

**Costos y beneficios esperables de una
estrategia diagnóstica para la
hipercolesterolemia familiar**

El tamizaje universal pediátrico de
hipercolesterolemia

Alumna: María Beatriz Araujo

Directora: María Clara Zerbino

Promoción: 2015-2016

Buenos Aires, Octubre 2018

Índice

Resumen.....	3
Palabras clave.....	4
1. Introducción.....	4
2. Planteamiento del Problema.....	4
2.1. Formulación del Problema de la Tesis.....	7
2.2. Objetivo General y Específicos.....	7
2.3. Objetivos Específicos.....	7
3. Marco Teórico.....	8
3.1. Hipótesis.....	15
4. Metodología.....	15
4.1. Tipo de estudio.....	15
4.2. Dimensiones, variables, indicadores.....	17
4.3. Universo y características de la muestra.....	19
4.4. Fuentes de información y técnicas de recolección de datos.....	19
5. Resultados.....	20
6. Conclusiones.....	27
7. Discusión – Propuestas.....	27
8. Bibliografía.....	34
9. Anexos.....	38

Resumen

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en el mundo y existe un interés creciente en la detección temprana de los factores de riesgo que intervienen en su desarrollo. Muchos de los factores aparecen en la infancia y se trasladan a la vida adulta (McGill HC Jr, 1998). La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables. La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es una enfermedad genética que cursa con hipercolesterolemia durante toda la vida si no se implementa tratamiento y como consecuencia ECV prematura. Afecta actualmente entre 88.000 a 176.000 personas en nuestro país, pero sólo un porcentaje menor al 1% lo conoce antes de su primer evento coronario. Una estrategia para mejorar el diagnóstico de la HF es el tamizaje universal en pediatría. Las evaluaciones económicas sanitarias son necesarias para decidir la mejor utilización de recursos.

Se realizó un estudio de Evaluación Económica, determinístico, del Tamizaje Universal Pediátrico (TUP) para el diagnóstico temprano de la HF realizado a los 6 años de edad, versus la Situación diagnóstica actual (SAD), destinadas al diagnóstico temprano y tratamiento de la HF, a nivel nacional. Se consideró la realización del TUP en el primer nivel de atención.

Las preguntas a responder fueron si el TUP es Costo-Efectivo en Argentina y cuál es el Costo incremental del TUP comparado con a SDA.

La efectividad se evaluó en términos de número de años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados ajustados por calidad de vida (AVAC) obtenidos por la identificación de HF a través de cada una de las estrategias de tamizaje.

Se evaluaron sólo los costos directos del tamizaje y del tratamiento de cada estrategia. El horizonte temporal se extendió hasta los 60 años. Se incluyeron también los costos futuros evitados de los eventos coronarios prevenidos.

La costo-efectividad se midió en términos de la tasa de costo efectividad incremental (TCEI) por AVG y AVAC.

Se evaluaron distintos escenarios: 1) sólo caso índice, 2) caso índice y familiares de primer grado, y 3) caso índice y familiares de primer grado midiendo AVAC. Se realizaron estudios de sensibilidad.

La TCEI para el primer escenario fue de 1464,31 dólares/AVG, para el escenario 2 fue de 1726,50 dólares/AVG, y para el tercer escenario 1365 dólares/AVAC, representando entre un 10-15% del Producto Bruto Interno per cápita. El TUP resultó una estrategia altamente costo-efectiva.

Los resultados de esta Evaluación Económica marcan la conveniencia de elaborar un programa para la mejora diagnóstica de la HF a través del TUP, que incluya difusión a los profesionales de la salud en general, educación a la población acerca de la importancia de realizar el tamizaje y de la adherencia al tratamiento, estableciendo mecanismos para asegurar el tratamiento a todos los pacientes diagnosticados ya que es el tratamiento farmacológico, sumado a otras medidas saludables, lo que puede mejorar la sobrevivencia de estos pacientes.

