento neurólogo	89,87€	40,78€	144,37€	6	539,22€	244,68€	866,22€
Subtotal At. Especializada					1.168,31€	530,14€	1.876,81€

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
At. domiciliaria enfermería	45,89€	34,75€	56€	24	1.101,36€	834€	1.344€
Consulta telefónica enfermería	36,72€	21,88€	55€	24	881,28€	525,12€	1.320€
Visita enfermería	30,48€	18,98€	50€	12	365,76€	227,76€	600€
Dietista	30,48€	18,98€	50€	6	182,88€	113,88€	300€
<b>Subtotal At. Primaria</b>					<b>2.531,28€</b>	<b>1.700,76€</b>	<b>3.564€</b>
Terapia ocupacional	20,33€	10,55€	31€	2	40,66€	21,1€	62€
Visita fisioterapia	55,19€	17€	134€	24	1.324,56€	408€	3.216€
Visita logopedia	47,71€	10,55€	107€	4	190,84€	42,2€	428€
<b>Subtotal Terapia</b>					<b>1.556,06€</b>	<b>471,3€</b>	<b>3.706€</b>
Ingreso por X-ALD (grave)	11.388,56€	8.541,42€	14.235,7€	1	11.388,56€	8.541,42€	14.235,7€
<b>Coste total anual</b>					<b>16.797,66€</b>	<b>11.332,65€</b>	<b>23.596,88€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención

Por último, se asume que estos pacientes al final del curso clínico de la enfermedad necesitarían una cirugía de gastrostomía con un coste estimado de 1.879,39€ (1.505-2.137,46€). La alimentación por sonda para un año tiene un coste estimado de 9.000€ (6.750-11.250€) y se requeriría de un cambio de sonda a los 6 meses con un coste estimado de 154€ (115,5-192,5€).

El resultado de la estimación de costes de la gastrostomía se muestra en la Tabla 13.

**Tabla 13: Coste gastrostomía**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cirugía gastrostomía	1.878,39€	1.505€	2.137,46€	1	1.878,39€	1.505€	2.137,46€
Alimentación (1 año)	9.000€	6.750€	11.250€	1	9.000€	6.750€	11.250€
Cambio sonda	154€	115,5€	192,5€	1	154€	115,5€	192,5€
<b>Total Gastrostomía</b>					<b>11.032,39€</b>	<b>8.370,5€</b>	<b>13.579,96€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior

### 3.4.10 Costes clínicos del paciente con X-ALD con afectación cerebral asintomático tras TCH

Los pacientes con X-ALD con afectación cerebral que se someten de forma exitosa a un TCH y consiguen mantenerse sin sintomatología se asume que únicamente incurrirían en gastos de seguimiento. No se ha encontrado información sobre los recursos y los costes en los que incurrirían este tipo de pacientes en las fuentes disponibles. Tras consultar con las expertas clínicas revisoras de este informe (MTR y JGV), se estima una consulta anual de atención especializada con el endocrino los cinco primeros años tras el trasplante y una consulta anual de atención especializada de hematología durante toda la vida. Por ello, el coste clínico anual para estas situaciones alcanzaría los 179,74€ (81,56-288,74€) los primeros 5 años y 89,87€ (40,78-144,37€) los siguientes años.

### 3.4.11 Costes clínicos del paciente con AMN en varones

Según la estimación de uso de recursos propuesta por Bessey *et al.* (14) los varones con AMN incurren en los mismos costes independientemente del grado de severidad de la enfermedad. Para la estimación de los costes de este apartado se han tenido en cuenta los costes de pruebas clínicas y las necesidades de atención sanitaria que conlleva su enfermedad.

Las pruebas clínicas a las que se someterían los varones con AMN son una determinación de cortisol, una determinación de ACTH, un electromiograma y una RM cerebral sin contraste (167,59€ (127,21-241,92€)). Por ello, el coste anual en pruebas clínicas alcanza 365,59€ (275,91-503,92€).

Asimismo, se calcula una visita de atención especializada con los siguientes especialistas; neurólogo, urólogo, endocrino y ortopedia. El coste total de la atención especializada asciende a 359,48€ (163,12-577,48€) anuales.

Por último, estos casos incurrirían en un coste anual de 220,76€ (68-536€) por 4 sesiones de fisioterapia.

El resultado de la estimación de costes clínicos de varones con AMN se muestra en la Tabla 14.

**Tabla 14: Asignación costes clínicos anuales del paciente varón con AMN**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Determinación cortisol	10,63€	7,06€	16€	1	10,63€	7,06€	16€
Determinación ACTH	19,35€	11,64€	35€	1	19,35€	11,64€	35€
Electromiograma	167,59€	127,21€	241,92€	1	167,59€	127,21€	241,92€
RMN sin contraste	168,02€	130€	211€	1	168,02€	130€	211€
<b>Subtotal Pruebas Clínicas</b>					<b>365,59€</b>	<b>275,91€</b>	<b>503,92€</b>
Visita seguimiento neurólogo	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento urólogo	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento endocrinología	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento ortopedia traumatología	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
<b>Subtotal At. Especializada</b>					<b>359,48€</b>	<b>163,12€</b>	<b>577,48€</b>
Visita fisioterapia	55,19€	17€	134€	4	220,76€	68€	536€
<b>Subtotal Terapia</b>					<b>220,76€</b>	<b>68€</b>	<b>536€</b>
<b>Coste total anual</b>					<b>945,83€</b>	<b>507,03€</b>	<b>1.617,4€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, ACTH: hormona adrenocorticotrópica, at.: atención

### 3.4.12 Costes clínicos de AMN en mujeres

Para estimar los costes clínicos de las mujeres con AMN tras el debut de la enfermedad se ha seguido la asignación de uso de recursos propuesta por Bessey *et al.* (14).

Por un lado, a las mujeres con AMN se les realizaría un electromiograma de forma anual con un coste estimado de 167,59€ (127,21-241,92€). Por otra parte, los costes anuales de atención especializada y de fisioterapia son exactamente iguales que los pacientes varones con AMN. Por ello, este coste anual asciende a 580,24€ (231,12-1.113,48€).

El resultado de la estimación de costes clínicos de mujeres con AMN se muestra en la Tabla 15.

**Tabla 15: Asignación costes clínicos de AMN en mujeres**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Electromiograma	167,59€	127,21€	241,92€	1	167,59€	127,21€	241,92€
Subtotal Pruebas Clínicas					167,59€	127,21€	241,92€
Visita seguimiento neurólogo	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento urólogo	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento endocrinología	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Visita seguimiento ortopedia traumatología	89,87€	40,78€	144,37€	1	89,87€	40,78€	144,37€
Subtotal At. Especializada					359,48€	163,12€	577,48€
Visita fisioterapia	55,19€	17€	134€	4	220,76€	68€	536€
Subtotal Terapia					220,76€	68€	536€
<b>Coste total anual</b>					<b>747,83€</b>	<b>358,33€</b>	<b>1.355,4€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención

### 3.4.13 Costes clínicos de otras enfermedades peroxisomales

Este apartado se refiere a aquellos casos en los que a pesar de haber habido un resultado positivo en cribado y en la segunda prueba de análisis de AGCML, no se han detectado alteraciones genéticas en el gen *ABCD1* tras la secuenciación. Por ello, incurren en los costes de la realización de 2 pruebas de análisis de AGCML (C16-C26) por GC-MS o del biomarcador C26:0-LPC por MS/MS independientes en suero y a la secuenciación del gen *ABCD1*. Por último, la comprobación del diagnóstico de otra enfermedad peroxisomal distinta a X-ALD se realiza por medio de un estudio genético de genes relacionados con estas enfermedades con un coste asociado de 639€ (407-975€). Se ha estimado un coste total de diagnóstico por paciente de otras enfermedades peroxisomales distintas a X-ALD asciende a 1.443,33€ (1.010,25-1.980,41€).

Tras la confirmación del diagnóstico, el paciente incurre en costes clínicos que se han estimado siguiendo el modelo de Bessey *et al.* (14). A lo largo de la vida, se realizarán 4 audiometrías con un coste total estimado de 254,32€ (93-280€). Se asume un seguimiento por varios especialistas (genetista, neurólogo, digestivo), que consta de 3 primeras visitas y 6 visitas de seguimiento con coste total estimado de 1.042,68€ (443,46-1.588,02€). Asimismo, se estiman 4 sesiones de terapia ocupacional (20,33€/sesión (10,55-31€)), y 4 de logoterapia (47,71€/sesión (10,55-107€)).

El resultado de la estimación de costes clínicos del paciente con otras enfermedades peroxisomales se muestra en la Tabla 16.

**Tabla 16: Asignación costes clínicos pacientes con otras enfermedades peroxisomales**

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prueba de AGCML (C16-C26) o C26:0-LPC en suero	129,33€	97€	161,66€	1	129,33€	97€	161,66€
Secuenciación del gen <i>ABCD1</i> con cribado negativo	675€	506,25€	843,75€	1	675€	506,25€	843,75€

	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Análisis mutacional enf. peroxisomales	639€	407€	975€	1	639€	407€	975€
Subtotal Diagnóstico					1.443,33€	1.010,25€	1.980,41€
Audiometría	63,58€	48,25€	70€	4	254,32€	193€	280€
Subtotal Pruebas Clínicas					254,32€	193€	280€
1ª visita genetista	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
1ª visita neurología	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
1ª visita digestivo	167,82€	66,26€	240,6€	1	167,82€	66,26€	240,6€
Visita seguimiento neurología	89,87€	40,78€	144,37€	3	269,61€	122,34€	433,11€
Visita seguimiento digestivo	89,87€	40,78€	144,37€	3	269,61€	122,34€	433,11€
Subtotal At. Especializada					1.042,68€	443,46€	1.588,02€
Terapia ocupacional	20,33€	10,55€	31€	4	81,32€	42,2€	124€
Visita logopedia	47,71€	10,55€	107€	4	190,84€	42,2€	428€
Subtotal Terapia					272,16€	84,40€	552,00€
<b>Coste total anual</b>					<b>3.012,49€</b>	<b>1.731,11€</b>	<b>4.400,43€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención, AGCML: ácidos grasos de cadena larga, LPC: lisofosfatidilcolina

### 3.4.14 Costes sociales

Para la realización del análisis desde la perspectiva social se han estimado también los costes sociales en los que podrían incurrir de forma general este tipo de pacientes. Se ha identificado un estudio realizado en el ámbito español, que mide los costes asociados a la discapacidad física en distintos niveles de afectación (92). Este estudio se ha utilizado como base para la estimación de costes sociales e incluye tanto costes sociales directos como indirectos.

En este estudio se definen como **costes directos** aquellos costes recurrentes o habituales percibidos directamente por la persona con X-ALD y su entorno inmediato, que derivan de manera directa de su situación de discapacidad provocada por la enfermedad y que no son subvencionados por el SNS. En primer lugar, se han incluido los **costes de atención personal** dirigidos a preservar y mantener un nivel adecuado de calidad de vida. En relación a estos costes, se han seleccionado exclusivamente del estudio de referencia los costes necesarios para la realización de actividades de la vida diaria, ya que los costes de servicios de atención especializada han sido incluidos en la perspectiva del SNS del presente modelo. Asimismo, se incluyen los gastos derivados de la **adaptación de la vivienda** para la adecuación de la misma al nivel de discapacidad de la persona afecta. Los autores del estudio contemplaron los costes de instalación de rampa de acceso al edificio, remodelación del baño y de la cocina, habilitación de las zonas de circulación, instalaciones domóticas básicas y actualización o instalación de ascensor para las personas con discapacidad física. El período de amortización se estimó en 30 años en el caso de reformas en el inmueble y de 5 años para las instalaciones de domótica. Los costes de **bienes y servicios** incluyeron aquellos relacionados con la ayuda de carácter técnico vinculadas a higiene personal, transferencias, movilidad, informática adaptada, ortopedia y gastos adicionales en ropa, energía o vinculados al tiempo de ocio. Para los costes asociados a **desplazamientos** se tuvieron en cuenta los costes en los que incurre la persona con X-ALD para la adaptación del vehículo personal, así como el empleo de mayor tiempo o la necesidad de un acompañante. Por último, se evaluaron costes medios asociados a **formación y mantenimiento**. En la Tabla 17 y Tabla 18 se muestran los costes por nivel de discapacidad y por edad.

**Tabla 17: Asignación de costes directos según nivel de discapacidad para menores de 64 años**

	Discapacidad física nivel 1			Discapacidad física nivel 2			Discapacidad física nivel 3		
	<64 años			<64 años			<64 años		
	Coste	Rango inf	Rango sup	Coste	Rango inf	Rango sup	Coste	Rango inf	Rango sup
At. personal	6.131,27€	4.598,45€	7.664,09€	12.262,53€	9.196,90€	15.328,16€	20.437,55€	15.328,16€	25.546,94€
Vivienda	762,05€	571,54€	952,56€	762,05€	571,54€	952,56€	762,05€	571,54€	952,56€
Bienes y Servicios	5.812,46€	4.359,35€	7.265,58€	6.925,15€	5.193,86€	8.656,44€	10.151,66€	7.613,75€	12.689,58€
Desplazamientos	4.173,99€	3.130,49€	5.217,49€	10.595,75€	7.946,81€	13.244,69€	11.663,98€	8.747,99€	14.579,98€
SopORTE formativo y mantenimiento	2.837,03€	2.127,77€	3.546,29€	2.889,79€	2.167,34€	3.612,24€	4.347,87€	3.260,90€	5.434,84€
<b>Total Coste social directo anual</b>	<b>19.716,8€</b>	<b>14.787,6€</b>	<b>24.646€</b>	<b>33.435,27€</b>	<b>25.076,45€</b>	<b>41.794,09€</b>	<b>47.363,11€</b>	<b>35.522,33€</b>	<b>59.203,89€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención

**Tabla 18: Asignación de costes directos según nivel de discapacidad para mayores de 65 años**

	Discapacidad física nivel 1			Discapacidad física nivel 2		
	>65 años			>65 años		
	Coste	Rango inf	Rango sup	Coste	Rango inf	Rango sup
At. Personal	6.213,01€	4.659,76€	7.766,26€	15.123,79€	11.342,8€4	18.904,74€
Vivienda	1.233,94€	925,46€	1.542,43€	1.233,94€	925,46€	1.542,43€
Bienes y Servicios	4.936,81€	3.702,61€	6.171,01€	5.432,25€	4.074,19€	6.790,31€
Desplazamientos	3.783,10€	2.837,33€	4.728,88€	7.234,78€	5.426,09€	9.043,48€
Suporte formativo y mantenimiento	2.837,03€	2.127,77€	3.546,29€	2.889,79€	2.167,34€	3.612,24€
<b>Total Coste social directo anual</b>	<b>19.003,89€</b>	<b>14.252,92€</b>	<b>23.754,86€</b>	<b>31.914,55€</b>	<b>23.935,91€</b>	<b>39.893,19€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior, at.: atención

Nuestra estimación de **costes indirectos** pretende medir el perjuicio económico asociado a la pérdida de oportunidad derivadas de la situación de la discapacidad, tanto de la persona con X-ALD como por parte de su cuidador principal. Estos costes también han sido extraídos del estudio de Puig *et al.* (92). Las Tabla 19 y Tabla 20 muestran los costes por nivel de discapacidad y por edad.

Para realizar la asignación de costes sociales a cada uno de los estados clínicos contemplados en nuestro modelo se han utilizado los distintos niveles de discapacidad física descritos anteriormente. El grupo 1 se corresponde con personas que presentan dificultades para desplazarse, aunque autónomas para la mayoría de las actividades de la vida diaria y que necesitan ayuda con carácter puntual. Por ello, este nivel ha sido asociado a los casos graves de AMN. Por otro lado, el nivel 2 se asocia a los casos leves de X-ALD cerebral. Por último, el nivel 3 se ha asignado a los casos más graves de X-ALD cerebral, ya que incluyen personas con graves problemas de comunicación y que requieren de apoyo personal de manera continua para las actividades de la vida diaria.

**Tabla 19: Asignación de costes indirectos según nivel de discapacidad para menores de 64 años**

	Discapacidad física nivel 1			Discapacidad física nivel 2			Discapacidad física nivel 3		
	<64 años			<64 años			<64 años		
	Coste	Rango inf	Rango sup	Coste	Rango inf	Rango sup	Coste	Rango inf	Rango sup
Coste oportunidad de las personas	17.526,71€	13.145,03€	21.908,39€	23.262,13€	17.446,60€	29.077,66€	33.178,31€	24.883,73€	41.472,89€
Coste oportunidad del entorno	3.371,74€	2.528,81€	4.214,68€	3.371,74€	2.528,81€	4.214,68€	32.632,13€	24.474,10€	40.790,16€
<b>Total Coste social indirecto anual</b>	<b>20.898,45€</b>	<b>15.673,84€</b>	<b>26.123,06€</b>	<b>26.633,87€</b>	<b>19.975,40€</b>	<b>33.292,34€</b>	<b>65.810,44€</b>	<b>49.357,83€</b>	<b>82.263,05€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 20: Asignación de costes indirectos según nivel de discapacidad para mayores de 65 años**

	Discapacidad física nivel 1			Discapacidad física nivel 2		
	>65 años			>65 años		
	Coste	Rango inf	Rango sup	Coste	Rango inf	Rango sup
Coste oportunidad de las personas	4.350,94€	3.263,21€	5.438,68€	1.2145,98€	9.109,49€	15.182,48€
Coste oportunidad del entorno	3.371,74€	2.528,81€	4.214,68€	3.371,74€	2.528,81€	4.214,68€
<b>Total Coste social indirecto anual</b>	<b>7.722,68€</b>	<b>5.792,01€</b>	<b>9.653,35€</b>	<b>15.517,72€</b>	<b>11.638,29€</b>	<b>19.397,15€</b>

\*Coste actualizado a enero de 2024 según el INE. Inf.: inferior, sup.: superior

### 3.5 Estimación de utilidades

La medida de resultado principal del modelo son las utilidades que se medirían en forma de AVAC. La estimación de AVAC se realiza contabilizando los años de vida ganados y descontando la pérdida de calidad de vida estimada para cada estado de salud.

Se ha partido de los datos de calidad de vida de la población general española estimados utilizando el EQ-5D en la Encuesta Nacional de Salud de los años 2011/12 (93,94). Los datos para los tramos de edad no disponibles a partir de esa encuesta (menores de edad y mayores de 75 agrupados en un solo tramo), se han estimado con los datos crudos de la encuesta y utilizando un modelo generalizado lineal publicado recientemente (95). En estos dos tramos de edad no se disponía de datos desagregados por sexo por lo que se ha asignado la misma diferencia proporcional del tramo más cercano en el caso de los menores de edad (tramos 18-24 años) y el tramo con mayores diferencias (mayores de 85 años). Los valores de calidad de vida de población general resultantes de estos cálculos se exponen en la Tabla 21.

**Tabla 21: Valores de calidad de vida de población general estimados en la Encuesta Nacional de Salud utilizando el EQ-5D. Valores entre 0 y 100.**

Valores de calidad de vida de población general			
Edad	Hombres	Mujeres	TOTAL
< 25 años	98,45	99,27	98,86
25-34 años	97,39	96,59	97
35-44 años	95,74	94,19	94,98
45-55 años	94,3	91,31	92,8
55-64 años	92,56	87,31	89,86
65-74 años	91,01	82,56	86,49
> 75 años	64,81	81,97	73,39

A esos valores de calidad de vida de población general se les aplican los descuentos de calidad de vida estimados según la propuesta que Bessey *et al.* realiza para pacientes con X-ALD (14).

Las estimaciones con los descuentos en años de vida y en calidad de vida para cada uno de los casos clínicos se exponen en la Tabla 22. Se muestran los datos de esperanza de vida de un individuo sano (Esperanza de vida sanos) frente a la esperanza de vida que se estima para el paciente en función del fenotipo de X-ALD (Supervivencia caso clínico), los AVAC que tendría un individuo sano para la esperanza de vida estimada para el caso clínico (AVAC) frente a los AVAC del paciente

en función del fenotipo de X-ALD para esa misma esperanza de vida (AVAC caso clínico) y el descuento en calidad de vida del caso clínico en relación a la esperanza de vida de un individuo sano (descuento en calidad de vida del caso clínico). En las variables relacionadas con la supervivencia se ha utilizado una distribución normal. En las variables de descuento de AVAC se ha utilizado una distribución beta tomando los valores proporcionados por Bessey *et al.* para los casos de AMN graves y leves, y asignándolos a los casos de X-ALD graves y leves respectivamente.