Palabras clave

Análisis Costo-Beneficio, Pediatría, Atención Médica, Diagnóstico

1. Introducción.

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un desorden genético que, en la mayoría de los casos, se debe a una mutación en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que provoca niveles de colesterol muy elevados que producen aterosclerosis temprana y severa, con un aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria. La enfermedad es asintomática hasta que se presenta el primer evento cardiovascular (Goldstein, 2015). Desde los años 90 se utilizan tratamientos farmacológicos para disminuir el colesterol plasmático, con beneficios probados que postergan o impiden la aparición de eventos cardiovasculares. Los inhibidores de la Hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductasa (estatinas) son el tratamiento estándar. Estos tratamientos pueden comenzar en etapa pediátrica, desde los 8 a 10 años de edad, mejorando la sobrevida de este grupo de pacientes.

Existe subdiagnóstico de la HF lo que provoca muertes evitables prematuras por enfermedad cardiovascular (ECV). Para mejorar el subdiagnóstico la Sociedad Argentina de Pediatría propuso en el año 2015 una distinta metodología diagnóstica para la HF a través de tamizaje universal al ingreso escolar (Comité de nutrición. Sociedad Argentina de Pediatría, 2015), pero no existe un estudio de costo efectividad que compare el tamizaje universal con la situación diagnóstica actual en Argentina.

1. ¿Cuál es el método más costo-efectivo de detección y tratamiento de la HF?

Para contestar esto se consideran los siguientes métodos alternativos de detección

- a. Tamizaje universal de la población pediátrica, a través de médico pediatra o de familia en el control de salud previo al ingreso escolar de los 6 años.
- b. Situación diagnóstica actual (tamizaje selectivo, cascada de caso índice de adulto y oportunista en consulta pediátrica).

2. Planteamiento del Problema.

La hipercolesterolemia Familiar (HF) es causa de muerte por ECV prematura. Existen 2 formas de la enfermedad: la HF heterocigota y la HF homocigota.

La forma heterocigota es la más frecuente, es asintomática hasta su primer evento cardíaco y cuenta con la posibilidad de tratamiento eficaz desde la pediatría. La prevalencia de la enfermedad varía según la población estudiada y la metodología utilizada para el diagnóstico. Los datos oscilan entre 1/500 cuando el diagnóstico se realiza a través de perfil lipídico, y 1/250 cuando se agrega diagnóstico por estudio

genético. El número de pacientes con HF heterocigota esperable en nuestro país, según prevalencia estimada de 1/500, es de alrededor de 40.000 niños y adolescentes, pero sólo un pequeño porcentaje menor al 1%, se han diagnosticado y están bajo supervisión médica en la actualidad.

La forma homocigota de la enfermedad es mucho menos frecuente y, dado que su prevalencia se estimada a partir de la prevalencia de la forma homocigota, se acepta que oscila entre 1/1.000.000 y 1/250.000. Esta forma es extremadamente severa, con alta mortalidad por enfermedad arterioesclerótica en la primera y segunda década de la vida. (Goldstein, 2015)

Sólo la décima parte de los pacientes con HF homocigota estimados se diagnostican a tiempo y reciben el tratamiento adecuado en Argentina. De ahora en más nos referiremos a la forma heterocigota de la HF.

Anualmente mueren en nuestro país alrededor de 1.800 personas entre 30 y 54 años por enfermedad coronaria isquémica. Esto significa 54.500 años potenciales de vida perdidos(Dirección de Estadística e Información de Salud, 2016). Es probable que un alto porcentaje de estas personas padezcan HF sin diagnóstico. Se ha demostrado que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la HF en la infancia mejoran el riesgo cardiovascular posterior, y permite actuar en dos generaciones simultáneamente, estudiando a los familiares del caso índice. Esto es, una vez que un niño es detectado, se estudia a sus familiares ampliando el diagnóstico a la línea familiar que padece la enfermedad y que en la mayoría de los casos lo desconoce, con la posibilidad de evitar eventos cardiovasculares en distintas generaciones(Wald DS B. J., 2007). (Fig.1)

Un diagnóstico adecuado y temprano, con implementación de tratamiento, mejorará la evolución de los niños con HF y la de sus familiares en riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, respondiendo así a una Necesidad y Derecho de salud que hoy no tiene respuesta(Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group, 1991)(Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group, 1999).

La razón fundamental para el tamizaje en la población pediátrica es poder identificar niños asintomáticos e intervenir antes que se desarrolle en ellos aterosclerosis clínicamente significativa. La HF presenta un período asintomático prolongado pero con persistente progresión de la aterosclerosis, y con manifestaciones cardiovasculares severas en la vida adulta temprana. Tabla 1

Existe la posibilidad de intervenir en los casos detectados precozmente mejorando la evolución de la enfermedad. El tamizaje realizado a partir del dosaje de Colesterol plasmático es sencillo y puede realizarse desde los centros de atención primaria. Se resumen los tipos de tamizaje propuestos hasta hoy. Tabla 2

Tabla 1: Riesgo estimado, en porcentajes, de tener síntomas coronarios o morir de infarto de miocardio en pacientes con HF heterocigota a diferentes edades

EDAD	HOMBRES CON HF HETEROCIGOTA		MUJERES CON HF HETEROCIGOTA	
	Síntomas Coronarios	Muerte Coronaria	Síntomas Coronarios	Muerte Coronaria
40 años	20		3	0
50 años	45	25	20	2
60 años	75	50	45	15
70 años	-	80	75	30

Fuente. *The genetic and metabolic bases of inherited disease. Cap. 120. Golstein J, Hobbs H, Brown M.*

Tabla 2: Métodos de Tamizaje

Tamizaje Selectivo	Tamizaje de Población general
I. Basado en la historia familiar de dislipidemia, ECVP o factores de riesgo de ECV en la persona Tamizada	a. En recién nacidos b. En niños de 1 a 9 años c. De 10 a 18 años d. En Adultos.
II. Tamizaje en cascada familiar a. A través de dosar lípidos b. A través de estudio genético c. Combinando dosaje de lípidos y estudio genético.	

Reconocida esta necesidad en el año 2015 se propuso desde un Consenso de la Sociedad Argentina de Pediatría realizar Tamizaje Universal de Dislipidemias en Pediatría, en reemplazo del diagnóstico por tamizaje selectivo (propuesta anterior) que mostró un bajo índice de detección.

Evolución del tema en la Pediatría

- En la década del 70´ aparecen los primeros trabajos planteando la importancia del estudio de los niveles de colesterol en pediatría;
- en los 80´ se publican los primeros trabajos de tamizaje de colesterol en pediatría en varios países y del rol de los pediatras en la prevención de la enfermedad cardiovascular del adulto;
- en los 90´ se publican desde la "American Association of Pediatrics (AAP)" las primeras guías de atención para la HF en pediatría y se propone el tamizaje selectivo en niños, adhiriendo en 1995 la SAP a dichas recomendaciones;
- en 2007 la AAP amplía el tamizaje a población pediátrica con riesgo cardiovascular aumentado;
- en 2011 AAP propone tamizaje universal de dislipidemias en pediatría entre los 9-11 años de edad;
- en 2015 la SAP propone tamizaje universal de hipercolesterolemia al ingreso escolar.

Durante todos estos años existieron controversias acerca de

- la necesidad del tamizaje desde la pediatría y si debía ser selectivo, en cascada o universal
- cuáles son las fracciones lipídicas más eficientes a evaluar en un tamizaje.
- si es más adecuado el tamizaje con estudio genético o con perfil lipídico.

Los estudios de evaluación económica se utilizan para medir los costos y consecuencias de las actividades, en este caso, en el ámbito de la salud. Las evaluaciones económicas sanitarias son necesarias a la hora de tomar decisiones que pretendan ser adecuadas teniendo en cuenta la importancia del costo de oportunidad. Se dice que el costo de oportunidad es igual al valor de la mejor opción no realizada. Es el costo de la mejor alternativa a la que se renuncia por asignar los recursos a la alternativa elegida (Drummond, 2001)(Prades, 2003)

Las evaluaciones económicas se clasifican como completas e incompletas. Dentro del grupo de las evaluaciones completas se encuentran los Análisis de Costo-Efectividad, los de Costo-Utilidad y los Análisis de Costo-Beneficio. Se trata de análisis comparativos de los costos y consecuencias de distintas alternativas.

El resultado principal de las evaluaciones económicas se expresa como la tasa de costo-efectividad incremental (TCEI) que se escribe con la siguiente fórmula:

$$\Delta C/\Delta E = (C_1 - C_2)/(E_1 - E_2)$$

Dónde: C_1 y E_1 representan los costos y efectos del programa de mayor efectividad (normalmente el programa nuevo) y C_2 y E_2 representan los costos y efectos del comparador (normalmente el programa actual).