**Tabla 22: Estimación con los descuentos en años y calidad de vida para los casos clínicos de X-ALD**

	Esperanza de vida sanos	Supervivencia caso clínico	AVAC	AVAC caso clínico	Descuento en calidad de vida del caso clínico
X-ALDCI grave tras TCH	80,36	19,00	18,71	7,72	58,71%
X-ALDCI leve tras TCH	80,36	80,36	75,19	50,51	32,83%
X-ALDCI asintomático tras TCH	80,36	80,36	75,19	75,19	0
X-ALDCI fallece por TCH	80,36	7,50	7,38	6,93	6,20%
X-ALDCA	80,36	44,30	43,26	37,45	13,42%
AMN grave hombres	80,36	80,36	75,19	59,26	21,18%
AMN leve hombres	80,36	80,36	75,19	67,88	9,72%
X-ALD asintomático	80,36	80,36	75,19	75,19	0
AMN mujeres	85,74	85,74	78,80	71,72	8,98%
Otras enf. peroxisomales	83,08	83,08	76,76	76,76	0
X-ALDCI sin TCH	80,36	19,00	18,71	8,62	53,92%

AVAC: Años de vida ajustados por calidad, TCH: trasplante células hematopoyéticas, X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, X-ALDCI: X-ALD cerebral infantil, X-ALDCA: X-ALD cerebral adulta, AMN: adrenomielseuropatía, enf.: enfermedad

## 4. Resultados

### 4.1 Resultados de efectividad del cribado de X-ALD

Para la determinación de la exactitud diagnóstica de la prueba de cribado de X-ALD basada en MS/MS se han valorado los diez estudios que fueron identificados en la revisión sistemática que cumplían con los criterios de selección establecidos en el presente documento (Tabla 23).

**Tabla 23: Pruebas diagnósticas de cribado neonatal de X-ALD en los estudios incluidos**

Estudio	Prueba índice	Prueba referencia
Baker, 2022 (96)	1ª FIA-MS/MS 2ª HPLC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> Medida C26:0-LPC en plasma No confirmación de negativos
Burton 2022 (97)	FIA- MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Medida C26:0-LPC en plasma Secuenciación gen <i>ABCD1</i> Secuenciación otros genes peroxisomales No confirmación de negativos
Chen 2022 (69)	1ª FIA-MS/MS 2ª HPLC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> No confirmación de negativos
Tang 2024 (98)	HPLC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> Medida C26:0-LPC en plasma No confirmación de negativos
Hall 2020 (99)	1ª FIA-MS/MS 2ª HPLC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Medida C26:0-LPC en plasma Secuenciación gen <i>ABCD1</i> Secuenciación otros genes peroxisomales No confirmación de negativos
Hubbard 2009 (62)	LC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> No confirmación de negativos
Lee 2020 (100)	HPLC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> No confirmación de negativos

Estudio	Prueba índice	Prueba referencia
Matteson 2021(101)	1ª FIA-MS/MS 2ª HPLC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> No confirmación de negativos
Priestley 2022 (102)	1ª FIA-MS/MS 2ª LC-MS/MS 3ª LC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> No confirmación de negativos
Wiens 2019 (103)	1º: LC-MS/MS 2º: LC-MS/MS	EN POSITIVOS O DUDOSOS Secuenciación gen <i>ABCD1</i> Medida C26:0-LPC en suero No confirmación de negativos

C26:0-LPC: C26:0-lisofosfatidilcolina. MS/MS: Espectrometría de masas en tándem. FIA-MS/MS: MS/MS por análisis de inyección en flujo. HPLC-MS/MS: MS/MS por cromatografía líquida de alta resolución. LC-MS/MS: MS/MS por cromatografía líquida.

Comparando los estudios, se observa una importante heterogeneidad en las pruebas utilizadas. Sólo en 4 estudios la prueba índice es única y basada en MS/MS, tal y como estimamos que se realizaría en nuestro modelo. Además, dos de esos estudios utilizan pruebas de confirmación que no coincidirían con la estrategia de cribado asumida en nuestra evaluación, ya que no realizan confirmación del marcador lipídico en plasma (62,100). Por otra parte, ninguno de los estudios realiza una confirmación de los casos negativos con una prueba de referencia (marcador en plasma o análisis genético). Esta confirmación sí que se realiza para los casos positivos. En todos los estudios la confirmación se realiza por medio de un análisis genético de los casos positivos por medio de la secuenciación del gen *ABCD1*.

En la Tabla 24 se muestra el resultado de la valoración de calidad realizada a estos estudios con la herramienta QUADAS-2 (104). Todos los estudios presentan deficiencias relativas a la prueba de referencia ya que no realizan comprobación de los casos negativos. Es por ello que en la tabla se muestra alto riesgo de sesgo en relación a la prueba de referencia y al flujo de pacientes, y tienen baja calificación en la aplicabilidad de la prueba de referencia. Además, todos salvo cuatro estudios presentan baja aplicabilidad de la prueba índice como se ha explicado anteriormente.

**Tabla 24: Valoración calidad estudios de diagnóstico con QUADAS-2**

Referencia	1	2	3	4	5	6	7
Baker, 2022 (96)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Baja	Baja
Burton 2022 (97)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Alta	Baja
Chen 2022(69)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Baja	Baja
Tang 2024 (98)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Alta	Baja
Hall 2020 (99)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Baja	Baja
Hubbard 2009 (62)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Alta	Baja
Lee 2020 (100)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Alta	Baja
Matteson 2021 (101)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Baja	Baja
Priestley 2022 (102)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Baja	Baja
Wiens 2019 (103)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alta	Baja	Baja

1: Riesgo de sesgo: Selección pacientes. 2: Riesgo de sesgo: Prueba índice. 3: Riesgo de sesgo: Prueba referencia. 4: Riesgo de sesgo: Flujo de pacientes. 5: Aplicabilidad: selección pacientes. 6: Aplicabilidad prueba índice. 7: Aplicabilidad prueba referencia.

En la Tabla 25 se presentan los resultados obtenidos en los estudios seleccionados. La mayoría de los estudios no reportan falsos negativos ya que sólo incluyen pruebas confirmatorias en los casos positivos. No obstante, dos estudios (101,102) presentan un caso falso negativo cada uno. Son casos identificados al realizar análisis de hermanos de casos positivos que también fueron sometidos al cribado neonatal en algún momento.

**Tabla 25: Resultados de los estudios de efectividad diagnóstica**

Estudio	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Falsos negativos	Verdaderos Negativos
Baker 2022 (96)	13	1	0	82.906
Burton 2022 (97)	20	14	0	275.966
Chen 2022 (69)	14	12	0	139.160
Tang 2024 (98)	21	11	0	43.642
Hall 2020 (99)	4	7	0	51.070
Hubbard 2009 (62)	16	0	0	1.001
Lee 2020 (100)	8	4	0	52.289
Matteson 2021 (101)	262	93	1	1.854.275

Estudio	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Falsos negativos	Verdaderos Negativos
Priestley 2021 (102)	49	2	1	542.502
Wiens 2019 (103)	14	0	0	67.818

En las dos siguientes figuras se presentan los resultados de especificidad (Figura 4) y sensibilidad (Figura 5) junto con los intervalos de confianza al 95%, que derivan de los estudios de efectividad diagnóstica identificados en la revisión sistemática. Los intervalos se han calculado con la herramienta Meta-Disc (105). No se realiza meta-análisis debido a la heterogeneidad de los diseños y resultados.

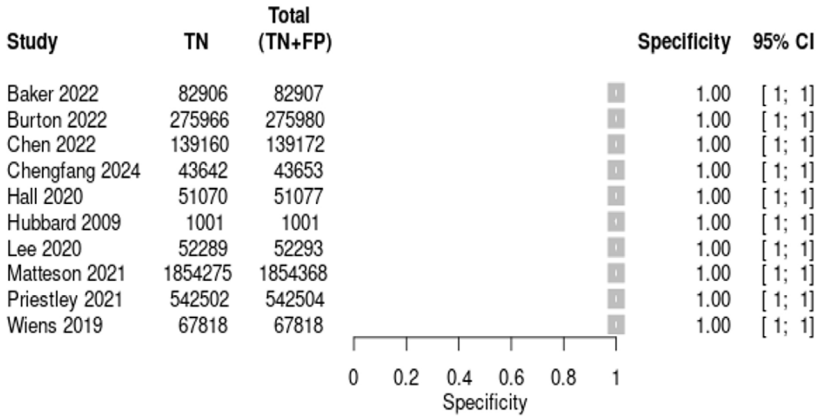


Figura 4: Forest plot Especificidad

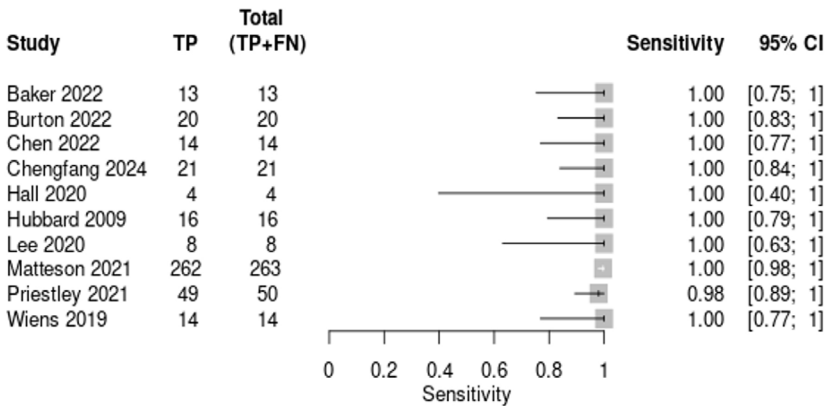


Figura 5: Forest plot Sensibilidad

## 4.2 Resultados de seguridad del cribado de X-ALD

La prueba de cribado neonatal de X-ALD se realiza a través del análisis de sangre seca impregnada en papel extraída en la prueba de talón que se realiza a los neonatos, del mismo modo que se hace para otras pruebas de cribado de forma habitual. La prueba supone solo la pequeña molestia de la incisión, y en pocos casos puede surgir la necesidad de repetirla, pero no habría riesgo añadido de eventos adversos al incluir X-ALD en el cribado neonatal puesto que no implica ningún procedimiento adicional sobre los neonatos.

## 4.3 Resultado del análisis del caso base

A continuación, se muestran las poblaciones resultantes en las ramas más relevantes del modelo planteado después de aplicar los valores medios de todas las variables que forman parte del mismo. En la Tabla 26 se exponen los resultados estimados para una cohorte hipotética de recién nacidos en España, tomando como referencia los últimos datos del INE (329.251 recién nacidos en el año 2022) (75), centrando la atención en los casos con afectación cerebral infantil, que son los únicos que se beneficiarían del TCH cuando se realiza antes de la manifestación de síntomas.

**Tabla 26: Resultados de la aplicación del modelo a una cohorte hipotética**

Población			
Población (recién nacidos 2022)			329.251
Casos X-ALDCI en la población			3,11
No cribado	X-ALDCI detectados por historia familiar	TCH efectivo	0,36
		TCH no efectivo	0,03
		Muerte por TCH	0,03
	X-ALDCI no detectados por historia familiar		2,69
Cribado neonatal X-ALD	X-ALDCI detectados por cribado	TCH efectivo	2,62
		TCH no efectivo	0,23
		Muerte por TCH	0,25
	X-ALDCI no detectados por cribado		0,01

X-ALDCI: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral infantil, TCH: trasplante células hematopoyéticas

Tal y como se observa en la tabla anterior y de acuerdo con nuestras estimaciones de incidencia, se producirían al año aproximadamente 3,11 casos de X-ALDCI. De esos casos, en la rama de no cribado, considerada actualmente como práctica habitual, solo un 13,5% de los casos de X-ALDCI, es decir 0,42 casos anualmente, podrían beneficiarse de una detección temprana de la enfermedad y someterse al tratamiento de TCH por presentar antecedentes familiares antes de desarrollar la sintomatología. De ellos, el 85% (0,36 casos anualmente) presentarían una mejora del curso clínico propio de la enfermedad gracias al mencionado tratamiento, es decir, desarrollarían un curso clínico de X-ALDCI leve o permanecerían asintomáticos tras el TCH.

En la rama de cribado se detectan el 99,7% de los casos. Dentro de los casos detectados por cribado neonatal, el 85% de ellos, es decir 2,62 casos anualmente, presentarían una mejora del curso clínico propio de la enfermedad tras el tratamiento basado en el TCH. Se estima que el cribado neonatal de X-ALD permitiría diagnosticar precozmente el 99,7% de los casos de X-ALDCI frente al 13,5% de los casos que se detectan precozmente por historia familiar en la rama de no cribado.

Además, la implementación del cribado universal permitiría pasar de 0,36 a 2,62 en el número de casos anuales que se beneficiarían clínicamente del cribado por la realización del TCH. Eso supone que el cribado podría multiplicar por siete el número de pacientes beneficiados por la intervención.

### 4.3.1 Perspectiva del SNS

A continuación, se exponen los resultados del modelo en términos de costes y resultados medios por recién nacido con una tasa de descuento del 3%, tanto en costes como en utilidades desde la perspectiva del pagador, es decir, desde la perspectiva del SNS (Tabla 27).

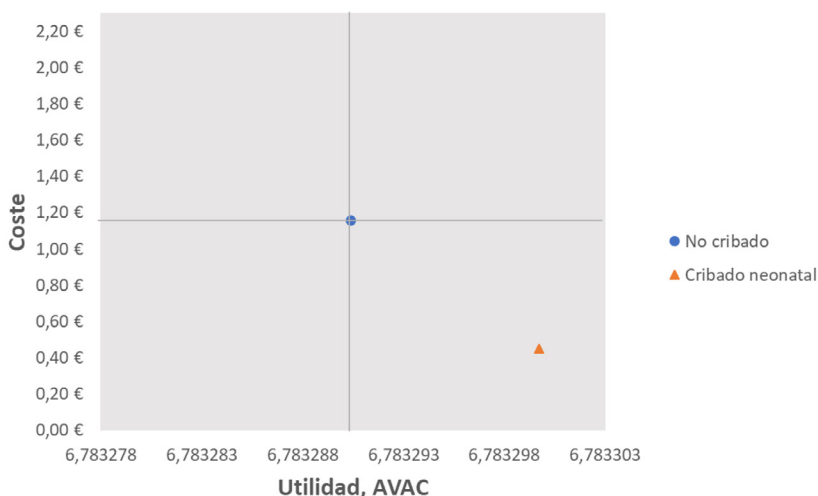
**Tabla 27: Costes y resultados medios por recién nacido con cribado neonatal para X-ALD desde la perspectiva del SNS**

Estrategia	Coste medio por individuo	Coste incremental	Utilidad	Efectividad incremental	RCUI
No cribado	1,16 €	-	6,7832904 AVAC	-	-
Cribado neonatal	0,45 €	-0,71 €	6,7832997 AVAC	0,0000093 AVAC	-76.133,95 €/AVAC

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad, RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental

El modelo muestra que implementar el cribado neonatal de X-ALD supone un ahorro de costes y una mayor utilidad que el no cribado desde la perspectiva del SNS. La estrategia de cribado sería dominante sobre la de no cribado, puesto que la RCUI es negativa, ya que se trata de una estrategia más barata y más efectiva. El coste medio por recién nacido en España de aplicar el cribado neonatal desde la perspectiva del SNS, teniendo en cuenta todos los eventos considerados dentro del modelo, es de 0,45€ mientras que la estrategia de no cribado supone un coste de 1,16€. Además, el cribado neonatal proporciona una ligera ganancia en AVAC en comparación con la estrategia de no cribado.

En la Figura 6 se observa el plano coste-utilidad desde la perspectiva del SNS. La relación entre las dos estrategias comparadas en el modelo económico es de dominancia. Esto se debe a que el cribado neonatal de X-ALD se sitúa en el cuadrante inferior derecho en comparación con no cribado, siendo una estrategia más barata y más efectiva desde la perspectiva del SNS.



**Figura 6: Plano coste-utilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva SNS.**

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

### 4.3.2 Perspectiva social

A continuación, se exponen los resultados del modelo en términos de costes y resultados medios por recién nacido con una tasa de descuento del 3%, tanto en costes como en utilidades desde la perspectiva social (Tabla 28).

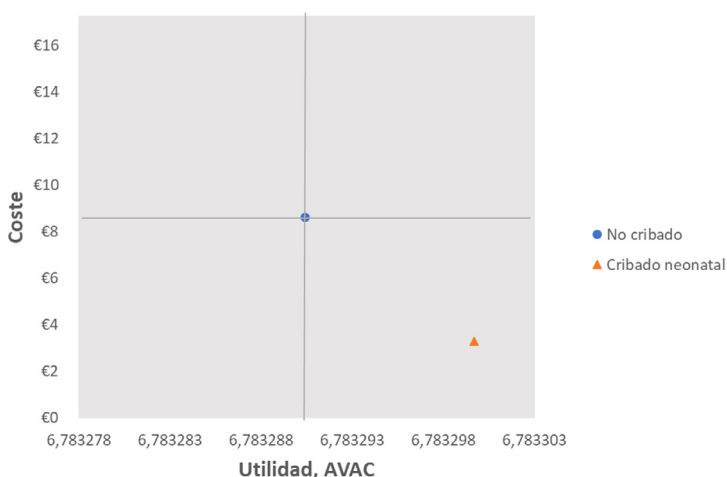
**Tabla 28: Costes y resultados medios por recién nacido con cribado neonatal para X-ALD desde la perspectiva social**

Estrategia	Coste medio por individuo	Coste incremental	Utilidad	Efectividad incremental	RCUI
No cribado	8,64 €	-	6,7832904 AVAC	-	-
Cribado neonatal	3,28 €	-5,36 €	6,7832997 AVAC	0,0000093 AVAC	-574.773,51 €/AVAC

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad, RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental

Se observa que implementar el cribado neonatal de X-ALD supone un ahorro de costes y una mayor utilidad que el no cribado desde la perspectiva social. De nuevo, la RCUI es negativa, es decir, la estrategia de cribado es dominante frente al no cribado, ya que se trata de una estrategia más barata y más efectiva desde la perspectiva social. El coste medio por recién nacido en España de aplicar el cribado neonatal, teniendo en cuenta todos los eventos considerados dentro del modelo, es de 3,30€ mientras que la estrategia de no cribado supone un coste de 8,64€. Además, el cribado neonatal proporciona una ligera ganancia en AVAC en comparación con la estrategia de no cribado, al igual que ocurre desde la perspectiva del SNS.

En la Figura 7 se observa el plano coste-utilidad desde la perspectiva social. La relación entre las dos estrategias comparadas en el modelo económico es de dominancia. Esto se debe a que el cribado neonatal de X-ALD se sitúa en el cuadrante inferior derecho en comparación con no cribado, siendo una estrategia más barata y más efectiva desde la perspectiva social.