2.1. Formulación del Problema de la Tesis.

¿Cuáles son los costos y los beneficios esperables de la detección de la HF a través del Tamizaje Universal Pediátrico de Hipercolesterolemia a los 6 años de edad y el posterior tratamiento?

¿Es esta metodología Costo-Efectiva?

2.2. Objetivo General y Específicos.

El objetivo del presente trabajo es evaluar a través de un modelo determinístico, la Costo-efectividad esperable del Tamizaje Universal Pediátrico de Hipercolesterolemia (al ingreso escolar) para el diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar, en Argentina.

2.3. Objetivos Específicos.

1. Desarrollar la tecnología Tamizaje Universal Pediátrico de HF al ingreso escolar.
2. Evaluar el costo del Tamizaje Universal Pediátrico de HF al ingreso escolar.
3. Determinar los años de vida ganados (AVG) con el Tamizaje Universal Pediátrico de HF al ingreso escolar.
4. Calcular el costo del tratamiento farmacológico implementado desde la pediatría.
5. Calcular el costo de cada AVG.
6. Calcular la TCEI.

3. Marco Teórico.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años para actualizar y evaluar la evidencia disponible acerca del tamizaje universal de Colesterol en pediatría y sus efectos sobre marcadores de salud, aceptabilidad, efectividad y costos en el sistema de salud.

Estrategia de la búsqueda

Se realizó la búsqueda a través de las siguientes bibliotecas online: *Medline, Embase, Cochrane Central Register, Lilacs* y *Google Scholar*.

- Se limitó la búsqueda a trabajos en Inglés, Castellano, Francés y Portugués.
- Se incluyeron Revisiones sistemáticas, Trabajos controlados, estudios de caso-control, estudios descriptivos y estudios cualitativos.
- Se limitó la edad al rango de 1 a 18 años.
- Fecha de la publicación desde Junio del 2008 a Mayo del 2018.
- Se tuvieron en cuenta los estudios dirigidos a la población pediátrica general, no aquellos dirigidos a población pediátrica con mayor riesgo de ECV prematura como niños obesos, o con antecedentes familiares de ECVP, o diabéticos tipo 1, etc.
- Se buscaron los efectos sobre indicadores de salud, aceptación del tamizaje por la población general y los profesionales, y costos por caso detectado y por año de vida ganado.
- Se descartaron los estudios que sólo informaron prevalencia de dislipidemia.
- Se excluyeron las guías de práctica clínica.

Términos de la Búsqueda

- Hyperlipidemia
- Hypercholesterolemia
- Familiar Hypercholesterolemia
- Mass screening/Universal screening

Límites

- Edad 0 a 18 años
- Lenguaje Inglés, francés, español y portugués

Resultado de la búsqueda

El tamizaje Universal Pediátrico de Hipercolesterolemia

Se identificaron 320 estudios. De estos se seleccionaron 70 según su título y luego de revisar los resúmenes se seleccionaron 16 estudios. Dos de los estudios fueron revisiones sistemáticas, ambas del año 2016. Se revisaron los trabajos seleccionados en las 2 publicaciones. Se analizaron con especial atención los trabajos publicados en los últimos 2 años, Mayo 2016 a Mayo 2018, ya que no habían sido incluidos en las revisiones.

No se encontraron publicaciones de Tamizaje Universal de Hipercolesterolemia en pediatría de Argentina o Latinoamérica.

La necesidad de detectar los trastornos lipídicos en la infancia o la adolescencia ha sido controvertida a pesar de que hay mucha información acerca del comienzo de la enfermedad aterosclerótica en la infancia asociada principalmente al C-LDL elevado y su progresión hacia la ECV prematura. Muchas preguntas con respecto a la detección en los niños permanecen sin respuestas basadas en evidencia científica. Varias entidades internacionales, como *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI, USA); el Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, USA); la Academia Estadounidense de Pediatría; y la Asociación Nacional de Lípidos *Heart Association*, han recomendado alguna forma de detección de trastornos lipídicos en niños. En Europa distintos países fueron pioneros en reconocer el subdiagnóstico y realizaron distintas estrategias de tamizaje y registro de datos (NICE, Reino Unido; Holanda; Dinamarca; entre otros). Claramente, hay una necesidad de más evidencia para tomar las mejores decisiones clínicas.

Hay consenso acerca de que el tamizaje en los niños debe focalizarse en cómo identificar individuos jóvenes con causas genéticas de dislipidemia, como la HF. De los estudios publicados en los últimos 10 años, uno de ellos muestra los datos de un gran proyecto: "*The Coronary Artery Risk Detection in Appalachian Communities Project*" (CARDIAC), mientras las demás publicaciones corresponden a estudios aislados.

Efectos sobre la salud: No hay estudios que hayan examinado los efectos del tamizaje pediátrico en la ECV en la vida adulta u otros resultados de salud a largo plazo. Para que esto fuera posible deberían existir estudios de seguimiento a largo plazo, más de 30 años posteriores al tamizaje pediátrico.

Eficacia del Tamizaje: Se identificaron 3 estudios de calidad del Tamizaje universal de HF en las escuelas. Uno, el Proyecto CARDIAC, se trató de un programa de detección en la escuela para identificar la prevalencia de obesidad, dislipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, y otros factores de riesgo cardíaco en estudiantes de West Virginia de 10 a 11 años. Entre 1998 y 2012, 81.156 (42,1%) de los niños elegibles fueron cribados, y 12.204 (25,7%) de los 47.487 niños con perfiles lipídicos en ayunas tenían al menos 1 valor lipídico anormal. Niños con LDL mayor o igual a 155 mg/dL o concentraciones de Colesterol Total mayores de 260 mg/dL, más evidencia de una mutación del gen del receptor de LDL en un pariente de primer o segundo grado se consideró que tenían "probable HF". El programa informó que 107 niños de los que participaron tenían "probable HF", con una efectividad de diagnóstico de 1,3 casos por 1000 tamizados. (Cottrell L J. C., 2013)

En un estudio anterior danés basado en tamizaje en niños de escuela de primer grado de 6 a 8 años se midieron las apolipoproteínas como prueba de detección de HF, junto con cuestionarios de historia familiar de los padres. De una muestra de 2085 niños, este estudio identificó 10 participantes con resultados de laboratorio y una historia familiar consistente con HF, sugiriendo una tasa de diagnóstico del 4,8 por 1000. (Skovby F, 1991)

Klancar y col. evaluaron un Programa para mejorar el diagnóstico de las dislipidemias adoptado en Eslovenia en 1995, que incluye el tamizaje universal de lípidos en niños de 5 años. El país tiene una población de 2 millones de ciudadanos. Para 2013, este programa de detección había evaluado a 20.000 niños a los 5 años de edad, identificando 272 niños con colesterol total > 231,7 mg/dl, o colesterol total > 193,1 mg/dl y una historia familiar positiva de ECV prematura. Estos individuos fueron genotipificados para variantes en el RLDL, apolipoproteína (apo) B, apo E y proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9). De los 272 individuos identificados, 155

(57%) tenían mutaciones causantes de enfermedad: 38.6% en el receptor de LDL y 18,4% en apo B. Ningún niño tuvo mutaciones en el gen de PCSK9. 51 (18,7%) fueron portadores de un hipercolesterolemia asociada a la isoforma E4 de la apoE.

No se identificó ninguna anomalía genética en el 66 personas restantes (24,3%). Los antecedentes familiares fueron negativos en el 50 a 75% de los pacientes con FH. Esto apoya el concepto de que la historia familiar no es un indicador confiable en pacientes pediátricos para descartar HF. El papel de las pruebas genéticas en la práctica clínica no es claro.

Wald y col. realizaron un estudio prospectivo utilizando la estrategia diagnóstica que proponen desde sus trabajos matemáticos previos, el tamizaje de hijos-padres para HF. A través de punción capilar y aprovechando el momento de la vacunación, se propuso a los padres de los niños que asistían al vacunatorio, que sus hijos de 1 a 2 años de edad participaran del tamizaje para HF. Los niños con valores por encima del percentilo 99 que repitieron el valor a los 3 meses o los que tuvieron niveles por encima del percentilo 95 y tuvieron una mutación positiva para FH se consideraron positivos, y su madre y padre fueron estudiados. Se detectaron 40 niños y 40 padres con HF. Treinta y dos de los niños tenían mutación positiva para HF. La prevalencia en este estudio fue de 0,4% de niños con HF según los niveles pre-especificados de colesterol, y de 0,273% según las mutaciones para FH. De cada 1000 niños estudiados, 8 personas (4 niños y 4 padres) fueron identificados como positivos para HF y en consecuencia en alto riesgo de ECV.