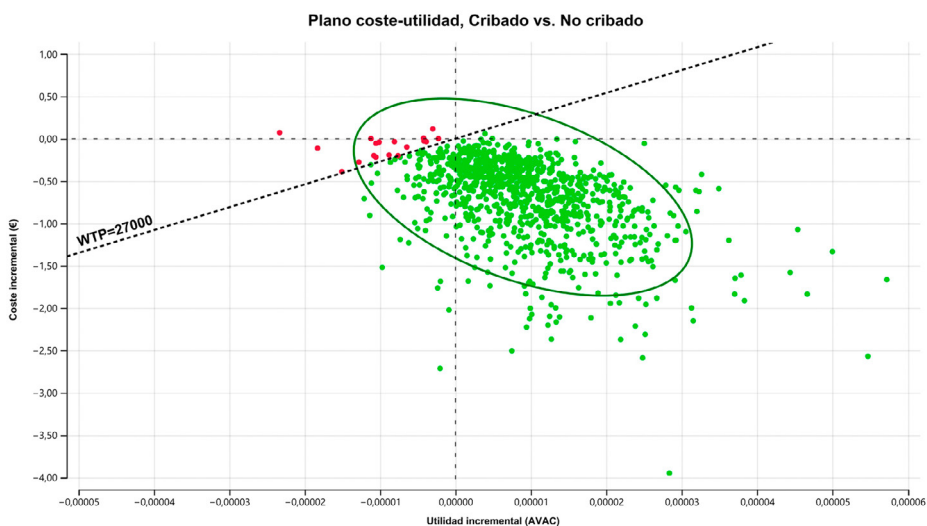
**Figura 7: Plano coste-utilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva social**

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

## 4.4 Resultados del análisis de sensibilidad

### 4.4.1 Perspectiva del SNS

A continuación, se presenta el resultado del análisis de sensibilidad probabilístico con 10.000 simulaciones de Montecarlo para la perspectiva del SNS. En la Figura 8, se muestra el plano coste-utilidad con 1.000 interacciones y la elipse que representa el intervalo de confianza al 95%. Se observa cierta dispersión en los resultados, distribuyéndose los puntos en los cuatro cuadrantes, pero con una clara predominancia del 4º cuadrante. Hay un porcentaje no despreciable de puntos en verde que se encuentran en el cuadrante inferior izquierdo que indicarían que el cribado es menos costoso, pero también menos efectivo. Los valores marcados en verde son aquellos para los cuales la estrategia de cribado es eficiente ya que se sitúa por debajo del valor de la DAP (27.000€/AVAC) (74).



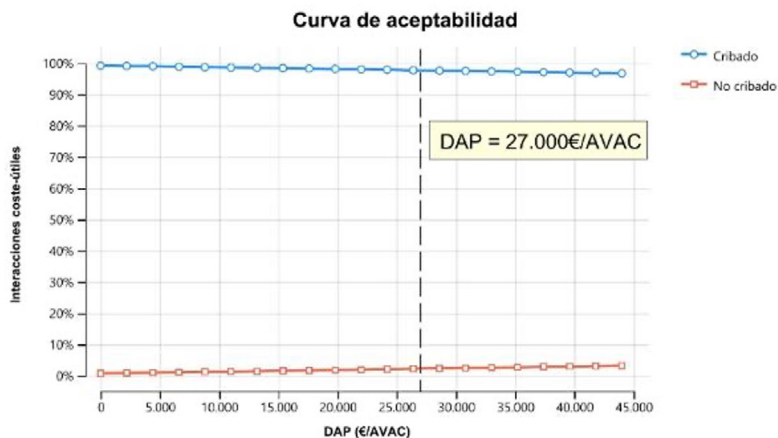
**Figura 8: Análisis de sensibilidad probabilístico desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.**

El color rojo corresponde a los resultados que se sitúan por encima de la DAP (Disponibilidad a pagar) y en verde por debajo. El término DAP se expresa en la figura como WTP (willingness to pay). La elipse indica el intervalo de confianza del 95%. AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

Si se analiza el plano de coste-utilidad, se observa que en el 86,84% de las simulaciones la estrategia de cribado sería más barata y más efectiva que el no cribado frente al 0,43% en las que la estrategia de no cribado sería una mejor opción. Además, en el 0,28% de las interacciones, la estrategia de cribado obtendría una mayor efectividad a un mayor coste en com-

paración con el no cribado. Por último, en un 12,45% de las interacciones muestran que la estrategia de cribado sería menos efectiva, pero más barata que el no cribado.

A continuación, se presenta la curva de aceptabilidad (Figura 9), que indica que para una DAP de 27.000 €/AVAC desde la perspectiva del SNS la probabilidad de que el cribado sea eficiente (coste-útil) es del 97,69%.



**Figura 9: Curva de aceptabilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.**

DAP: Disponibilidad a pagar, AVAC: Años de vida ajustados por calidad

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariante se muestran en la Tabla 29.

**Tabla 29: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud**

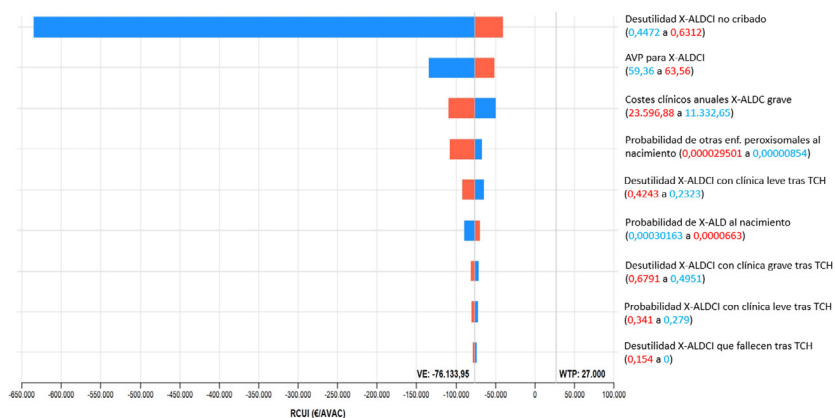
Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva SNS -76.133,95 €/AVAC
<b>PROBABILIDADES E INCIDENCIAS</b>			
Sensibilidad	99,5%	98,0; 100%	-76.126,93; -76.136,24
Incidencia X-ALD al nacimiento	1/22.361	1/33.153; 1/15.083	-89.988,62; -69.808,33
Incidencia otras enfermedades peroxisomales al nacimiento	1/63.000	1/33.897; 1/117.090	-67.620,35; -107.811,42
Probabilidad X-ALDCI	41,0%	36,9; 45,1%	-75.697,89; -76.490,73

Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva SNS -76.133,95 €/AVAC
Probabilidad X-ALDCA	14,0%	12,6; 15,4%	-76.190,93; -76.076,97
Probabilidad AMN hombres	27,0%	24,3; 29,7%	-76.115,41; -76.152,48
Probabilidad AMN hombres leve	51,0%	38,0; 64,0%	-76.133,64; -76.134,26
Mortalidad tras TCH	8,0%	1,0; 21,0%	-74.886,97; -78.681,39
Probabilidad X-ALDCI leve tras TCH	31,0%	27,9; 34,1%	-72.285,26; -80.462,60
Probabilidad X-ALDCI grave tras TCH	8,0%	7,2; 8,8%	-75.793,57; -76.486,15
Probabilidad de detección de X-ALD por historia familiar	33,0%	23,0; 43,0%	-75.956,06; -76.348,25
Probabilidad de X-ALD asintomáticos en el momento del diagnóstico por historia familiar	42,1%	21,04; 100%	-76.328,26; -75.395,63
COSTES			
Cribado	0,00 €	0; 1 €	-76.133,95; -66.646,22
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25; 1.005,41 €	-76.250,58; -76.017,32
Prediagnóstico	564,05 €	234,66; 775,57 €	-75.888,04; -76.291,86
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72; 2.130,60 €	-75.772,41; -76.547,25
Diagnóstico extra varones AMN	335,64 €	132,52; 481,20 €	-76.125,23; -76.140,19
Diagnóstico extra varones X-ALDC	567,04 €	247,03; 791,80 €	-75.949,62; 76.263,41
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998; 1.663,33 €	-76.028,45; -76.239,45
Monitorización X-ALDCI	4.132,72 €	2.509,61; 6.319,30 €	-76.402,87; -75.771,67
Monitorización X-ALDCA / AA	17.608,57 €	10.788,37; 26.996,38 €	-76.769,64; -75.258,94
Monitorización varones AMN	17.025,13 €	10.429,91; 26.100,73 €	-76.416,95; -75.744,51
Monitorización mujeres AMN	898,70 €	407,8; 1.443,70 €	-76.196,59; -76.064,40
Trasplante	43.481,53 €	32.579,21; 54.448,01 €	-77.940,25; -74.317,01
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18; 5.138,36 €	-77.049,22; -74.794,41

Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva SNS -76.133,95 €/AVAC
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65; 23.596,88 €	-49.535,40; -109.226,18
Gastrostomía	11.032,39 €	8.370,50; 13.579,96 €	-74.872,80; -77.340,93
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH inicial	898,70 €	407,80; 1.443,70 €	-76.156,92; -76.108,45
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH posterior	89,87 €	40,78; 144,37 €	-76.260,33; -75.993,64
Clinicos varones AMN	945,83 €	507,03; 1.617,40 €	-76.133,89; -76.134,04
Clinicos mujeres AMN	747,83 €	358,33; 1.355,40 €	-76.133,79; -76.134,20
Clinicos otras enf. peroxisomales	2.208,16 €	1.127,86; 3.395,02 €	-76.296,67; -75.995,18
UTILIDADES			
Años de vida perdidos por X-ALDCI	61,36	59,36; 63,56	-134.372,73; -51.554,95
Años de vida perdidos por X-ALDCA	36,06	14,86; 51,86	-76.141,42; -76.128,38
Años de vida perdidos por X-ALDCI fallecen tras TCH	72,86	72,72; 73,2	-75.572,42; -77.533,03
Desutilidad XALDCI no cribado	0,5392	0,4472; 0,6312	-634.931,70; -40.494,82
Desutilidad XALDCA	0,1342	0,0422; 0,2262	-76.135,61; -76.132,29
Desutilidad AMN varón clínica leve	0,0972	0,0012; 0,1932	-76.134,97; -76.132,93
Desutilidad AMN varón clínica grave	0,2118	0,1198; 0,3038	-76.134,89; -76.133,01
Desutilidad AMN mujer	0,0898	0; 0,1858	-76.139,77; -76.127,72
Desutilidad XALDCI fallecen tras TCH	0,062	0; 0,1540	-74.182,18; -79.227,08
Desutilidad XALDCI clínica grave tras TCH	0,5871	0,4951; 0,6791	-71.502,69; -81.406,69
Desutilidad XALDCI clínica leve tras TCH	0,3283	0,2323; 0,4243	-64.981,06; -97.908,46

RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental, adulta AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad, SNS: Sistema Nacional de Salud, X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, X-ALDCI: X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil, X-ALDCA: X-ALD en su forma de afectación cerebral con debut en la edad, X-ALDC: X-ALD en su forma de afectación cerebral, AMN: adrenomieloneuropatía, TCH: trasplante células hematopoyéticas, enf.: enfermedad.

En el gráfico de tornado (Figura 10) se muestran las variables que más modifican el RCUI medio desde la perspectiva del SNS.

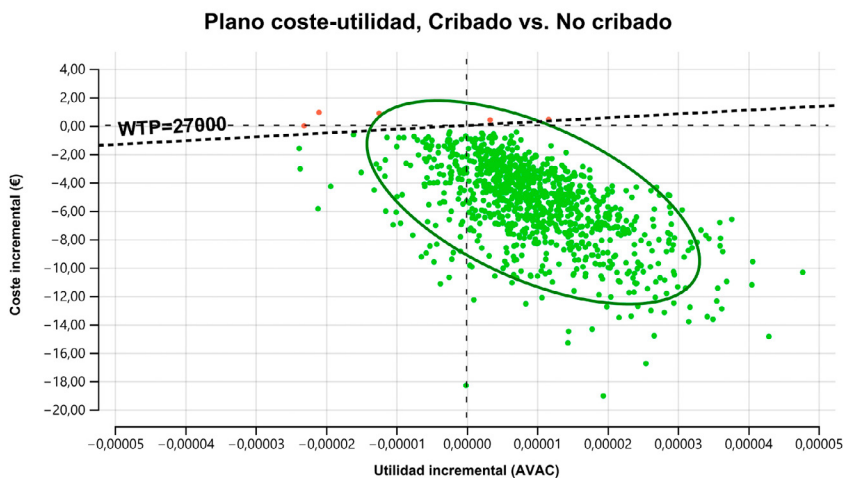


**Figura 10: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Gráfico de tornado cribado vs. no cribado.**

El RCUI (Razón Coste-Utilidad Incremental) medio se expresa en el gráfico como el valor esperado (VE). El término DAP (Disponibilidad a pagar) se expresa en la figura como WTP (*willingness to pay*). En azul se muestra el resultado que se produce con la variable en su rango inferior y en rojo con el valor en su rango superior. AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad, X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, X-ALDCI: X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil, AVP: Años de vida perdidos, X-ALDC: X-ALD en su forma de afectación cerebral, TCH: trasplante células hematopoyéticas.

#### 4.4.2 Perspectiva social

A continuación, se presenta el resultado del análisis de sensibilidad probabilístico para la perspectiva social. En la Figura 11 se representa el plano coste-utilidad en el que se observa una moderada dispersión en los resultados, distribuyéndose los puntos en los cuatro cuadrantes. Los valores marcados en verde son aquellos para los cuales la estrategia de cribado se sitúa por debajo del valor de la DAP (27.000€/AVAC) (74).

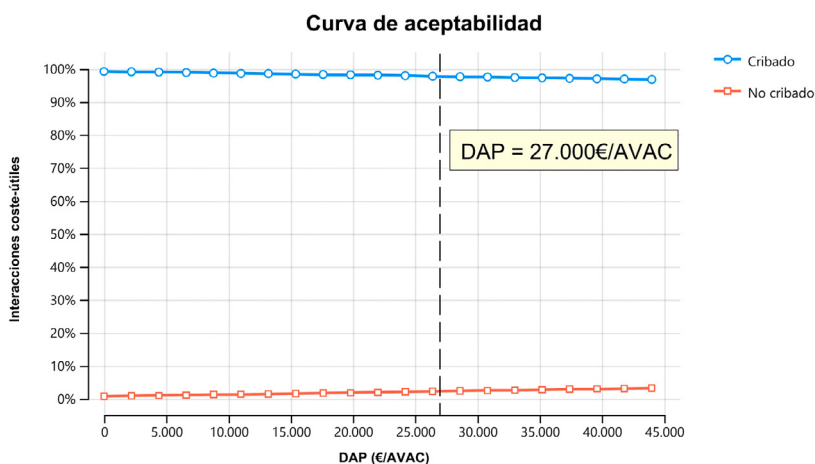


**Figura 11: Análisis de sensibilidad probabilístico desde la perspectiva social.**

El color rojo corresponde a los resultados que se sitúan por encima de la DAP (Disponibilidad a pagar) y en verde por debajo. El término DAP se expresa en la figura como WTP (willingness to pay). La elipse indica el intervalo de confianza del 95%. AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

Si se analiza el plano de coste-utilidad con detenimiento, se observa que en el 87,03% de las simulaciones la estrategia de cribado sería más barata y más efectiva que el no cribado frente al 0,27% en las que la estrategia de no cribado sería una mejor opción. Además, en el 0,15% de las interacciones, la estrategia de cribado obtendría una mayor efectividad a un mayor coste en comparación con el no cribado. Por último, en un 12,55% de las interacciones muestran que la estrategia de cribado sería menos efectiva, pero más barata que el no cribado.

A continuación, se presenta la curva de aceptabilidad (Figura 12), que indica que para una DAP de 27.000 €/AVAC desde la perspectiva social la probabilidad de que el cribado sea eficiente (coste-útil) es del 99,38%.



**Figura 12: Curva de aceptabilidad cribado vs. no cribado desde la perspectiva social.**

DAP: Disponibilidad a pagar, AVAC: Años de vida ajustados por calidad

En la Tabla 30 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad univariante determinístico desde la perspectiva social.

**Tabla 30: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva social**

Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva social -574.773 €/AVAC
<b>PROBABILIDADES E INCIDENCIAS</b>			
Sensibilidad	99,5%	98,0; 100%	-574.765,99; -574.775,96
Incidencia X-ALD al nacimiento	1/22.361	1/33.153; 1/15.083	-681.283,99; -526.144,09
Incidencia otras enfermedades peroxisomales al nacimiento	1/63.000	1/33.897; 1/117.090	-509.323,55; -818.300,19
Probabilidad X-ALDCI	41,0%	36,9; 45,1%	-574.335,88; -575.131,57
Probabilidad X-ALDCA	14,0%	12,6; 15,4%	-574.826,91; -574.720,10
Probabilidad AMN hombres	27,0%	24,3; 29,7%	-574.756,78; -574.790,24
Probabilidad AMN hombres leve	51,0%	38,0; 64,0%	-574.771,92; -574.775,09
Mortalidad tras TCH	8,0%	1,0; 21,0%	-547.778,43; -629.921,56
Probabilidad X-ALDCI leve tras TCH	31,0%	27,9; 34,1%	-552.713,31; -599.584,82

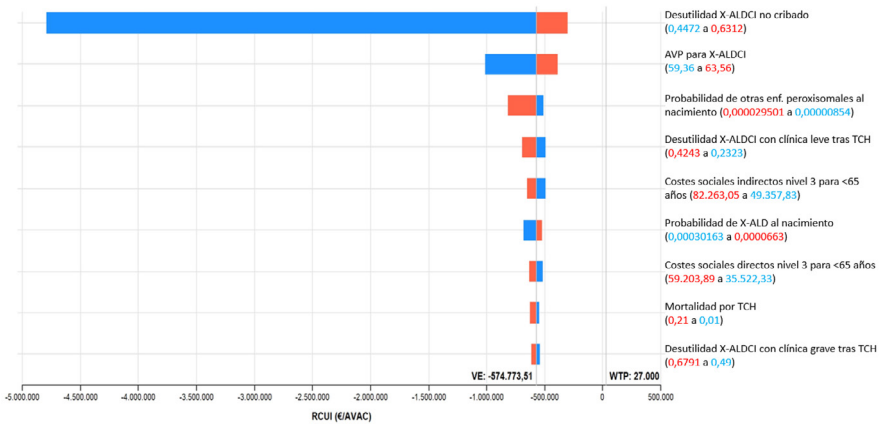
Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva social -574.773 €/AVAC
Probabilidad X-ALDCI grave tras TCH	8,0%	7,2; 8,8%	-571.090,56; -578.584,37
Probabilidad de detección de X-ALD por historia familiar	33,0%	23,0; 43,0%	-574.597,07; -574.986,07
Probabilidad de X-ALD asintomáticos en el momento del diagnóstico por historia familiar	42,1%	21,04; 100%	-574.970,21; -574.026,12
COSTES			
Cribado	0,00 €	0; 1 €	-574.773,51; -565.285,78
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25; 1.005,41 €	-574.890,14; -574.656,87
Prediagnóstico	564,05 €	234,66; 775,57 €	-574.527,60; -574.931,42
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72; 2.130,60 €	-574.411,97; -575.186,81
Diagnóstico extra varones AMN	335,64 €	132,52; 481,20 €	-574.764,79; 574.779,75
Diagnóstico extra varones X-ALDC	567,04 €	247,03; 791,80 €	-574.589,18; -574.902,97
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998; 1.663,33 €	-574.668,01; -574.879,01
Monitorización X-ALDCI	4.132,72 €	2.509,61; 6.319,30 €	-575.042,43; -574.411,23
Monitorización X-ALDCA / AA	17.608,57 €	10.788,37; 26.996,38 €	-575.409,20; -573.898,50
Monitorización varones AMN	17.025,13 €	10.429,91; 26.100,73 €	-575.056,51; -574.384,07
Monitorización mujeres AMN	898,70 €	407,8; 1.443,70 €	-574.836,15; -574.703,96
Trasplante	43.481,53 €	32.579,21; 54.448,01 €	-576.579,81; -572.956,57
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18; 5.138,36 €	-575.688,78; -573.433,97
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65; 23.596,88 €	-548.174,96; -607.865,74
Gastrostomía	11.032,39 €	8.370,5; 13.579,96 €	-573.512,36; -575.980,49
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH inicial	898,70 €	407,8; 1.443,70 €	-574.796,48; -574.748,01
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH posterior	89,87 €	40,78; 144,37 €	-574.899,89; -574.633,20
Clinicos varones AMN	945,83 €	507,03; 1.617,40 €	-574.773,45; -574.773,60
Clinicos mujeres AMN	747,83 €	358,33; 1.355,40 €	-574.773,35; -574.773,76

Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva social -574.773 €/AVAC
Clinicos otras enf. peroxisomales	2.208,16 €	1.127,86; 3.395,02 €	-574.936,23; -574.594,74
Costes sociales directos nivel 1 menor 65 años	19.716,80 €	14.787,60; 24.646 €	-574.773,26; -574.773,76
Costes sociales directos nivel 2 menor 65 años	33.435,27 €	25.076,45; 41.794,09 €	-579.467,65; -570.079,37
Costes sociales directos nivel 3 menor 65 años	47.363,11 €	35.522,33; 59.203,89 €	-517.143,68; -632.403,33
Costes sociales directos nivel 1 mayor 65 años	19.003,89 €	14.252,92; 23.754,86 €	-574.773,37; -574.773,60
Costes sociales directos nivel 2 mayor 65 años	31.914,55 €	23.935,91; 39.893,19 €	-577.877,43; -571.669,58
Costes sociales indirectos nivel 1 menor 65 años	20.898,45 €	15.673,84; 26.123,06 €	-574.773,24; -574.773,77
Costes sociales indirectos nivel 2 menor 65 años	26.633,87 €	19.975,4; 33.292,34 €	-578.512,76; -571.034,25
Costes sociales indirectos nivel 3 menor 65 años	65.810,44 €	49.357,83; 82.263,05 €	-494.697,62; -654.849,90
Costes sociales indirectos nivel 1 mayor 65 años	7.772,68 €	5.792,01; 9.653,35 €	-574.773,45; -574.773,56
Costes sociales indirectos nivel 2 mayor 65 años	15.517,72 €	11.638,29; 19.397,15 €	-576.282,72; -573.264,30
<b>UTILIDADES</b>			
Años de vida perdidos por X-ALDCI	61,36	59,36; 63,56	-1.014.447,42; -389.214,27
Años de vida perdidos por X-ALDCA	36,06	14,86; 51,86	-574.829,90; -574.731,49
Años de vida perdidos por X-ALDCI fallecen tras TCH	72,86	72,72; 73,2	-570.534,27; -585.335,90
Desutilidad XALDCI no cribado	0,5392	0,4472; 0,6312	-4.793.419,09; -305.715,77
Desutilidad XALDCA	0,1342	0,0422; 0,2262	-574.786,03; -574.760,99
Desutilidad AMN varón clínica leve	0,0972	0,0012; 0,1932	-574.781,20; -574.765,81
Desutilidad AMN varón clínica grave	0,2118	0,1198; 0,3038	-574.780,59; -574.766,42
Desutilidad AMN mujer	0,0898	0; 0,1858	-574.817,49; -574.726,50
Desutilidad XALDCI fallecen tras TCH	0,062	0; 0,1540	-560.038,63; -598.125,11

Parámetro	Dato caso base	Rango	Rango RCUI Caso base Perspectiva social -574.773 €/AVAC
Desutilidad XALDCI clínica grave tras TCH	0,5871	0,4951; 0,6791	-539.809,80; -614.580,12
Desutilidad XALDCI clínica leve tras TCH	0,3283	0,2323; 0,4243	-490.574,75; -693.863,27

RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental, adulta AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad, SNS: Sistema Nacional de Salud, X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, X-ALDCI: X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil, X-ALDCA: X-ALD en su forma de afectación cerebral con debut en la edad, X-ALDC: X-ALD en su forma de afectación cerebral, AMN: adrenomieloneuropatía, TCH: trasplante células hematopoyéticas, enf.: enfermedad.

En el gráfico de tornado (Figura 13) se muestran las variables que más modifican el RCUI medio desde la perspectiva social.



**Figura 13: Análisis de sensibilidad determinístico univariante desde la perspectiva social. Gráfico de tornado cribado vs. no cribado**

El RCUI (Razón Coste-Utilidad Incremental) medio se expresa en el gráfico como valor esperado (VE). El término DAP (Disponibilidad a pagar) se expresa en la figura como WTP (*willingness to pay*). En azul se muestra el resultado que se produce con la variable en su rango inferior y en rojo con el valor en su rango superior. AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad, X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, X-ALDCI: X-ALD en su forma de afectación cerebral infantil, AVP: Años de vida perdidos, X-ALDC: X-ALD en su forma de afectación cerebral, TCH: trasplante células hematopoyéticas.

## 4.5 Impacto presupuestario

En la Tabla 31 se muestran los resultados del análisis de impacto presupuestario para el SNS. Se ha aplicado el coste medio por recién nacido de cada una de las estrategias a una población hipotética (recién nacidos en España, tomando como referencia los últimos datos del INE (329.251 recién nacidos en el año 2022) (75)). A pesar de que en España el acceso al programa de cribado neonatal es voluntario, en los países y estados que siguen la misma política tienen una cobertura de los programas cercana al 100% (67). Por ello, asumimos que todos los nacidos en el ámbito nacional se acogerían al programa. El coste medio anual de la práctica habitual, es decir, el coste de no aplicar el cribado neonatal, se estima multiplicando el coste medio por niño por la población introducida en el modelo. Se estima que la práctica habitual está suponiendo para el SNS un coste anual de 381.931,16 €. Sin embargo, aplicar un cribado neonatal universal de X-ALD supondría un coste anual de 148.162,95 €. Por tanto, la aplicación del cribado neonatal de X-ALD supondría un ahorro anual de 233.768,21 € para el SNS en su conjunto, además de evitar muertes y adelantar el diagnóstico para facilitar el manejo de un número importante de casos.

**Tabla 31: Impacto presupuestario anual no cribado vs. cribado**

	No cribado	Cribado
Población modelo	329.251	329.251
Coste medio/niño	1,16 €	0,45 €
Coste anual	381.931,16 €	148.162,95 €
<b>Impacto presupuestario anual</b>	-	<b>- 233.768,21 €</b>



# 5. Aspectos organizativos, éticos, sociales y legales

## 5.1 Consideraciones respecto a la implantación del cribado neonatal de la X-ALD

El cribado neonatal X-ALD es factible y tiene una amplia trayectoria de implementación en Estados Unidos (28) y en Países Bajos (70). La implementación del cribado neonatal de X-ALD se considera una alternativa factible a nivel organizativo, puesto que se puede incluir, sin cargas extras, en la batería de pruebas de cribado neonatal actualmente implementadas. El resto de aspectos organizativos a tener en cuenta están relacionados con el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, que se beneficiarían precozmente del único tratamiento existente en la actualidad.

Para la incorporación del cribado neonatal de X-ALD en España es necesario tener en cuenta el Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Este propone 18 criterios para la inclusión de condiciones en los programas de cribado nacional (80) y se utilizaría la misma muestra de sangre del talón que se utiliza para otros cribados. En la Tabla 32 se analiza el cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional de X-ALD.

**Tabla 32: Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional para la X-ADL**

<b>Enfermedad</b>	¿Es la enfermedad a cribar un problema para la salud?	√
	¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	√
	¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80 % de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?	√
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	NE
<b>Prueba de cribado</b>	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	√
	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	√
	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	√
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	NE

<b>Diagnóstico de confirmación y tratamiento</b>	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	✓
	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	✓
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	✓
<b>Programa de cribado</b>	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad y morbilidad?	≈
	¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	✓
	¿Cuál es la población diana definida?	✓
	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	✓(14)
	¿El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	✓
	¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	≈
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	✓

✓: cumple criterio, ≈: cumple el criterio parcialmente. NE: No evaluable

Como se muestra en la Tabla 32 el programa de cribado universal neonatal para X-ALD cumple con la mayoría de los criterios para su implementación. A continuación, se analizan aquellos criterios que consideramos que no se cumplen o que se cumplen parcialmente.

En primer lugar, no tenemos conocimiento de que existan medidas de prevención y de control de la enfermedad en el ámbito español, salvo en aquellos pacientes que han sido diagnosticados por historia familiar. Por ello, consideramos que el criterio se cumple de forma parcial.

Por otro lado, se sabe que la X-ALD está causada por un defecto congénito en el gen *ABCD1* (1). La detección de una variante patogénica en el gen *ABCD1* conocida valida el diagnóstico. No obstante, la detección de mutaciones *de novo* o variantes de significado incierto son frecuentes en este gen. Además, es preciso destacar que no existe una relación directa entre genotipo y fenotipo (6). En base a esto, aunque las evidencias apoyan claramente el estudio del gen *ABCD1* para el diagnóstico de X-ALD, no todas las variantes

detectadas permitirían establecer un diagnóstico seguro de la enfermedad. Por ello, creemos que no son completamente explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar.

Los resultados de diversos estudios apoyan que la realización del TCH previa a la aparición de sintomatología en pacientes con X-ALDCI mejora la supervivencia (50). Sin embargo, el cribado no mejora significativamente la mortalidad de todos los fenotipos de la enfermedad. Además, hay que destacar que la mortalidad provocada por el TCH sigue siendo elevada (51).

A nivel organizativo cabe destacar que la implementación del cribado neonatal de X-ALD implica que se deben destinar recursos para el seguimiento y posterior TCH de los casos positivos, lo que supone que se deben crear protocolos o guías clínicas con el objetivo de reducir la inequidad y desigualdades que podrían producirse en la atención sanitaria de estos pacientes de X-ALD diagnosticados en el nacimiento.

Finalmente, es preciso indicar que la evaluación económica del programa de cribado neonatal para X-ALD se realiza en el presente informe a nivel nacional, con datos de nuestro contexto tomados de diferentes CCAA y, además, existe una evaluación económica llevada a cabo en otro escenario europeo (14).

## 5.2 Aspectos éticos y sociales

El cribado neonatal para trastornos con fenotipos de aparición posterior al nacimiento plantea retos éticos que deben abordarse para aplicar adecuadamente un cribado de la enfermedad. Uno de los principales problemas es la ampliación de las posibles implicaciones del cribado neonatal a la infancia, la adolescencia y la edad adulta, así como el impacto psicosocial a largo plazo que esto puede tener en las familias y en la práctica pediátrica. Por ello, sociedades de profesionales han desaconsejado el cribado neonatal para detectar trastorno de aparición tardía y posponerlo a la edad adulta, excepto en el caso de que exista un tratamiento que se pueda administrar de forma temprana con el que reducir la morbilidad y la mortalidad (106,107). Sin embargo, el beneficio más evidente del cribado de la X-ALD es la existencia de un tratamiento efectivo (TCH) para la afectación cerebral infantil sin el cual la mortalidad es muy elevada. Por desgracia, esto sólo puede ser eficaz durante una estrecha ventana terapéutica que a menudo se pasa por alto cuando el paciente es diagnosticado por su clínica (50). Si bien, el cribado neonatal proporciona acceso a esta «ventana de oportunidad» y permite iniciar a tiempo estas terapias establecidas (51–53). Además, el cribado podría identificar a los individuos que desarrollarán insuficiencia suprarrenal, que puede ser asintomática y tratarse con cortisol (29).

Desde el punto de vista de la salud mental, se ha demostrado que los padres de los pacientes con X-ALD tienen un alto riesgo de depresión y neurosis (108) y pueden presentar un sentimiento de culpa o impotencia por el retraso en el diagnóstico basado en la sintomatología de los pacientes con X-ALD provocado, en gran medida, por la condición de enfermedad rara y de baja prevalencia de la patología (109). Por ello, una intervención temprana para la ayuda psicológica y la educación sobre la enfermedad en el entorno familiar favorecida por la detección precoz de la enfermedad gracias al cribado neonatal podría prevenir estos problemas psicológicos.

La X-ALD se trata de una afección con edades de aparición variables, dando lugar a un escenario complicado de información al paciente y sus familiares, ya que surge el dilema de querer proteger el derecho del niño de conocer o no su condición clínica de desarrollo tardío cuando alcance una etapa de la vida con mayor capacidad de decisión. Por ello, algunos argumentan que la «insoportable certeza de saber» causa un daño significativo a las familias de los niños con enfermedades de potencial aparición más tardía que reciben un diagnóstico precoz a través de los programas de cribado implementados al nacimiento (106). Sin embargo, hay estudios que sugieren que el daño psicológico es menor del previsto en el entorno familiar. Algunos resultados revelan que los padres de niños diagnosticados por cribados neonatales no presentan diferencias significativas en cuanto los niveles de estrés y ansiedad en comparación con los padres de niños enfermos diagnosticados clínicamente (110) e, incluso, hay estudios que revelan que los padres de niños con trastornos genéticos diagnosticados por programas de cribado neonatal presentan menos probabilidades de experimentar depresión o estrés parental (106,111). Estos datos apoyan que el cribado neonatal pudiese tener un impacto beneficioso en el estado psicológico en el entorno familiar del paciente.

Por otra parte, según el principio ético de beneficencia, el riesgo potencial del cribado se basaría en que sólo una pequeña parte de la población sometida a cribado padecería la enfermedad y se beneficiaría de la intervención. Sin embargo, el cribado neonatal no se fundamenta en el beneficio individual, sino que se interpreta desde el punto de vista colectivo como una actividad de salud pública, porque el beneficio para los recién nacidos a los que se les detecta la enfermedad, sus familias/cuidadores y la sociedad en su conjunto es muy elevado (112).

Dada la condición de la patología, las mujeres detectadas por el cribado neonatal de X-ALD no presentarán sintomatología hasta la edad adulta, pero el resultado tiene importancia para la toma de decisiones reproductivas. El problema ético se plantea en tanto que este hallazgo no implica una intervención inmediata sobre la recién nacida dirigida a la mejora de su salud, sin embargo,

el resultado puede generar ansiedad o estrés en los padres por la obtención de un resultado “anómalo”, por la dificultad en distinguir entre portador y afectado y porque puede poner de manifiesto una paternidad discordante (67). Adicionalmente, hay que tener en cuenta que el cribado de X-ALD puede llevar a la detección de otras enfermedades peroxisomales. Como consecuencia de ello, los programas de cribado no aumentarían solo la tasa de diagnóstico de X-ALD, sino también de otros hallazgos posiblemente patológicos que requieran pruebas adicionales y seguimientos a largo plazo (112). Por todo ello, dado que en España el acceso al programa de cribado neonatal ofrecido por el SNS es voluntario (67), para garantizar el principio de autonomía, es esencial otorgar el consentimiento informado para el cribado de la X-ALD que debe incluir, entre otros, información de la posibilidad de encontrarse otras enfermedades o hallazgos inesperados a través de este cribado y que, en algunas ocasiones, dichas enfermedades puede que no tengan tratamiento. Por otra parte, en el consentimiento informado debería especificarse las implicaciones que tiene para una mujer ser heterocigota. Adicionalmente, debe plantearse un protocolo de actuación específico que reduzca la incertidumbre de los padres ante los pasos a seguir en caso de que aparezca este tipo de hallazgos anómalos. Este debe basarse principalmente en acompañar de un asesoramiento genético la comunicación de los resultados y que el comité de ética supervise el proceso (67,112).

## 5.3 Aspectos legales

Dentro de los aspectos legales de esta prueba se pueden añadir los elementos relacionados con el almacenamiento de muestras biológicas y la protección de datos personales, todo ello está debidamente regulado bajo las siguientes leyes: La Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, capítulo III: Utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica y capítulo IV: Biobancos. El Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. El Reglamento general de protección de datos, Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.



# 6. Participación de agentes de interés

## 6.1 Participación de pacientes con X-ALD o sus cuidadores

La implicación de personas afectadas por X-ALD o de sus cuidadores en la elaboración del presente informe se planteó desde el inicio del proceso de evaluación del programa de cribado neonatal de X-ALD con el objetivo de que pudieran aportar los aspectos relevantes para ellos y que estos quedasen reflejados en el informe final. Se contactó con la Plataforma de Pacientes y con FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), los cuales nos proporcionaron los datos de dos asociaciones específicas de la enfermedad: ELA España, Asociación Española contra las Leucodistrofias y la Asociación Nacional de Addison y otras enfermedades endocrinas. Se contactó con estas asociaciones, pero no se consiguió la aceptación de ningún paciente o cuidador para participar en la elaboración del informe. Dado que no ha sido posible incorporar aportaciones directas de pacientes, se ha realizado búsqueda bibliográfica para obtener información sobre la perspectiva de los pacientes ante esta enfermedad y la posibilidad de cribado.

La evaluación del impacto del resultado positivo para el programa de cribado neonatal de X-ALD del estado de California en Estados Unidos por parte de madres de niños a los que se les detectó X-ALD mediante el mencionado programa reveló que todas las participantes se mostraban a favor de incluir el cribado de X-ALD para ambos sexos. Si bien, preferirían que en el caso de varones se hiciese el cribado de forma prenatal (60%) frente al cribado neonatal (40%). Para las mujeres, preferían que el programa de cribado fuese neonatal (70%). Tras la positividad del programa de cribado manifiestan la necesidad de más recursos de salud mental para los familiares (30%) y el 50% consideraba que el tiempo de espera hasta la confirmación era demasiado largo (113). Por otro lado, una encuesta realizada en pacientes diagnosticados de X-ALD de Holanda refleja su preferencia de incluir a todos los recién nacidos (80%), independientemente del sexo, en el cribado neonatal de X-ALD, mientras que el 20% prefería sólo a los niños. Además, ninguno de los encuestados opinaba que no se debiera examinar a los recién nacidos para detectar esta patología (114).

## 6.2 Participación de expertos clínicos externos

La participación de expertos clínicos externos en el informe tiene por objetivo asegurar la calidad, precisión y validez del presente informe. Se buscó a expertos en el problema de salud y/o la tecnología a evaluar en nuestro país para invitarles a participar en la elaboración del informe. En primer lugar, se contactó con sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con la tecnología a evaluar en el presente informe recibiendo respuesta de la Asociación Española de Pediatría y de la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo. Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión informal de publicaciones científicas indexadas relacionadas con el tema, contactando e invitando a la participación a autores de relevancia en el campo de la patología y/o la tecnología a evaluar.

Tanto la profesional propuesta por la sociedad científica como la que fue localizada por su trayectoria científica en el área, fueron incluidas como expertas colaboradoras en el equipo de trabajo y se les invitó a revisar el protocolo, a aportar información adicional y, finalmente, a revisar el informe antes de su publicación. Se solicitó a todos los revisores que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron evaluados por parte de los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.

## 7. Discusión

El objetivo del presente estudio ha sido proporcionar información rigurosa que facilite la toma de decisiones acerca de la conveniencia de incorporar el cribado neonatal de X-ALD en España. A lo largo de este estudio, se ha realizado una revisión sistemática sobre la efectividad y eficiencia del cribado de X-ALD por MS/MS en sangre impregnada en papel. Además, se ha llevado a cabo un análisis coste-utilidad con un modelo desarrollado *de novo* para este estudio, que evalúa los potenciales efectos de la implementación de un cribado neonatal universal por MS/MS sobre la relación coste-utilidad entre la estrategia de cribado neonatal de X-ALD y la estrategia actual de no cribado. Para ello se ha incorporado datos relativos a la efectividad de la técnica de cribado de X-ALD y se han estimado los principales costes y consecuencias de la enfermedad. Además, para estimar el impacto económico en el SNS, se ha realizado un análisis de impacto presupuestario, que proporciona una información fundamental para la toma de decisiones.

El resultado principal del estudio es que la incorporación del cribado neonatal de X-ALD es una estrategia dominante respecto al no cribado, con un RCUI de -76.133,95 €/AVAC desde la perspectiva del SNS y de -574.773,51 €/AVAC desde la perspectiva social. En consecuencia, implementar el cribado neonatal universal de X-ALD por MS/MS permitiría reducir costes a la vez que se incrementaría la utilidad, tanto desde la perspectiva del SNS, como desde la perspectiva social. Del mismo modo, dicha implementación podría evitar muertes y mejorar la calidad de vida de los afectados por X-ALD. El estudio de Bessey *et al.*, al igual que el presente informe, no solo encontró económicamente favorable implementar un programa de cribado neonatal para X-ALD en el Reino Unido, sino también que los pacientes con X-ALD cerebral ganarían 8,5 AVAC (14).

En cuanto al impacto presupuestario basado en los costes por recién nacido obtenidos en el modelo y aplicándolo a los nacidos en 2022 (329.251), la implementación del cribado neonatal de X-ALD supondría un ahorro al SNS de 233.768,21 € al año. Se trata de una cifra nada desdeñable, teniendo en cuenta que los costes del seguimiento de los niños y niñas con resultado positivo en el cribado y los costes del TCH son importantes, pero la carga de hospitalización y cuidados de salud sin diagnóstico precoz es mucho más alta y, por tanto, lleva asociada unos costes más elevados (115).