Participación en el Tamizaje Universal: De los estudios incluidos sólo 3 publicaron datos de participación con resultados muy variables. Los porcentajes variaron de 34% a 94%. En el trabajo realizado en Eslovenia se muestra una progresión en la participación a través de los años de un 34% a 72%. El trabajo de Wald realizado en centros primarios de salud aprovechando el momento de la vacunación en niños de 1-2 años tuvo un porcentaje de participación del 94%.

En las revisiones bibliográficas previas se refiere una relación muy variada con respecto al grado de participación en el tamizaje con la historia familiar de hipercolesterolemia.

No hubo estudios que evaluaran daño secundario al tamizaje. [Tabla 3](#)

Evaluaciones económicas del tamizaje de HC: Se encontraron 12 trabajos que realizaron evaluación económica y se resumen en la tabla (Marang-van de Mheen , Bonneux , Bonsel , & Klazinga, 2002)(Marks, Wonderling, & Thorogood, 2002) (Marks, Thorogood , HAW, & Wonderling , 2003)(Wonderling , Umans-Eckenhuisen , & Marks, 2004)(Marks & et al., 2000)(Oliva, Moreno , & Mata , 2009)(Nherera , Marks , Minhas, Thorogood , & Humphries, 2011)(Ademi Z, 2014)(Chen CX, 2015)(Kerr M, 2017)(Lázaro P, 2017)(Pelczarska A, 2018). [Tabla 4](#)

La mayoría de las evaluaciones económicas se hicieron para la estrategia de tamizaje en cascada a partir de un caso índice que sufra un evento coronario, extendiéndose a sus familiares, siendo el interrogante principal si el tamizaje en cascada utilizando estudio genético es costo efectivo.

Sólo dos de los estudios de evaluaciones económicas incluyeron tamizaje universal en pediatría.

Pelczarska y colaboradores realizaron un estudio determinístico midiendo varias estrategias. Se construyó un árbol de decisiones para modelar los procesos de

diagnóstico y se consideraron escenarios con y sin pruebas genéticas. Se realizó un modelo de Markov para investigar la efectividad (años de vida ganados, AVG y años de vida ajustados por calidad, AVAC) y el costo (perspectiva del pagador público) del tratamiento en sujetos afectados por HF. Los beneficios clínicos son resultado de un tratamiento temprano que reduce el riesgo de enfermedad coronaria y la muerte. Una de las seis estrategias evaluadas fue el tamizaje universal a niños de 6 años. Todas las estrategias se mantuvieron rentables: el costo de un AVG AVAC fue <5040 EUR, mucho más bajo que el umbral oficial de 29.800 EUR / AVAC. Los autores concluyen que las estrategias son complementarias, y recomiendan utilizar una combinación de las mismas.(Pelczarska A, 2018)

Tabla 3: Resumen de las publicaciones seleccionadas del Tamizaje Universal Pediátrico de Hipercolesterolemia.