Estos resultados son coherentes con el único estudio de evaluación económica identificado en países de nuestro entorno (14). En la revisión sistemática llevada a cabo se identificaron tres estudios relativos a costes o evaluación eco-

nómica (14,116,117), pero solo uno de ellos presentaba un modelo coste-efectividad completo con objetivos similares al nuestro, que fue llevado a cabo en Reino Unido y cuyo resultado de coste-utilidad es de dominancia de la estrategia de cribado neonatal de X-ALD respecto al no cribado (14). Este modelo se ha utilizado como base en la elaboración del presente estudio coste-utilidad, siendo actualizado en aquellos datos más próximos a nuestro contexto en España, tanto en lo relativo a datos epidemiológicos como en cuanto a costes. En primer lugar, se han tenido en cuenta los datos que derivan del estudio de la cohorte española del trabajo de Coll *et al.* (76) para determinar la distribución fenotípica de la enfermedad. Además, la esperanza de vida y el cálculo de la de la calidad de vida se han calculado para la población española utilizando los datos del EQ-5D de la Encuesta Nacional de Salud de los años 2011/12 (93,94). Para la identificación de costes unitarios, se ha recurrido a la búsqueda de tarifas actualizadas de tasas y precios públicos en los boletines oficiales de CCAA. Las CCAA incluidas han sido Andalucía, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Extremadura y País Vasco (81–87). En el caso de las intervenciones hospitalarias con código GR, se han consultado los datos publicados por el Ministerio de Sanidad de 2022 (88).

En la revisión sistemática llevada a cabo para obtener la información necesaria sobre efectividad y seguridad, se han encontrado 10 estudios con datos de validez diagnóstica de la prueba MS/MS para diagnóstico de X-ALD con los que se ha construido un metanálisis y cuyo resultado se ha incorporado al modelo económico realizado. No obstante, no se ha encontrado ningún estudio que evaluara la seguridad de la prueba, pero se trata de un procedimiento que lleva instaurado en el SNS español varias décadas para realizar pruebas de cribado de diversas patologías endocrinas y metabólicas, por lo que no habría que añadir ningún riesgo añadido a los neonatos que ya se someten a esta intervención diagnóstica de forma rutinaria. Como resultados de seguridad, en el presente estudio se han señalado aquellos relativos a las muestras biológicas y los datos personales, que están regulados convenientemente bajo varias leyes y que es necesario especificarlas en los consentimientos informados que se recogen de los padres para la toma de muestras. En lo relativo a la seguridad del tratamiento con TCH, recientemente, en Francia, se ha llevado a cabo un estudio con datos reales de historias clínicas de niños con X-ALD cerebral, en el que los pacientes que se sometieron a TCH pasaron menos días al año hospitalizados debido, en parte, a que la mayoría de los pacientes que se sometieron a TCH sólo sufrieron complicaciones relacionadas con el TCH, y no con la evolución de la X-ALD. El estudio muestra que, a pesar de la importancia relativa de las complicaciones relacionadas con el TCH, la incidencia es muy inferior a la de los eventos relacionados con X-ALD, que forman parte del curso clínico de la enfermedad (115).

En el presente estudio se ha analizado la sensibilidad del modelo a cambios sustanciales en todas las variables que lo componen (89 variables). Por un lado, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico que resulta en que la probabilidad de aceptación del cribado universal de X-ALD es de casi el 97,69% con un umbral de disponibilidad a pagar de 27.000 €/AVAC y desde la perspectiva del SNS. El resultado del análisis de sensibilidad determinístico fue que ninguna de las variables analizadas independientemente producía cambios sustanciales en el resultado de coste-efectividad, en todos los casos y perspectivas estudiadas la estrategia de cribado universal de X-ALD es dominante sobre la estrategia actual de no cribado de X-ALD. En ningún análisis de sensibilidad realizado se han contemplado las variaciones posibles en la tasa de descuento. Este descuento aplicado a los efectos podría reducirse hasta el 1,5%, tal como indica el manual NICE (118). No obstante, el resultado de la evaluación económica sería un RCUI menor del obtenido, al aplicar una menor reducción de los efectos a largo plazo, con lo que aumentaría el denominador de la fórmula del RCUI (apartado Metodología).

El presente estudio presenta algunas limitaciones que se describen a continuación. La información relativa a la prevalencia de X-ALD no procede del contexto español por lo que podría reducir la validez interna del modelo, pero dado que la X-ALD no parece estar influenciada por el contexto, el dato de prevalencia obtenido en el metanálisis realizado en el artículo de Bessey *et al.* parece ser el más adecuado y actualizado (14).

Los datos obtenidos sobre precisión diagnóstica, proceden, en su mayoría de estudios de cohortes en poblaciones que han implementado hace poco tiempo el cribado universal de X-ALD por medio de MS/MS. En dichos estudios solo se lleva a cabo la confirmación diagnóstica por análisis genético en los casos positivos de la MS/MS, en ningún caso se confirman los casos negativos, lo que implica que no se tienen datos de falsos negativos puesto que no ha transcurrido suficiente tiempo para que debuten los síntomas en los niños que pudiera haber en este grupo diagnóstico, se trata de una limitación de nuestro estudio, al no poder disponer de esta información con datos de los estudios publicados, aunque según Baker *et al.* la prueba MS/MS para diagnóstico de X-ALD es muy sensible al haber sido capaces de detectar al menos el doble de mujeres que de hombres en el cribado neonatal (96). No obstante, es de esperar que la cifra de falsos negativos no suponga mucha variación en los resultados de sensibilidad de la prueba, como se confirma en los únicos 2 estudios que publican número de falsos negativos encontrados al estudiar hermanos de un caso positivo que no habían sido detectados en la prueba de cribado al nacer (101,102).

Los datos relativos a los costes de las intervenciones que tienen lugar a lo largo del curso clínico de las personas con X-ALD, se han obtenido de diferentes fuentes, que tienen también distintas metodologías para su recolección, no obstante, los cálculos llevados a cabo en el modelo se han hecho con datos medios de las diferentes fuentes consultadas y rangos obtenidos de su dispersión. Además, se ha tratado siempre de utilizar datos españoles para mejorar la validez interna dentro del contexto donde se realiza este estudio (81–88).

Por otra parte, no se ha identificado información de nuestro contexto para la incidencia y prevalencia de X-ALD, por lo que se han tomado como referencia estudios con datos de contextos próximos al nuestro ante la imposibilidad de obtener datos españoles (14,29).

Existen destacables dificultades metodológicas y prácticas que plantea la valoración de la calidad de vida y el estado de salud en niños y en personas con discapacidad cognitiva. No obstante, las estimaciones de AVAC que realizan Bessey *et al.* están en consonancia con estudios que han demostrado que la calidad de vida de los pacientes con X-ALDC trasplantados precozmente es similar a la de la población general (119,120).

Otro resultado reseñable de nuestro estudio es la relevancia que tiene en los resultados la incorporación de la perspectiva social. Se observan importantes diferencias entre los resultados si solo se tiene en cuenta la perspectiva del SNS frente a considerar la perspectiva social, que incorpora además de los costes sanitarios, los no sanitarios e indirectos (costes asociados al soporte y ayudas relacionadas con la discapacidad, desplazamientos a centros sanitarios, pérdidas de productividad de los padres o cuidadores, etc.). El análisis desde esta perspectiva es más completo y añade más información. Los resultados de nuestra evaluación vienen a confirmar la enorme relevancia que tiene en esta enfermedad los costes asociados a la discapacidad que causa la X-ALD y las pérdidas de productividad y de utilidad de los cuidadores. En conjunto, se observa que incorporando la perspectiva social el cribado alcanza un RCUI medio millón de euros inferior al RCUI desde la perspectiva del SNS, a pesar de ser dominante en ambas perspectivas, se debe tener muy en cuenta esta información por parte de decisores, a la hora de emprender políticas de ayuda a la discapacidad, dado el impacto que tiene ésta en las familias con algún miembro diagnosticado de X-ALD.

En el análisis de la incertidumbre de los datos incorporados en el modelo, se ha observado una gran consistencia de los resultados de coste-utilidad mostrando una incertidumbre residual, con muy pocos resultados por encima

del umbral de DAP. La incertidumbre podría estar influida por los rangos de incidencia de X-ALD utilizados en el modelo, puesto que la población afecta podría duplicarse en función del valor dentro del rango que se tome como referencia, lo que conlleva una serie de costes asociados al seguimiento que se multiplican por 2 en el punto máximo de incidencia de X-ALD (Apartado 3.3.2.1).

Los datos de nuestra evaluación económica, a pesar de resultar en que el cribado de X-ALD es una estrategia dominante sobre el no cribado, deben de tener en cuenta la población afecta de X-ALD, su incidencia y prevalencia, ya que pequeñas variaciones en estas cifras debidas a un mayor diagnóstico, pueden incurrir en un mayor gasto al aumentar el número de individuos susceptibles de TCH, que representa una carga económica importante de X-ALDC, debido a factores como estancia prolongada en UCI, obtención de células madre, trasplante propiamente dicho, mayor número de eventos adversos, etc. (115).

El cribado de X-ALD tiene importantes implicaciones que van más allá del neonato afectado por la enfermedad, ya que a menudo se descubre que hermanos mayores, madres y otros miembros de la familia tienen la enfermedad a través de pruebas de asesoramiento genético familiar. Muchas de estas personas, diagnosticadas por cascada familiar, también se beneficiarán de la vigilancia y el tratamiento precoz si se detecta la enfermedad de Addison o la afectación cerebral (97). Igualmente, las mujeres con X-ALD pueden ver afectada su experiencia vital si el diagnóstico se hace de forma tardía en su etapa fértil (121). Además, la medición de C26:0-LPC también permite diagnosticar otros trastornos peroxisomales que están asociados a un metabolismo deficiente de los AGCML y que resultarían beneficiados de un tratamiento precoz de su patología.



## 8. Conclusiones

Como en cualquier modelización los resultados están sujetos a incertidumbres y aunque, se han discutido las limitaciones de nuestro estudio, es reseñable que el análisis de sensibilidad realizado con todas las variables ha mostrado que el modelo es robusto y que ninguna de las variables está determinando de forma relevante los resultados finales en términos de coste-utilidad. Además, esta evaluación ha contado con la revisión y validación por una serie de revisores y expertos que aportan garantía de calidad al estudio.

- Por todo ello, y habiendo discutido los resultados obtenidos y la metodología empleada, finalmente se presentan una serie de conclusiones que consideramos están avaladas por un análisis riguroso:
- El cribado neonatal permitiría diagnosticar precozmente a la inmensa mayoría de los casos. Sin embargo, sin el cribado el porcentaje de casos que se detectan precozmente es muy bajo, como ocurre en las enfermedades raras.
- La implantación del cribado universal podría suponer multiplicar por siete el número de pacientes beneficiados por el tratamiento con TCH.
- La implantación del cribado neonatal supondría un ahorro de costes y una mayor utilidad en términos de años de vida ajustados por calidad tanto desde la perspectiva del SNS como desde la perspectiva social, por lo que su implantación en España resultaría eficiente.
- La mayor parte del ahorro de costes se produce en los costes sociales.
- La implementación del cribado neonatal de X-ALD requiere de la creación de protocolos de seguimiento y tratamiento de estos pacientes a nivel nacional.



# 9. Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos

## 9.1 Autores

*Lucía Pedrosa Pérez.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Revisión de la literatura, diseño del modelo económico, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.

*Carlos Martín Saborido.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Diseño modelo económico, redacción y revisión del informe.

*Iñaki Imaz Iglesia.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Diseño modelo económico, redacción y revisión del informe.

*Cristina Valcárcel Nazco.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Revisión del protocolo, redacción y revisión del informe.

*Montserrat Carmona Rodríguez.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.

## 9.2 Revisor interno

*Carlos Alberto Sánchez Piedra.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.

## 9.3 Revisores externos

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

*Judit García Villoria.* Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB). Hospital Clínic de Barcelona.

*Mireia del Toro Riera.* Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo.

## 9.4 Participación de pacientes

Desde enero de 2024 se realizó una búsqueda activa de asociaciones de pacientes relacionadas con las patologías indicadas. A pesar de que se identificaron varias asociaciones, ningún paciente o cuidador mostró interés en participar en la elaboración del informe.

## 10. Declaración de interés

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

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



# Referencias

1. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*. febrero de 1993;361(6414):726-30.
2. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu SE, Raymond GV, Naidu S, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol*. enero de 1999;45(1):100-10.
3. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, Van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat*. diciembre de 2001;18(6):499-515.
4. Siemerling E, Creutzfeldt HG. Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis: Diffuse Sklerose. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. diciembre de 1923;68(1):217-44.
5. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Piero Rinaldo, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol*. abril de 2001;49(4):512-7.
6. Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol*. 16 de noviembre de 2023;14:1309053.
7. Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu JF, Wei HM, Geraghty M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes. *Neurochem Res*. abril de 1999;24(4):521-35.
8. Berger J, Molzer B, Fae I, Bernheimer H. X-Linked Adrenoleukodystrophy (ALD): A Novel Mutation of the ALD Gene in 6 Members of a Family Presenting with 5 Different Phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun*. diciembre de 1994;205(3):1638-43.
9. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. septiembre de 2012;1822(9):1465-74.
10. Mujeres con ALD | [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/clinica-y-diagnostico/mujeres-con-ald>

11. Engelen M, Kemp S, De Visser M, Van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):51.
12. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* agosto de 2007;6(8):687-92.
13. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-Linked Adrenoleukodystrophy. En: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editores. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [citado 1 de julio de 2024]. Disponible en: [ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181452847](http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181452847)
14. Bessey A, Chilcott JB, Leaviss J, Sutton A. Economic impact of screening for X-linked Adrenoleukodystrophy within a newborn blood spot screening programme. *Orphanet J Rare Dis.* diciembre de 2018;13(1):179.
15. Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet.* 2002;47(11):590-3.
16. de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 9 de diciembre de 2014;83(24):2227-31.
17. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* febrero de 2000;59(2):89-102.
18. Stradomska TJ, Kubalska J, Janas R, Tylki-Szymanska A. Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol.* febrero de 2012;166(2):291-4.
19. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 1996;81(2):470-4.

20. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr.* abril de 2005;146(4):528-32.
21. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de enero de 2019;104(1):118-26.
22. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2011;96(6):E925-928.
23. el-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, Ladenson PW. Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 1997;82(3):856-60.
24. Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes: underrecognized and undertreated. *Mol Genet Metab.* febrero de 2012;105(2):180-5.
25. Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2023 [citado 14 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
26. Diagnosis of ALD | [Internet]. [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/clinical-diagnosis/diagnosis-of-ald>
27. Valianpour F, Selhorst JJM, Van Lint LEM, Van Gennip AH, Wanders RJA, Kemp S. Analysis of very long-chain fatty acids using electrospray ionization mass spectrometry. *Mol Genet Metab.* julio de 2003;79(3):189-96.
28. Videbæk C, Melgaard L, Lund AM, Grønborg SW. Newborn screening for adrenoleukodystrophy: International experiences and challenges. *Mol Genet Metab.* diciembre de 2023;140(4):107734.
29. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen.* diciembre de 2016;2(4):15.

30. Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: Diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* abril de 2015;114(4):599-603.
31. Morales-Romero B, González De Aledo-Castillo JM, Fernández Sierra C, Martínez Carreira C, Zaragoza Bonet C, Fernández Bonifacio R, et al. Plasma C24:0- and C26:0-lysophosphatidylcholines are reliable biomarkers for the diagnosis of peroxisomal  $\beta$ -oxidation disorders. *J Lipid Res.* marzo de 2024;65(3):100516.
32. Jaspers YRJ, Ferdinandusse S, Dijkstra IME, Barendsen RW, Van Lenthe H, Kulik W, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of C26:0-Lysophosphatidylcholine and Very Long-Chain Fatty Acids Analysis for Peroxisomal Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 29 de julio de 2020;8:690.
33. Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS. Accurate DNA-Based Diagnostic and Carrier Testing for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* febrero de 1999;66(2):128-36.
34. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 12 de agosto de 2003;61(3):369-74.
35. Adrenoleucodistrofia ligada al X | Sobre la enfermedad | GARD [Internet]. [citado 7 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12216/adrenoleucodistrofia-ligada-al-x>
36. Brown FR, Van Duyn MA, Moser AB, Schulman JD, Rizzo WB, Snyder RD, et al. Adrenoleukodystrophy: effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and of administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. *Johns Hopkins Med J.* octubre de 1982;151(4):164-72.
37. Tsuji S, Sano T, Ariga T, Miyatake T. Increased Synthesis of Hexacosanoic Acid (C26 :0) by Cultured Skin Fibroblasts from Patients with Adrenoleukodystrophy (ALD) and Adrenomyeloneuropathy (AMN)1. *J Biochem (Tokyo).* octubre de 1981;90(4):1233-6.
38. Rizzo WB, Watkins PA, Phillips MW, Cranin D, Campbell B, Avigan J. Adrenoleukodystrophy: Oleic acid lowers fibroblast saturated C22-26 fatty acids. *Neurology.* marzo de 1986;36(3):357-357.

39. Lorenzo's oil | [Internet]. [citado 7 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/treatment-options/lorenzos-oil>
40. Moser AB, Borel J, Odone A, Naidu S, Cornblath D, Sanders DB, et al. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: Biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol.* marzo de 1987;21(3):240-9.
41. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, Dammann AL, Craft DA, Jensen ME, et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* noviembre de 1989;39(11):1415-1415.
42. Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. "Lorenzo's Oil" Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy. *J Mol Neurosci.* 10 de septiembre de 2007;33(1):105-13.
43. Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JHTM, Verbeeten B, Wanders RJA, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with «Lorenzo's oil». *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 de septiembre de 1999;67(3):290-9.
44. Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M. Experience on Therapy of Adrenoleukodystrophy and Adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):274-9.
45. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, et al. A Two-Year Trial of Oleic and Erucic Acids ("Lorenzo's Oil") as Treatment for Adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med.* 9 de septiembre de 1993;329(11):745-52.
46. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow-up of 89 Asymptomatic Patients With Adrenoleukodystrophy Treated With Lorenzo's Oil. *Arch Neurol.* 1 de julio de 2005;62(7):1073.
47. Adrenal insufficiency | [Internet]. [citado 7 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/treatment-options/adrenal-insufficiency>
48. The adrenal gland | [Internet]. [citado 7 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/treatment-options/the-adrenal-gland>

49. Definición de célula madre hematopoyética - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/celula-madre-hematopoyetica>
50. Hematopoietic stem cell transplantation | [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/treatment-options/hematopoietic-stem-cell-transplantation>
51. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 1 de agosto de 2004;104(3):881-8.
52. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. marzo de 2019;25(3):538-48.
53. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 18 de agosto de 2011;118(7):1971-8.
54. Van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, Boelens J, Kemp S, Engelen M. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *J Inher Metab Dis*. marzo de 2015;38(2):359-61.
55. Definición de enfermedad de injerto contra huésped - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/enfermedad-de-injerto-contra-huesped>
56. Definición de terapia génica - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-genica>
57. Gene Therapy for ALD | [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/treatment-options/gene-therapy-for-ald>

58. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Science*. 6 de noviembre de 2009;326(5954):818-23.
59. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 26 de octubre de 2017;377(17):1630-8.
60. Research C for BE and. SKYSONA. FDA [Internet]. 4 de octubre de 2024 [citado 9 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/skysona>
61. Hubbard W, Moser A, Tortorelli S, Liu A, Jones D, Moser H. Combined liquid chromatography–Tandem mass spectrometry as an analytical method for high throughput screening for X-linked adrenoleukodystrophy and other peroxisomal disorders: Preliminary findings. *Mol Genet Metab*. septiembre de 2006;89(1-2):185-7.
62. Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, Jones RO, Steinberg SJ, Lorey F, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): Validation of a combined liquid chromatography–tandem mass spectrometric (LC–MS/MS) method. *Mol Genet Metab*. julio de 2009;97(3):212-20.
63. Theda C, Gibbons K, DeFor TE, Donohue PK, Golden WC, Kline AD, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Further evidence high throughput screening is feasible. *Mol Genet Metab*. enero de 2014;111(1):55-7.
64. Turgeon CT, Moser AB, Mørkrid L, Magera MJ, Gavrilov DK, Oglesbee D, et al. Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab*. enero de 2015;114(1):46-50.
65. Niehaus AD, Mendelsohn BA, Zimmerman B, Lee CU, Manning MA, Cusmano-Ozog KP, et al. Neonatal lupus is a novel cause of positive newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A*. mayo de 2023;191(5):1412-7.
66. Bonaventura E, Alberti L, Lucchi S, Cappelletti L, Fazzone S, Cattaneo E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in Italy: Diagnostic algorithm and disease monitoring. *Front Neurol*. 9 de enero de 2023;13:1072256.

67. Pàmpol Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas MC, García López FJ, et al. Medio siglo de cribado neonatal en España. Evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I, aspectos éticos. *Rev Esp Salud Pública*. 26 de enero de 2021;(95).
68. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *Can Med Assoc J*. 9 de abril de 2018;190(14):E422-9.
69. Chen HA, Hsu RH, Chen PW, Lee NC, Chiu PC, Hwu WL, et al. High incidence of null variants identified from newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2022;32((Chen H.-A.; Hsu R.-H.; Chen P.-W.; Lee N.-C.; Hwu W.-L.; Chien Y.-H., chienyh@ntu.edu.tw) Department of Medical Genetics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019477923&from=export>
70. Albersen M, Van Der Beek SL, Dijkstra IME, Alders M, Barendsen RW, Blik J, et al. Sex-specific newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inher Metab Dis*. enero de 2023;46(1):116-28.
71. Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, et al. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen*. 25 de agosto de 2021;7(3):58.
72. Listado\_enfermedades\_castellano.pdf [Internet]. [citado 31 de enero de 2025]. Disponible en: [https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7090/Listado\\_enfermedades\\_castellano.pdf](https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7090/Listado_enfermedades_castellano.pdf)
73. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. marzo de 2010;24(2):154-70.
74. Vallejo-Torres L. Estimating the Incremental Cost Per QALY Produced by the Spanish NHS: A Fixed-Effect Econometric Approach. *PharmacoEconomics* [Internet]. 25 de octubre de 2024 [citado 5 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40273-024-01441-4>
75. INE (Instituto Nacional de Estadística). Movimiento Natural de la Población. Indicadores demográficos básicos 2022 (Definitivos) [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/mnp\\_2022.pdf](https://www.ine.es/prensa/mnp_2022.pdf)

76. Coll MJ, Palau N, Camps C, Ruiz M, Pàmpol T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy in Spain. Identification of 26 novel mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 relative females. *Clin Genet.* mayo de 2005;67(5):418-24.
77. Ruiz M, Coll MJ, Pàmpol T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDP in Spanish kindreds. *Am J Med Genet.* 13 de abril de 1998;76(5):424-7.
78. Girós Blasco M, Ruiz M, Ribes Rubio A, Pàmpol Ros T. diagnóstico de las enfermedades peroxisomales en España en el período 1987-1997. *Rev Neurol.* 1999;28(S1):40.
79. Keller JL, Wang JI, Kang JY, Hanson JA, Kamath P, Swain JO, et al. Strength: A Relevant Link to Functional Performance in the Neurodegenerative Disease of Adrenomyeloneuropathy. *Neurorehabil Neural Repair.* noviembre de 2012;26(9):1080-8.
80. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. Madrid; 2010 [citado 30 de septiembre de 2023] p. 35. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/Cribado_poblacional.pdf)
81. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. ORDEN SLT/275/2022, de 15 de diciembre, por la que se determinarán para el año 2022 los precios unitarios para la contraprestación de la atención hospitalaria y especializada. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* [Internet]. 15 de diciembre de 2022; Disponible en: <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/?documentId=945770>
82. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. Resolución SLT/4326/2023, de 20 de diciembre, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* [Internet]. 27 de diciembre de 2023; Disponible en: <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/?documentId=974777>
83. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Resolución de 12 de febrero de 2018, de la Secretaría General Técnica, por la que se acuerda someter a información pública el proyecto de orden por la que se modifica la Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de

los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del sistema sanitario público de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía [Internet]. 16 de febrero de 2018;(34). Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/datosabiertos/portal/dataset/precios-publicos-de-servicios-sanitarios-prestados-en-el-sspa>

84. Servicio Vasco de Salud. Acuerdo de 19 de diciembre de 2023, del Consejo de Administración del ente público Osakidetza, por el que se aprueban las tarifas por prestación de servicios sanitarios y docentes a terceros obligados al pago durante el ejercicio 2024. Bol Of País Vasco [Internet]. 11 de enero de 2024; Disponible en: <https://www.euskadi.eus/web01-bopv/es/bopv2/datos/2024/01/2400117a.shtml>
85. Consejería de Hacienda y Administración Pública, Junta de Extremadura. Resolución de 9 de febrero de 2024, de la Consejera, por la que se publican las tarifas actualizadas de las tasas y precios públicos de la Comunidad Autónoma de Extremadura en virtud de lo dispuesto en la Ley de Presupuestos Generales de la Comunidad Autónoma de Extremadura para 2024. D Of Extremad [Internet]. 20 de febrero de 2024; Disponible en: <https://doe.juntaex.es/otrosFormatos/html.php?xml=2024060577&anio=2024&doe=350o>
86. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. Orden1975/2023, de 29 de diciembre, de la Consejera de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Comunidad de Madrid. Bol Of Comunidad Madr [Internet]. 30 de diciembre de 2023; Disponible en: <https://www.bocm.es/boletin-completo/bocm-20231230/310/i.-comunidad-de-madrid/c%29-otras-disposiciones/consejer%C3%ADa-de-sanidad>
87. Comunitat Valenciana. Ley 20/2017 de tasas. Bol Of Estado [Internet]. 30 de diciembre de 2023; Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es-vc/l/2017/12/28/20/con>
88. Ministerio de Sanidad. Sistema de Información Sanitaria. Portal Estadístico [Internet]. 2022. Disponible en: <https://peestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S>
89. INE [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo. Disponible en: <https://www.ine.es/varipc/verVariaciones.do?idmesini=1&anyoini=1961&idmesfin=1&anyofin=1961&ntipo=3>

90. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de Cribado Poblacional. Protocolo de cribado neonatal de la fenilcetonuria [Internet]. Madrid; 2021. Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/>
91. Engelen M, Van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, et al. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 29 de septiembre de 2022;10.1212/WNL.000000000201374.
92. Puig I Gabau J, Segura Bonet M. El agravio comparativo económico de las personas con discapacidad de la ciudad de Barcelona. *Rev Esp Discapac*. junio de 2021;9(1):153-78.
93. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199-208.
94. Ministerio de Sanidad. Encuesta Nacional de Salud España 2011/12. Calidad de Vida Relacionada con la salud [Internet]. Madrid; 2014. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS\\_adultos\\_EQ\\_5D\\_5L.pdf](https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf)
95. Guirado-Fuentes C, Rodríguez-Díaz B, Linertová R, Valcárcel-Nazco C. Computation of quality of life for general population: from age ranges to specific ages. Example with Spanish data [Internet]. ZENODO; 2024. Disponible en: <https://zenodo.org/records/11196614>
96. Baker CV, Keller AC, Lutz R, Eveans K, Baumert K, Diperna JC, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Nebraska: Initial Experiences and Challenges. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2022;8(2). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016767962&from=export>
97. Burton BK, Hickey R, Hitchins L, Shively V, Ehrhardt J, Ashbaugh L, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: The Initial Illinois Experience. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2022;8(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015516377&from=export>

98. Tang C, Tang F, Cai Y, Tan M, Liu S, Xie T, et al. A pilot study of newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection of C26:0-lysophosphatidylcholine in dried blood spots: Results from 43,653 newborns in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta*. enero de 2024;552:117653.
99. Hall PL, Li H, Hagar AF, Jerris SC, Wittenauer A, Wilcox W. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Georgia: Experiences from a Pilot Study Screening of 51,081 Newborns. *Int J Neonatal Screen*. 23 de octubre de 2020;6(4):81.
100. Lee S, Clinard K, Young SP, Rehder CW, Fan Z, Calikoglu AS, et al. Evaluation of X-Linked Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in North Carolina. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1920356.
101. Matteson J, Sciortino S, Feuchtbaum L, Bishop T, Olney RS, Tang H. Adrenoleukodystrophy newborn screening in California since 2016: Programmatic outcomes and follow-up. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2021;7(2). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007506211&from=export>
102. Priestley JRC, Adang LA, Williams SD, Lichter-Konecki U, Menello C, Engelhardt NM, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Review of Data and Outcomes in Pennsylvania. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2022;8(2). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016347123&from=export>
103. Wiens K, Berry SA, Choi H, Gaviglio A, Gupta A, Hietala A, et al. A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1205-13.
104. Ciapponi A. QUADAS-2 : instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2 : an instrument for the evaluation of the quality of diagnostic precision studies. *Evidencia*. 2015;22-6.
105. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 12 de julio de 2006;6(1):31.

106. Boychuk NA, Mulrooney NS, Kelly NR, Goldenberg AJ, Silver EJ, Wasserstein MP. Parental Depression and Anxiety Associated with Newborn Bloodspot Screening for Rare and Variable-Onset Disorders. *Int J Neonatal Screen*. 10 de noviembre de 2022;8(4):59.
107. COMMITTEE ON BIOETHICS, COMMITTEE ON GENETICS, AND, THE AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND, GENOMICS SOCIAL, ETHICAL, AND LEGAL ISSUES COMMITTEE, et al. Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. *Pediatrics*. 1 de marzo de 2013;131(3):620-2.
108. Kuratsubo I, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N. Parents of childhood X-linked adrenoleukodystrophy: High risk for depression and neurosis. *Brain Dev*. agosto de 2008;30(7):477-82.
109. Lee TY, Li CC, Liaw JJ. The lived experience of Taiwanese mothers of a child diagnosed with adrenoleukodystrophy. *J Health Psychol*. febrero de 2014;19(2):195-206.
110. O'Connor K, Jukes T, Goobie S, DiRaimo J, Moran G, Potter BK, et al. Psychosocial impact on mothers receiving expanded newborn screening results. *Eur J Hum Genet*. abril de 2018;26(4):477-84.
111. Waisbren SE. Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress. *JAMA*. 19 de noviembre de 2003;290(19):2564.
112. García Pérez L, Cantero Muñoz P, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, de Pascual y Medina A, Labrador Cañadas M, et al. Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. (informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
113. Schwan K, Youngblom J, Weisiger K, Kianmahd J, Waggoner R, Fanos J. Family Perspectives on Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in California. *Int J Neonatal Screen*. 13 de noviembre de 2019;5(4):42.
114. Yska HAF, Henneman L, Barendsen RW, Engelen M, Kemp S. Attitudes of Patients with Adrenoleukodystrophy towards Sex-Specific Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2 de septiembre de 2023;9(3):51.

115. Sevin C, Hatteb S, Clément A, Bignami F, Chillotti L, Bugnard F, et al. Childhood cerebral adrenoleukodystrophy (CCALD) in France: epidemiology, natural history, and burden of disease - A population-based study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023;18(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2024858063&from=export>
116. Bonkowsky JL, MD P, Nelson C, Kingston JL, Filloux FM, Mundorff MB, et al. The burden of inherited leukodystrophies in children (e-Pub ahead of print) (CME). *Neurology*. 2010;75(8):718-25.
117. Bonkowsky JL, Wilkes J. Time to Transplant in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol*. abril de 2022;37(5):397-400.
118. NICE health technology evaluations: the manual [Internet]. 2022 ene [citado 31 de diciembre de 2024]. (NICE process and methods). Report No.: PMG36. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/economic-evaluation-2#discounting>
119. Beckmann NB, Miller WP, Dietrich MS, Orchard PJ. Quality of life among boys with adrenoleukodystrophy following hematopoietic stem cell transplant. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. octubre de 2018;24(7):986-98.
120. Pierpont EI, Eisengart JB, Shanley R, Nascene D, Raymond GV, Shapiro EG, et al. Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol*. 1 de junio de 2017;74(6):710-7.
121. Choi J, Kane T, Propst L, Spencer S, Kostialik J, Arjunan A. Not just carriers: experiences of X-linked female heterozygotes. *J Assist Reprod Genet*. octubre de 2021;38(10):2757-67.
122. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. Resolución SLT/3911/2022, de 14 de diciembre, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* [Internet]. 20 de diciembre de 2022; Disponible en: <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/index.html?documentId=945742>

# Anexos

## ANEXO I. Estrategias de búsqueda

MEDLINE (OVID) fecha estrategia: 04/09/2023

1	x linked adrenoleukodystrop*.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	2432
2	(bronze and schilder and disease).mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	0
3	schilder disease.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	56
4	schilder addison complex.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	0
5	adrenal cortex insufficiency.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	153
6	melanodermic leukodystrop*.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	1
7	siemerling creutzfeldt disease.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	6
8	X-ALD.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	1142
9	X ALD.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	1142
10	addison disease cerebral sclerosis.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	0
11	x linked adrenoleukodystrop*.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	2432
12	neonatal screening.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	20113
13	newborn screening.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	21720
14	screening.mp. [mp=tx, bt, ti, ab, ct, ot, hw, cw, nm, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx]	2084532
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	2799
16	12 or 13 or 14	2084532
17	15 and 16	633
18	limit 17 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,Global Health; records were retained]	593

EMBASE fecha estrategia: 04/09/2023

#16	#14 AND #15	237
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	10,17
#14	neonatal AND screening OR (newborn AND screening)	65,551
#13	adrenomyeloneuropathy	683
#12	schilder AND addison AND complex	2
#11	'x linked adrenoleukodystrophy'	1,56
#10	addison AND disease AND cerebral AND sclerosis	34
#9	'x ald'	770
#8	x AND ald	3,542
#7	siemerling AND creutzfeldt AND disease	2
#6	melanodermic AND leukodystrophy	1
#5	'adrenal cortex insufficiency'	4,43
#4	'schilder addison' AND complex	0
#3	'schilder disease'	1,254
#2	bronze AND schilder AND disease	0
#1	'x linked' AND adrenoleukodystrop*	1,898

Otras bases de datos fecha estrategia: 04/09/2023

HTA database	adrenoleukodystrophy	1
Cochrane		
ID	Búsqueda	Resultados
#1	(adrenoleukodystrophy):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	46
#2	X ALD	41
#3	(neonatal OR newborn) screening	2753
#4	#1 OR #2	78
#5	#4 AND #3	0
CLINICALTRIALS	(Newborn OR neonatal screening) AND (adrenoleukodystrophy OR X Linked Adrenoleukodystrophy OR X ALD OR adrenoleukodystrophy ald)	5

## ANEXO II. Motivos de exclusión

N	REFERENCIA	MOTIVO EXCLUSIÓN
1	Albersen M, van der Beek SL, Dijkstra IME, et al. Sex-specific newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2023; 46(1): 116-128. doi:10.1002/jimd.12571	Población no incluida
2	Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Blik J, et al. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. <i>Front Cell Dev Biol.</i> 2020 Jun 17;8:499.	Tipo estudio no incluido
3	Bennett M, Rinaldo P, Wilcken B, Pass K, Watson M, Wanders R. Newborn Screening for Metabolic Disorders: How Are We Doing, and Where Are We Going? <i>Clin Chem.</i> 2012;58(2):324-31.	Tipo estudio no incluido
4	Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Biochimie.</i> 2014 Mar;98(100):135-42. doi: 10.1016/j.biochi.2013.11.023. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316281; PMCID: PMC3988840.	Tipo estudio no incluido
5	Berger J, Pujol A, Md P, Aubourg P, Md P, Forss-Petter S. Current and Future Pharmacological Treatment Strategies in X-Linked Adrenoleukodystrophy. <i>Brain Pathol.</i> 2010;20(4):845-56.	Tipo estudio no incluido
6	Biffi A, Aubourg P, Cartier N. Gene therapy for leukodystrophies. <i>Hum Mol Genet.</i> 2011;20(R1):R42-R53.	Tipo estudio no incluido
7	Boelens J, van Hasselt P. Neurodevelopmental Outcome after Hematopoietic Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism: Current Considerations and Future Perspectives. <i>Neuropediatrics.</i> 2016;47(5):285-92.	Tipo estudio no incluido
8	Boelens J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2006;29(2-3):413-20.	Tipo estudio no incluido
9	Boenzi S, Rizzo C, Abeni D, Caviglia S, Picca S, Bartuli A, et al. Inborn errors of metabolism: an update on epidemiology and on neonatal-onset hyperammonemia. <i>Acta Paediatr.</i> 2004;93:18-21.	Población no incluida
10	Bonkowsky J, Md P, Wilkes J, Shyr D. Scope and Burden of Non-Standard of Care Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukodystrophy Patients. <i>J Child Neurol.</i> 2018;33(14):882-7.	Población no incluida
11	Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in X-Linked Adrenoleukodystrophy. <i>Brain Pathol.</i> 2010;20(4):857-62.	Tipo estudio no incluido
12	Chiesa R, Bernardo M. Haematopoietic stem cell gene therapy in inborn errors of metabolism. <i>Br J Haematol.</i> 2022;198(2):227-43.	Tipo estudio no incluido
13	Chiesa R, Wynn R, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. <i>Curr Opin Hematol.</i> 2016;23(6):530-5.	Tipo estudio no incluido
14	Corre C, Bamberg M, Nagy A, Bennett C, Andonian H, Kelly D, et al. Cerebral Visual Impairment in Cerebral Adrenoleukodystrophy: Prevalence, Presentation, and Neuroimaging Correlates. <i>Neurology.</i> 2022;98(18 SUPPL).	Tipo estudio no incluido

N	REFERENCIA	MOTIVO EXCLUSIÓN
15	Dangouloff T, Boemer F, Servais L. Newborn screening of neuromuscular diseases. <i>Neuromuscular Disorders</i> . 2021;31(10):1070-80.	Estudios duplicados
16	De Biase I, Tortorelli S, Kratz L, J Steinberg S, Cusmano-Ozog K, Braverman N. Laboratory diagnosis of disorders of peroxisomal biogenesis and function: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). <i>Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics</i> . 2020;22(4):686-97.	Tipo estudio no incluido
17	Dubey P, Md MPH, Raymond G, Moser ANN, Kharkar S, Bezman L, et al. ADRENAL INSUFFICIENCY IN ASYMPTOMATIC ADRENOLEUKODYSTROPHY PATIENTS IDENTIFIED BY VERY LONG-CHAIN FATTY ACID SCREENING. <i>J Pediatr</i> . 2005;146(4):528-32.	Población no incluida
18	Eichler F, Duncan C, Musolino P, Orchard P, De Oliveira S, Thrasher A, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. <i>N Engl J Med</i> . 2017;377(17):1630-8.	No comparador
19	Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. <i>The New England journal of medicine</i> . 2017;377(17):1630-8.	Duplicado
20	Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schür R, de Bie RM, Verhamme C, Dijkgraaf MG, Aubourg PA, Wanders RJ, van Geel BM, de Visser M, Poll-The BT, Kemp S. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. <i>Brain</i> . 2014 Mar;137(Pt 3):693-706. doi: 10.1093/brain/awt361. Epub 2014 Jan 29.	No cribado neonatal
21	Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. <i>Curr Neurol Neurosci Rep</i> . 2014 Oct;14(10):486. doi: 10.1007/s11910-014-0486-0. PMID: 25115486.	Tipo estudio no incluido
22	Fatouh M. IS LORENZO'S OIL EFFECTIVE FOR THE TREATMENT OF CHILDREN WITH X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY? A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2022;107:A199-A200.	Tipo estudio no incluido
23	Grineski S, Morales D, Collins T, Wilkes J, Bonkowsky J, Md P. Geographic and Specialty Access Disparities in US Pediatric Leukodystrophy Diagnosis. <i>J Pediatr</i> . 2020;220:193-9.	Variables de resultado no incluidas
24	Grosse S, Thompson J, Ding YAO, Glass M. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. <i>Milbank Q</i> . 2016;94(2):366-91.	Población no incluida
25	Gulati S, Jain P, Chakrabarty B, Kumar A, Gupta N, Kabra M. The spectrum of leukodystrophies in children: Experience at a tertiary care centre from North India. 2016;19(3):332-8.	Población no incluida
26	Gupta AO, Raymond G, Pierpont EI, Kemp S, Mclvor RS, Rayannavar A, Miller B, Lund TC, Orchard PJ. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2022 Sep;22(9):1151-1162. doi: 10.1080/14712598.2022.2124857.	Tipo estudio no incluido

N	REFERENCIA	MOTIVO EXCLUSIÓN
27	Hickey R, Burton B, Whitehead J, Rubin J. eP143: Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Identification of isodisomy of X in an affected female infant. <i>Genetics in Medicine</i> . 2022;24(3):S88-S9.	Tipo estudio no incluido
28	Horn M, Erichsen M, Wolff A, Mansson J-E, Husebye E, Tallaksen C, et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2013;79(3):316-20.	Población no incluida
29	Horn M, Retterstol L, Abdelnoor M, Skjeldal O, Tallaksen C. Age-dependent penetrance among females with X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Brain</i> . 2015;138(2):e325.	Tipo estudio no incluido
30	Huffnagel IC, van de Beek M-C, Showers AL, Orsini JJ, Klouwer FCC, Dijkstra IME, et al. Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. <i>Molecular genetics and metabolism</i> . 2017;122(4):209-15.	No efectividad diagnóstica
31	Jaspers YRJ, Ferdinandusse S, Dijkstra IME, Barendsen RW, van Lenthe H, Kulik W, Engelen M, Goorden SMI, Vaz FM, Kemp S. Comparison of the Diagnostic Performance of C26:0-Lysophosphatidylcholine and Very Long-Chain Fatty Acids Analysis for Peroxisomal Disorders. <i>Front Cell Dev Biol</i> . 2020 Jul 29;8:690.	No efectividad diagnóstica
32	Jia M-R, Wu W-Z, Li C-M, Cai X-H, Zhang LIN, Yan F, et al. Clinical characteristics and phenotype distribution in 10 Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. 2019;18(3):1945-52.	Variables de resultado no incluidas
33	Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, Kwon JM, Lam WK, Ojodu J, Prosser LA, Tanksley S. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. <i>Genet Med</i> . 2017 Jan;19(1):121-126.	Tipo estudio no incluido
34	Köhler W, Engelen M, Eichler F, Lachmann R, Fatemi A, Sampson J, Salsano E, Gamez J, Molnar MJ, Pascual S, Rovira M, Vilà A, Pina G, Martín-Ugarte I, Mantilla A, Pizcueta P, Rodríguez-Pascau L, Traver E, Vilalta A, Pascual M, Martinell M, Meya U, Mochel F; ADVANCE Study Group. Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2-3 trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2023 Feb;22(2):127-136. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00495-1.	Población no incluida
35	Kuhl J-S, Suarez F, Gillett G, Hemmati P, Snowden J, Stadler M, et al. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Brain</i> . 2017;140(4):953-66.	Población no incluida
36	Lauer A, Speroni SL, Choi M, Da X, Duncan C, McCarthy S, Krishnan V, Lusk CA, Rohde D, Hansen MB, Kalpathy-Cramer J, Loes DJ, Caruso PA, Williams DA, Mouridsen K, Emblem KE, Eichler FS, Musolino PL. Hematopoietic stem-cell gene therapy is associated with restored white matter microvascular function in cerebral adrenoleukodystrophy. <i>Nat Commun</i> . 2023 Apr 5;14(1):1900. doi: 10.1038/s41467-023	

N	REFERENCIA	MOTIVO EXCLUSIÓN
37	Lee S, Clinard K, Young SP, Rehder CW, Fan Z, Calikoglu AS, et al. Evaluation of X-Linked Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in North Carolina. JAMA Network Open. 2020;3(1).	Duplicado
38	Maccotta L, Sherr E. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(3):130-1.	Tipo estudio no incluido
39	Mahmood A, Dubey P, Moser H, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: Therapeutic approaches to distinct phenotypes. Pediatr transplant, Suppl. 2005;9:55-62.	Tipo estudio no incluido
40	Mallack E, Turk B, Yan H, Price C, Demetres M, Moser A, et al. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):728-39.	No cribado
41	Mallack E, Van Haren K, Torrey A, van de Stadt S, Engelen M, Md P, et al. Presymptomatic Lesion in Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy: Timing and Treatment. Neurology. 2022;99(5):e512-e20.	Variables de resultado no incluidas
42	Martinez-Morillo E, Prieto Garcia B, Alvarez Menendez F. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. Clin Chem. 2016;62(5):689-98.	Tipo estudio no incluido
43	Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, Shaw P, Teague L, et al. Outcomes of haematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: A report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. PEDIATR TRANSPLANT. 2013;17(6):582-8.	No comparador
44	Moser A, Fatemi A. Newborn Screening and Emerging Therapies for X-Linked Adrenoleukodystrophy. JAMA neurol. 2018;75(10):1175-6.	No resultados primarios
45	Moser H, Moser A, Hollandsworth K, Brereton N, Raymond G. "Lorenzo's Oil" Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy. J Mol Neurosci. 2007;33(1):105-13.	Tipo estudio no incluido
46	Moser, A.B., Kreiter, N., Bezman, L., Lu, S.-E., Raymond, G.V., Naidu, S. and Moser, H.W. (1999), Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. Ann Neurol., 45: 100-110.	No efectividad diagnostica
47	Muller vom Hagen J, Md, Synofzik M, Md, Schicks J, Md, et al. Leukodystrophies in idiopathic adult-onset ataxia: Frequency and phenotype in 105 patients. Mov disord. 2013;28(14):2033-5.	Tipo estudio no incluido
48	NCT02952482. Newborn Screening for Adrenoleukodystrophy.	Sin resultados publicados
49	Peake R, Marsden D, Bodamer O, Gelb M, Millington D, Wijburg F. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Quo Vadis? Clin Chem. 2016;62(11):1430-8.	Tipo estudio no incluido
50	Prasad V, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. Br J Haematol. 2010;148(3):356-72.	Tipo estudio no incluido

N	REFERENCIA	MOTIVO EXCLUSIÓN
51	Prasad V, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2008;41(2):99-108.	Población no incluida
52	Prinzi, J.; Pasquali, M.; Hobert, J.A.; Palmquist, R.; Wong, K.N.; Francis, S.; De Biase, I. Diagnosing X-Linked Adrenoleukodystrophy after Implementation of Newborn Screening: A Reference Laboratory Perspective. <i>Int. J. Neonatal Screen.</i> 2023, 9, 64. <a href="https://doi.org/10.3390/ijns9040064">https://doi.org/10.3390/ijns9040064</a>	No cribado neonatal
53	Ramirez-Alcantara, J. et al. Early Detection of Adrenal Insufficiency: The Impact of Newborn Screening for Adrenoleukodystrophy, <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> , Volume 108, Issue 11, November 2023, Pages e1306–e1315, <a href="https://doi.org/10.1210/clinem/dgad286">https://doi.org/10.1210/clinem/dgad286</a>	No efectividad DX
54	Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2019 Mar;25(3):538-548. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.036. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292747.	Duplicado
55	Semmler A, Kohler W, Jung H, Weller M, Linnebank M. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Expert rev neurotherapeutics.</i> 2008;8(9):1367-79.	Tipo estudio no incluido
56	Turgeon CT, Moser AB, Mørkrid L, Magera MJ, Gavrilov DK, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Matern D, Tortorelli S. Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Mol Genet Metab.</i> 2015 Jan;114(1):46-50. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.013.	No efectividad diagnóstica
57	Zhao M, Dahlen A, Ramirez N, Moseley M, Van Haren K, Zaharchuk G. Effect of vitamin D supplementation on cerebral blood flow in male patients with adrenoleukodystrophy. <i>J Neurosci Res.</i> 2023;101(7):1086-97.	No comparador
58	Turk B, Theda C, Fatemi A, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. <i>Int J Dev Neurosci.</i> 2020;80(1):52-72.	Tipo estudio no incluido
59	Hubbard WC, Moser AB, Tortorelli S, Liu A, Jones D, Moser H. Combined liquid chromatography-tandem mass spectrometry as an analytical method for high throughput screening for X-linked adrenoleukodystrophy and other peroxisomal disorders: preliminary findings. <i>Mol Genet Metab.</i> 2006 Sep-Oct;89(1-2):185-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.05.001.	Sin comparador
60	Natarajan A, Christopher R, Palakuzhiyil SV, Chandra SR. Utility of measuring very long-chain fatty-acyl carnitines in dried blood spots for newborn screening of X-linked Adrenoleukodystrophy. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2021 Jan 30;26:100720. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100720.	Población no incluida
61	Natarajan A, Christopher R, Netravathi M, Bhat MD, Chandra SR. Flow injection ionization-tandem mass spectrometry-based estimation of a panel of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for screening of X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Clin Chim Acta.</i> 2019 Aug;495:167-173. doi: 10.1016/j.cca.2019.04.059.	Población no incluida

## ANEXO III. Extracción de datos estudios prueba de cribado MS/MS para X-ALD

Referencia	País	Tipo de estudio	Objetivo	Prueba índice	Prueba referencia	Resultados efectividad
Baker 2022	EEUU	Cohorte prospectiva	Mostrar la experiencia del cribado neonatal de ALD-X en Nebraska desde 2018-2021	MS/MS para detección C26:0-LPC 2 pruebas: 1ª FIA-MS/MS, 2ª HPLC-MS/MS	Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria Medida C26:0-LPC en plasma total para confirmación No confirmación de negativos	13 TP, 1 FP, 0 FN, 82906 TN
Burton 2022	EEUU	Cohorte prospectiva	Describir la experiencia en el cribado neonatal de ALD-X en recién nacidos en Illinois desde 2019	FIA- MS/MS	Medida C26:0-LPC en plasma total para confirmación Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria Secuenciación otros genes peroxisomales No confirmación de negativos	20 TP, 14 FP, 0 FN, 275966 TN
Chen 2022	Taiwan	Cohorte prospectiva	Mostrar la experiencia del cribado neonatal de ALD-X en Taiwan desde 2016	MS/MS para detección C26:0-LPC 2 pruebas: 1ª FIA-MS/MS, 2ª HPLC-MS/MS	Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria No confirmación de negativos	14 TP, 12 FP, 0 FN, 139160 TN
Chengfang Tang 2024	China	Cohorte prospectiva	Proponer método eficaz de cribado de ALD y evaluar el rendimiento del ensayo de cribado neonatal de X-ALD en Guangzhou	HPLC-MS/MS	Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria Medida C26:0-LPC en plasma total para confirmación No confirmación de negativos	21 TP, 11 FP, 0 FN, 43642 TN

Referencia	País	Tipo de estudio	Objetivo	Prueba índice	Prueba referencia	Resultados efectividad
Hall 2020	EEUU	Cohorte prospectiva	Evaluar el cribado neonatal para X-ALD en Georgia	MS/ MS para detección C26:0-LPC 2 pruebas: 1ª FIA-MS/ MS, 2ª HPLC-MS/ MS	Medida C26:0-LPC en plasma total para confirmación Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria Secuenciación otros genes peroxisomales No confirmación de negativos	4 TP, 7 FP, 0 FN, 51070 TN
Hubbard 2009	EEUU	caso-control	Demostrar la alta sensibilidad y precisión de la LC-MS/MS para la identificación de individuos con un trastorno peroxisomal	LC-MS/ MS como técnica más precisa de diagnóstico de X-ALD	Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria	16 TP, 0 FP, 0 FN, 1001 TN
Lee 2020	EEUU	Cohorte prospectiva	Evaluar el rendimiento de un ensayo de cribado neonatal de un solo nivel para X-ALD en Carolina del Norte	HPLC-MS/ MS	Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria No confirmación de negativos	8 TP, 4 FP, 0 FN, 52289 TN
Matteson 2021	EEUU	Cohorte prospectiva	Evaluar el cribado neonatal para X-ALD en California	MS/ MS para detección C26:0-LPC 2 pruebas: 1ª FIA-MS/ MS, 2ª HPLC-MS/ MS	Secuenciación <i>ABCD1</i> confirmatoria No confirmación de negativos	262 TP, 93 FP, 1 FN, 1854275 TN

Referencia	País	Tipo de estudio	Objetivo	Prueba índice	Prueba referencia	Resultados efectividad
Priestley 2022	EEUU	Prospectivo	Evaluar el cribado neonatal para X-ALD en Pensilvania	MS/MS para detección C26:0-LPC 3 pruebas: 1ª FIA-MS/MS, 2ª LC-MS/MS, 3ª LC-MS/MS	Secuenciación ABCD1 confirmatoria No confirmación de negativos	49 TP, 2 FP, 1 FN, 542502 TN
Wiens 2019	EEUU	Revisión retrospectiva y seguimiento a un año	Determinar la prevalencia al nacer y la presentación fenotípica de x-ALD entre recién nacidos y familiares posteriormente diagnosticados	MS/MS para detección C26:0-LPC 1º: LC-MS/MS 2º: en positivos y dudosos LC-MS/MS	Secuenciación ABCD1 confirmatoria En positivos: C26:0-LPC en suero para confirmación No confirmación de negativos	14 TP, 0 FP, 0 FN, 67818 TN

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem, FIA-MS/MS: Espectrometría de masas en tándem por análisis de inyección en flujo, HPLC-MS/MS: Espectrometría de masas en tándem por cromatografía líquida de alta resolución, LC-MS/MS: Espectrometría de masas en tándem por cromatografía líquida, C26:0-LPC: C26:0-lisofosfatidilcolina, TP: Total positivos, FP: Falsos positivos, FN: Falsos negativos, TN: Total negativos

## ANEXO IV. Calidad estudios prueba de cribado MS/MS para X-ALD

Referencia	QUADAS 1 Riesgo de sesgo: Selección pacientes	QUADAS 2 Riesgo de sesgo: Prueba índice	QUADAS 3 Riesgo de sesgo: Prueba referencia	QUADAS 4 Riesgo de sesgo: Flujo de pacientes	QUADAS 5 Aplicabilidad Selección pacientes	QUADAS 6 Aplicabilidad prueba índice	QUADAS 7 Aplicabilidad prueba referencia
Baker 2022	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Burton 2022	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Chen 2022	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Chengfang Tang 2024	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Hall 2020	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Hubbard 2009	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Lee 2020	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Matteson 2021	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Priestley 2022	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Incierta	Alto
Wiens 2019	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto

## ANEXO V. Estimación costes unitarios

**Tabla 33: Estimación del coste unitario de los recursos clínicos**

PARÁMETRO	CCAA	Coste unitario	Fecha dato	Coste final (2024)
<b>Análisis mutación ABCD1 caso índice (DNA sangre)</b>				
	Cataluña	675,00 €	2024	675,00 €
<b>Análisis mutación ABCD1 caso familiar (DNA sangre)</b>				
	Cataluña	165,00 €	2023*	170,62 €
<b>Análisis mutación enf. peroxisomales (PEX y otros) caso Índice (DNA sangre)</b>				
	Cataluña	975,00 €	2024	975,00 €
	Madrid	407,00 €	2024	407,00 €
	Valenciana	535,00 €	2024	535,00 €
Min				407,00 €
Max				975,00 €
Media				639,00 €
<b>Análisis ácidos grasos de cadena larga (C16-C26)</b>				
	Cataluña	129,33 €	2024	129,33 €
<b>Pruebas audición</b>				
	Cataluña	70,00 €	2024	70,00 €
	Andalucía	53,92 €	2018*	64,27 €
	País Vasco	68,00 €	2024	68,00 €
	Extremadura	67,38 €	2024	67,38 €
	Valenciana	48,25 €	2024	48,25 €
Min				48,25 €
Max				70,00 €
Media				63,58 €
<b>Electromiograma (Prueba conducción nerviosa)</b>				
	Cataluña	159,00 €	2024	159,00 €
	Andalucía	108,06 €	2018*	128,81 €
	País Vasco	181,00 €	2024	181,00 €
	Extremadura	241,92 €	2024	241,92 €
	Valenciana	127,21 €	2024	127,21 €
Min				127,21 €
Max				241,92 €
Media				167,59 €

PARÁMETRO	CCAA	Coste unitario	Fecha dato	Coste final (2024)
<b>Resonancia magnética cerebral con contraste</b>				
	Cataluña	211,00 €	2024	211,00 €
	Andalucía	239,98 €	2018*	286,06 €
	País Vasco	481,00 €	2024	481,00 €
	Extremadura	375,76 €	2024	375,76 €
	Madrid	199,00 €	2024	199,00 €
	Valenciana	294,70 €	2024	294,70 €
Min				199,00 €
Max				481,00 €
Media				307,92 €
<b>Resonancia magnética cerebral sin contraste</b>				
	Cataluña	211,00 €	2024	211,00 €
	Andalucía	119,99 €	2018*	143,03 €
	País Vasco	151,00 €	2024	151,00 €
	Extremadura	187,88 €	2024	187,88 €
	Madrid	130,00 €	2024	130,00 €
	Valenciana	185,18 €	2024	185,18 €
Min				130,00 €
Max				211,00 €
Media				168,02 €
<b>Análisis ACTH</b>				
	Cataluña	11,64 €	2024	11,64 €
	Andalucía	11,65 €	2018*	13,89 €
	País Vasco	35,00 €	2024	35,00 €
	Extremadura	17,50 €	2024	17,50 €
	Valenciana	18,74 €	2024	18,74 €
Min				11,64 €
Max				35,00 €
Media				19,35 €

PARÁMETRO	CCAA	Coste unitario	Fecha dato	Coste final (2024)
<b>Análisis Cortisol</b>				
	Cataluña	7,06 €	2024	7,06 €
	Andalucía	9,32 €	2018*	11,11 €
	País Vasco	16,00 €	2024	16,00 €
	Extremadura	9,47 €	2024	9,47 €
	Valenciana	9,53 €	2024	9,53 €
Min				7,06 €
Max				16,00 €
Media				10,63 €
<b>Coste ponderado trasplante de médula ósea (allogénico y autólogo) (GRD07 y GRD08)</b>				
	Ministerio de Sanidad	39.427,95 €	2022+	43.173,61 €
<b>Coste ponderado ingreso por X-ALD grave (mayor y extrema) (GRD 043)</b>				
	Ministerio de Sanidad	10.400,51 €	2022+	11.388,56 €
<b>Gastrotomía percutánea</b>				
	País Vasco	1.505,00 €	2024	1.505,00 €
	Extremadura	1.992,71 €	2024	1.992,71 €
	Valenciana	2.137,46 €	2024	2.137,46 €
Min				1.505,00 €
Max				2.137,46 €
Media				1.878,39 €
<b>Atención médica no urgente en centro de salud</b>				
	Cataluña	55,00 €	2024	55,00 €
	Andalucía	17,84 €	2018*	21,27 €
	País Vasco	65,00 €	2024	65,00 €
	Extremadura	65,10 €	2024	65,10 €
	Madrid	50,00 €	2024	50,00 €
	Valenciana	50,00 €	2024	50,00 €
Min				21,27 €
Max				65,10 €
Media				51,06 €

PARÁMETRO	CCAA	Coste unitario	Fecha dato	Coste final (2024)
<b>Atención enfermera no urgente en centro de salud</b>				
	Cataluña	40,00 €	2024	40,00 €
	Andalucía	20,88 €	2018*	24,89 €
	País Vasco	28,00 €	2024	28,00 €
	Extremadura	18,98 €	2024	18,98 €
	Madrid	21,00 €	2024	21,00 €
	Valenciana	50,00 €	2024	50,00 €
Min				18,98 €
Max				50,00 €
Media				30,48 €
<b>Atención enfermera no urgente a domicilio</b>				
	Cataluña	55,00 €	2024	55,00 €
	Andalucía	29,15 €	2018*	34,75 €
	País Vasco	52,00 €	2024	52,00 €
	Extremadura	36,44 €	2024	36,44 €
	Madrid	56,00 €	2024	56,00 €
	Valenciana	41,17 €	2024	41,17 €
Min				34,75 €
Max				56,00 €
Media				45,89 €
<b>Consulta telefónica de paciente</b>				
	Cataluña	55,00 €	2024	55,00 €
	País Vasco	32,00 €	2024	32,00 €
	Madrid	38,00 €	2024	38,00 €
	Valenciana	21,88 €	2024	21,88 €
Min				21,88 €
Max				55,00 €
Media				36,72 €

PARÁMETRO	CCAA	Coste unitario	Fecha dato	Coste final (2024)
<b>Tratamiento logopedia presencial</b>				
	Cataluña	107,00 €	2024	107,00 €
	Andalucía	8,85 €	2018*	10,55 €
	País Vasco	45,00 €	2024	45,00 €
	Extremadura	81,29 €	2024	81,29 €
	Madrid	17,00 €	2024	17,00 €
	Valenciana	25,41 €	2024	25,41 €
Min				10,55 €
Max				107,00 €
Media				47,71 €
<b>Tratamiento fisioterapia</b>				
	Cataluña	134,00 €	2024	134,00 €
	Andalucía	81,15 €	2018*	96,73 €
	País Vasco	45,00 €	2024	45,00 €
	Extremadura	17,60 €	2024	17,60 €
	Madrid	17,00 €	2024	17,00 €
	Valenciana	20,79 €	2024	20,79 €
Min				17,00 €
Max				134,00 €
Media				55,19 €
<b>Terapia ocupacional</b>				
	Andalucía	8,85 €	2018*	10,55 €
	País Vasco	31,00 €	2024	31,00 €
	Madrid	17,00 €	2024	17,00 €
	Valenciana	22,75 €	2024	22,75 €
Min				10,55 €
Max				31,00 €
Media				20,33 €
<b>Primera consulta asesoramiento genético</b>				
	Valenciana	155,00 €	2024	155,00 €

PARÁMETRO	CCAA	Coste unitario	Fecha dato	Coste final (2024)
<b>Consultas sucesivas asesoramiento genético</b>				
	Valenciana	76,00 €	2024	76,00€
<b>Primera consulta externa o atención hospitalaria</b>				
	Cataluña	194,00 €	2024	194,00 €
	Andalucía	114,12 €	2018*	136,03 €
	País Vasco	238,00 €	2024	238,00 €
	Extremadura	240,60 €	2024	240,60 €
	Madrid	132,00 €	2024	132,00 €
	Valenciana	66,26 €	2024	66,26 €
Min				66,26 €
Max				240,60 €
Media				167,82 €
<b>Consultas externas o atención hospitalaria sucesivas</b>				
	Cataluña	91,00 €	2024	91,00 €
	Andalucía	54,58 €	2018*	65,06 €
	País Vasco	119,00 €	2024	119,00 €
	Extremadura	144,37 €	2024	144,37 €
	Madrid	79,00 €	2024	79,00 €
	Valenciana	40,78 €	2024	40,78 €
Min				40,78 €
Max				144,37 €
Media				89,87 €

Los precios han sido actualizados según el INE de enero del año correspondiente a enero de 2024 (89). \*Enero de 2018 hasta Enero de 2024 = 19,2%; †Enero de 2022 hasta Enero de 2024 = 9,5%; ‡Enero de 2023 hasta Enero de 2024 = 3,4%. Fuentes: (82-87,122)

## ANEXO VI. Costes en función del fenotipo de X-ALD y rama del modelo

**Tabla 34: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado con clínica grave tras el trasplante**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización X-ALDCI	4.132,72 €	2.509,61 €	6.319,30 €	1	6.319,30 €	2.509,61 €	4.132,72 €
Trasplante	43.481,53 €	32.579,21 €	54.448,01 €	1	54.448,01 €	32.579,21 €	43.481,53 €
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65 €	23.596,88 €	12	283.162,56 €	135.991,80 €	201.571,92 €
Gastrostomía	11.032,39 €	8.370,50 €	13.579,96 €	1	13.579,96 €	8.370,50 €	11.032,39 €
Social directo nivel 3 <65	47.363,11 €	35.522,33 €	59.203,89 €	12	710.446,68 €	426.267,96 €	568.357,32 €
Social indirecto nivel 3 <65	65.810,44 €	49.357,83 €	82.263,05 €	12	987.156,60 €	592.293,96 €	789.725,28 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>2.057.781,85 €</b>	<b>1.199.614,28 €</b>	<b>1.620.436,15 €</b>

X-ALDCI: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral infantil, X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 35: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado con clínica leve tras el trasplante**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización X-ALDCI	4.132,72 €	2.509,61 €	6.319,30 €	1	6.319,30 €	2.509,61 €	4.132,72 €
Trasplante	43.481,53 €	32.579,21 €	54.448,01 €	1	54.448,01 €	32.579,21 €	43.481,53 €
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18 €	5.138,36 €	15	77.075,40 €	21.047,70 €	43.790,55 €
Clinicos X-ALDC leve tras 15 años	2.189,53 €	1.052,39 €	3.853,77 €	58,36	224.906,02 €	61.417,19 €	127.780,82 €
Social directo nivel 2 <65	33.435,27 €	25.076,45 €	41.794,09 €	57	2.382.263,13 €	1.429.357,65 €	1.905.810,39 €
Social directo nivel 2 >65	31.914,55 €	23.935,91 €	39.893,19 €	16,36	662.652,59 €	391.591,49 €	522.122,04 €
Social indirecto nivel 2 <65	26.633,87 €	19.975,40 €	33.292,34 €	57	1.897.663,38 €	1.138.597,80 €	1.518.130,59 €
Social indirecto nivel 2 >65	15.517,72 €	11.638,29 €	19.397,15 €	16,36	317.337,37 €	190.402,42 €	253.869,90 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>5.615.333,94 €</b>	<b>3.269.104,31 €</b>	<b>4.421.253,53 €</b>

X-ALDCI: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral infantil, X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 36: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado asintomático tras el trasplante**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización X-ALDCI	4.132,72 €	2.509,61 €	6.319,30 €	1	6.319,30 €	2.509,61 €	4.132,72 €
Trasplante	43.481,53 €	32.579,2 €	54.448,01 €	1	54.448,01 €	32.579,21 €	43.481,53 €
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH inicial	898,70 €	407,80 €	1.443,70 €	1	1.443,70 €	407,80 €	898,70 €
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH posterior	89,87 €	40,78 €	144,37 €	15	2.165,55 €	611,70 €	1.348,05 €
Clinicos X-ALD asintomático tras TCH posterior tras 15 años	67,40 €	30,59 €	108,28 €	53,36	5.777,69 €	1.632,02 €	3.596,60 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>72.822,98 €</b>	<b>39.341,58 €</b>	<b>55.592,59 €</b>

X-ALDCI: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral infantil, X-ALD; Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 37: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de cribado que fallece tras el trasplante**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización X-ALDCI	4.132,72 €	2.509,61 €	6.319,30 €	1	6.319,30 €	2.509,61 €	4.132,72 €
Trasplante	43.481,53 €	32.579,21 €	54.448,01 €	1	54.448,01 €	32.579,21 €	43.481,53 €
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18 €	5.138,36 €	0,425	2.183,80 €	596,35 €	1.240,73 €
Social directo nivel 2 <65	33.435,27 €	25.076,45 €	41.794,09 €	0,425	17.762,49 €	10.657,49 €	14.209,99 €
Social indirecto nivel 2 <65	26.633,87 €	19.975,40 €	33.292,34 €	0,425	14.149,24 €	8.489,55 €	11.319,39 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>97.531,58 €</b>	<b>56.433,45 €</b>	<b>76.519,36 €</b>

X-ALDCI: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral infantil, X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 38: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCA en la rama de cribado**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Aesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización X-ALDCA / AA	17.608,57 €	10.788,37 €	26.996,38 €	1	26.996,38 €	10.788,37 €	17.608,57 €
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18 €	5.138,36 €	1,6	8.221,38 €	2.245,09 €	4.670,99 €
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65 €	23.596,88 €	5,9	139.221,59 €	66.862,64 €	99.106,19 €
Gastrotomía	11.032,39 €	8.370,50 €	13.579,96 €	1	13.579,96 €	8.370,50 €	11.032,39 €
Social directo nivel 2 <64	33.435,27 €	25.076,45 €	41.794,09 €	1,6	66.870,54 €	40.122,32 €	53.496,43 €
Social directo nivel 3 <64	47.363,11 €	35.522,33 €	59.203,89 €	5,9	349.302,95 €	209.581,75 €	279.442,35 €
Social indirecto nivel 2 <64	26.633,87 €	19.975,40 €	33.292,34 €	1,6	53.267,74 €	31.960,64 €	42.614,19 €
Social indirecto nivel 3 <64	65.810,44 €	49.357,83 €	82.263,05 €	5,9	485.352,00 €	291.211,20 €	388.281,60 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>1.145.481,28 €</b>	<b>662.743,74 €</b>	<b>898.387,70 €</b>

X-ALDCA: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral con debut en la edad adulta, AA: Asintomático/Addison, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 39: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica grave en la rama de cribado**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización varones AMN	17.025,13 €	10.429,91 €	26.100,73 €	1	26.100,73 €	10.429,91 €	17.025,13 €
Clinicos varones AMN	945,83 €	507,03 €	1.617,40 €	15	24.261,00 €	7.605,45 €	14.187,45 €
Clinicos varones AMN tras 15	709,37 €	380,27 €	1.213,05 €	30,06	36.464,28 €	11.430,99 €	21.323,74 €
Social directo nivel 1 <64	19.716,80 €	14.787,60 €	24.646,00 €	28,7	707.340,20 €	424.404,12 €	565.872,16 €
Social directo nivel 1 >65	19.003,89 €	14.252,92 €	23.754,86 €	16,36	388.629,51 €	233.177,77 €	310.903,64 €
Social indirecto nivel 1 <64	20.898,45 €	15.673,84 €	26.123,06 €	28,7	749.731,82 €	449.839,21 €	599.785,52 €
Social indirecto nivel 1 >65	7.722,68 €	5.792,01 €	9.653,35 €	16,36	157.928,81 €	94.757,28 €	126.343,04 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>2.093.125,09 €</b>	<b>1.233.245,98 €</b>	<b>1.657.575,67 €</b>

AMN: Adrenomieloneuropatía, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 40: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica leve en la rama de cribado**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización varones AMN	17.025,13 €	10.429,91 €	26.100,73 €	1	26.100,73 €	10.429,91 €	17.025,13 €
Clinicos varones AMN	945,83 €	507,03 €	1.617,40 €	15	24.261,00 €	7.605,45 €	14.187,45 €
Clinicos varones AMN tras 15 años	709,37 €	380,27 €	1.213,05 €	30,06	36.464,28 €	11.430,99 €	21.323,74 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>89.494,75 €</b>	<b>31.067,60 €</b>	<b>54.671,31 €</b>

AMN: Adrenomieloneuropatía, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 41: Costes en los que incurre un paciente varón con X-ALD asintomático en la rama de cribado**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización X-ALDCA / AA	17.608,57 €	10.788,37 €	26.996,38 €	1	26.996,38 €	10.788,37 €	17.608,57 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>29.665,12 €</b>	<b>12.389,61 €</b>	<b>19.743,56 €</b>

X-ALDCA: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral con debut en la edad adulta, AA: Asintomático/Addison, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 42: Costes en los que incurre una mujer con AMN y clínica leve en la rama de cribado**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Monitorización mujeres AMN	898,70 €	407,80 €	1.443,70 €	1	1.443,70 €	407,80 €	898,70 €
Clinicos mujeres AMN	747,83 €	358,33 €	1.355,40 €	15	20.331,00 €	5.374,95 €	11.217,45 €
Clinicos mujeres AMN tras 15 años	560,87 €	268,75 €	1.016,55 €	30,74	31.248,75 €	8.261,30 €	17.241,22 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>55.692,18 €</b>	<b>15.645,29 €</b>	<b>31.492,36 €</b>

AMN: Adrenomieloneuropatía, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 43: Costes en los que incurre un paciente con enfermedad peroxisomal en la rama de cribado**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Clinicos otras enf. Peroxisomales	2.208,16 €	1.127,86 €	3.395,02 €	1	3.395,02 €	1.127,86 €	2.208,16 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>4.400,43 €</b>	<b>1.731,11 €</b>	<b>3.012,49 €</b>

Enf.: enfermedad, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 44: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de no cribado con historia familiar y con síntomas en el momento del diagnóstico**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Pre diagnóstico	564,05 €	234,66 €	775,57 €	1	775,57 €	234,66 €	564,05 €
Cribado	- €	- €	- €	1	- €	- €	- €
Confirmación positividad cribado	804,33 €	603,25 €	1.005,41 €	1	1.005,41 €	603,25 €	804,33 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18 €	5.138,36 €	1,6	8.221,38 €	2.245,09 €	4.670,99 €
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65 €	23.596,88 €	10,4	245.407,55 €	117.859,56 €	174.695,66 €
Gastrostomía	11.032,39 €	8.370,50 €	13.579,96 €	1	13.579,96 €	8.370,50 €	11.032,39 €
Social directo nivel 2 <65	33.435,27 €	25.076,45 €	41.794,09 €	1,6	66.870,54 €	40.122,32 €	53.496,43 €
Social indirecto nivel 2 <65	26.633,87 €	19.975,40 €	33.292,34 €	1,6	53.267,74 €	31.960,64 €	42.614,19 €
Social directo nivel 3 <65	47.363,11 €	35.522,33 €	59.203,89 €	10,4	615.720,46 €	369.432,23 €	492.576,34 €
Social indirecto nivel 3 <65	65.810,44 €	49.357,83 €	82.263,05 €	10,4	855.595,72 €	513.321,43 €	684.428,58 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>1.862.047,66 €</b>	<b>1.085.147,68 €</b>	<b>1.466.213,63 €</b>

X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 45: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCI en la rama de no cribado sin historia familiar**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prediagnóstico	564,05 €	234,66 €	775,57 €	1	775,57 €	234,66 €	564,05 €
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72 €	2.130,60 €	1	2.130,60 €	1.092,72 €	1.576,99 €
Diagnóstico extra varones X-ALDC	567,04 €	247,03 €	791,80 €	1	791,80 €	247,03 €	567,04 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18 €	5.138,36 €	1,6	8.221,38 €	2.245,09 €	4.670,99 €
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65 €	23.596,88 €	10,4	245.407,55 €	117.859,56 €	174.695,66 €
Gastrostomía	11.032,39 €	8.370,50 €	13.579,96 €	1	13.579,96 €	8.370,50 €	11.032,39 €
Social directo nivel 2 <65	33.435,27 €	25.076,45 €	41.794,09 €	1,6	66.870,54 €	40.122,32 €	53.496,43 €
Social indirecto nivel 2 <65	26.633,87 €	19.975,40 €	33.292,34 €	1,6	53.267,74 €	31.960,64 €	42.614,19 €
Social directo nivel 3 <65	47.363,11 €	35.522,33 €	59.203,89 €	10,4	615.720,46 €	369.432,23 €	492.576,34 €
Social indirecto nivel 3 <65	65.810,44 €	49.357,83 €	82.263,05 €	10,4	855.535,72 €	513.321,43 €	684.428,58 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>1.863.964,64 €</b>	<b>1.085.884,17 €</b>	<b>1.467.553,33 €</b>

X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 46: Costes en los que incurre un paciente con X-ALDCA en la rama de no cribado sin historia familiar**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prediagnóstico	564,05 €	234,66 €	775,57 €	1	775,57 €	234,66 €	564,05 €
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72 €	2.130,60 €	1	2.130,60 €	1.092,72 €	1.576,99 €
Diagnóstico extra varones X-ALDC	567,04 €	247,03 €	791,80 €	1	791,80 €	247,03 €	567,04 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Clinicos X-ALDC leve	2.919,37 €	1.403,18 €	5.138,36 €	1,6	8.221,38 €	2.245,09 €	4.670,99 €
Clinicos X-ALDC grave	16.797,66 €	11.332,65 €	23.596,88 €	5,9	139.221,59 €	66.862,64 €	99.106,19 €
Gastrostomía	11.032,39 €	8.370,50 €	13.579,96 €	1	13.579,96 €	8.370,50 €	11.032,39 €
Social directo nivel 2 <65	33.435,27 €	25.076,45 €	41.794,09 €	1,6	66.870,54 €	40.122,32 €	53.496,43 €
Social directo nivel 3 <65	47.363,11 €	35.522,33 €	59.203,89 €	5,9	349.302,95 €	209.581,75 €	279.442,35 €
Social indirecto nivel 2 <65	26.633,87 €	19.975,40 €	33.292,34 €	1,6	53.267,74 €	31.960,64 €	42.614,19 €
Social indirecto nivel 3 <65	65.810,44 €	49.367,83 €	82.263,05 €	5,9	485.552,00 €	291.211,20 €	388.281,60 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>1.121.177,45 €</b>	<b>652.926,53 €</b>	<b>882.682,89 €</b>

X-ALDC: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X en su forma de afectación cerebral, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 47: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica grave en la rama de no cribado sin historia familiar**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prediagnóstico	564,05 €	234,66 €	775,57 €	1	775,57 €	234,66 €	564,05 €
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72 €	2.130,60 €	1	2.130,60 €	1.092,72 €	1.576,99 €
Diagnóstico extra varones AMN	335,64 €	132,52 €	481,20 €	1	481,20 €	132,52 €	335,64 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Clinicos varones AMN	945,83 €	507,03 €	1.617,40 €	15	24.261,00 €	7.605,45 €	14.187,45 €
Clinicos varones AMN tras 15 años	709,37 €	380,27 €	1.213,05 €	30,06	36.464,28 €	11.430,99 €	21.323,74 €
Social directo nivel 1 <65	19.716,80 €	14.787,60 €	24.646,00 €	28,7	707.340,20 €	424.404,12 €	565.872,16 €
Social directo nivel 1 >65	19.003,89 €	14.252,92 €	23.754,36 €	16,36	388.629,51 €	233.177,77 €	310.903,57 €
Social indirecto nivel 1 <65	20.898,45 €	15.673,84 €	26.123,06 €	28,7	749.731,82 €	449.839,21 €	599.785,52 €
Social indirecto nivel 1 >65	7.722,68 €	5.792,01 €	9.653,35 €	16,36	157.928,81 €	94.757,28 €	126.343,04 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>2.069.406,31 €</b>	<b>1.223.672,71 €</b>	<b>1.642.222,82 €</b>

AMN: Adrenomieloneuropatía, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 48: Costes en los que incurre un paciente varón con AMN y clínica leve en la rama de no cribado sin historia familiar**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prediagnóstico	564,05 €	234,66 €	775,57 €	1	775,57 €	234,66 €	564,05 €
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72 €	2.130,60 €	1	2.130,60 €	1.092,72 €	1.576,99 €
Diagnóstico extra varones AMN	335,64 €	132,52 €	481,20 €	1	481,20 €	132,52 €	335,64 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Clinicos varones AMN	945,83 €	507,03 €	1.617,40 €	15	24.261,00 €	7.605,45 €	14.187,45 €
Clinicos varones AMN tras 15 años	709,37 €	380,27 €	1.213,05 €	30,06	36.464,28 €	11.430,99 €	21.323,74 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>65.775,97 €</b>	<b>21.494,33 €</b>	<b>39.318,53 €</b>

AMN: Adrenomielo neuropatía, inf.: inferior, sup.: superior

**Tabla 49: Costes en los que incurre una mujer con AMN y clínica leve en la rama de no cribado sin historia familiar**

Recursos	Coste unitario	Rango inf.	Rango sup.	Cantidad	Coste total	Rango inf.	Rango sup.
Prediagnóstico	564,05 €	234,66 €	775,57 €	1	775,57 €	234,66 €	564,05 €
Diagnóstico base	1.576,99 €	1.092,72 €	2.130,60 €	1	2.130,60 €	1.092,72 €	1.576,99 €
Asesoramiento genético	1.330,66 €	998,00 €	1.663,33 €	1	1.663,33 €	998,00 €	1.330,66 €
Clinicos mujeres AMN	747,83 €	358,33 €	1.355,40 €	15	20.331,00 €	5.374,95 €	11.217,45 €
Clinicos mujeres AMN tras 15 años	560,87 €	268,75 €	1.016,55 €	30,74	31.248,75 €	8.261,30 €	17.241,22 €
<b>Coste total por paciente</b>					<b>56.149,24 €</b>	<b>15.961,62 €</b>	<b>31.930,37 €</b>

AMN: Adrenomielo neuropatía, inf.: inferior, sup.: superior