Autor, país y año de la publicación	Título	Método	Población	Escenario	Resultados y conclusiones
John y col, EEUU, 2012.	Screening children for hyperlipidemia by primary care physicians in West Virginia.	Encuesta online a profesionales	Pediatras y médicos de familia	Atención primaria	Sólo el 42% de los profesionales ofreció tamizaje según las guías de AAP 2008 (tamizaje selectivo)
Dixon y col. EEUU, 2014	Implementation of Lipid Screening Guidelines in Children by Primary Pediatric Providers	Encuesta online a profesionales 2012-2013	Pediatras y médicos de familia N: 1488	Atención primaria	El 74% de los profesionales reportaron creer que el tamizaje y tratamiento de dislipidemias reduciría el riesgo CV futuro. 34% no hacían tamizaje, 50% tamizaje selectivo, y sólo 16% hacían tamizaje universal. El 83% no se sentía confortable con el manejo de dislipidemias.
Cottrell L y col., EEUU, 2015	Chronic disease risk screening: characteristics of parents who participate in screening with their children	Tamizaje niños-padres no obligatorio de lípidos, composición corporal y otros FRCV	81.156 niños 5257 adultos	Escuela	La participación de adultos en los tamizajes es limitada. Incorporar a los padres en los programas de tamizaje pediátrico existentes puede ser un método de reclutamiento útil, particularmente en aquellas familias que reconocen riesgo de ECV.
Klancar y col., Eslovenia, 2015	Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children	Tamizaje universal con perfil lipídico a los 5 años y confirmación genética	Todos los niños de 5 años desde 1989-2009	Atención primaria	Se detectaron 272 niños con criterios para FH. El 57% tuvo confirmación por estudios genéticos.
Valle y col., EEUU, 2015	<i>Physicians' Lack of Adherence to National Heart, Lung, and Blood Institute Guidelines for Pediatric Lipid Screening</i>	Se evaluó la adherencia a través de revisión de registros de pacientes	Niños que concurren a control de salud a los 11 años	Atención primaria	Los registros mostraron 27% de adherencia a las recomendaciones de tamizaje universal. 56% de los que adhirieron tenían alto riesgo CV. La tasa de tamizaje de lípidos fue baja.

Gooding HC y col., EEUU, 2016	<i>Adolescent Perceptions of Cholesterol Screening Results: "Young Invincibles" or Developing Adults?</i>	Encuesta a adolescentes y adultos jóvenes y sus padres de percepción de salud.	37 adolescentes y jóvenes y 35 padres		Adolescentes y jóvenes y sus padres percibieron disminución en su actual estado de salud como respuesta al resultados anormal de colesterol en el tamizaje relacionado al informe de posibilidad de infarto en la vida adulta
Stempel H y col.,EEUU, 2016	<i>Referral Patterns and Cascade. Screening for Familial Hypercholesterolemia in a Pediatric Lipid Clinic</i>	Estudio retrospectivo	42 niños atendidos en una clínica de lípidos	Clínica de especialidad	De los 42 niños, el 30% ingresó por tamizaje universal luego de la publicación de las guías americanas.
Lozano P, EEUU, 2016	<i>Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S.Preventive Services Task Force</i>	Revisión sistemática			
Wald D. y col, UK, 2016	<i>Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care</i>	Estudio prospectivo. Tamizaje Universal niño-padres. Perfil lipídico y test genético en los positivos.	Niños 1-2 años que concurrían a vacunatorio n: 10.095	Atención Primaria, Vacunatorio	40 niños tuvieron tamizaje positivo para HF (0.4% de 10.095 niños), 32 de ellos tuvieron mutación para HF, y los 40 padres tuvieron resultados positivos para HF.

Tabla 4: Resumen de las publicaciones de Evaluación económica del Tamizaje de Hipercolesterolemia Familiar y posterior Tratamiento de los casos identificados

Autor	Edad años	Estrategia de Tamizaje	Comparador	Sistema de Salud Origen	Tipo de costos/año	Modelo	Horizonte de Tiempo	Análisis de Sensibilidad	Tasa de Costo incremental
<i>Marang-van de Mheen P</i>	> 16	Cascada, genético	No Tamizaje	Holanda	Costos directos e Indirectos	Árbol de decisión	Toda la vida	Determinístico	23353-29554Euros / AVG
<i>Marks D</i>	16-54	Cascada, lípidos, genético	No Tamizaje	Reino Unido	Costos directos	Árbol de decisión	Toda la vida	Una vía	Lípidos:3347 Euros /AG Lip y Gen: 6103/AVG
<i>Marks D</i>	>16	Cascada, lípidos, genético	No Tamizaje	Reino Unido	Costos directos	Análisis de decisión con Tablas de vida	10 años	Hecho pero no explicado	3842 muertes prevenidas
<i>Wonderling D</i>	0-60	Cascada, genético	No Tamizaje	Holanda	Costos directos	Tablas de vida	Toda la vida	Hecho pero no explicado	8076 Euros / AVG
<i>Oliva J</i>	<60	Cascada, genético	No Tamizaje	España	Costos directos	Tablas de vida	Toda la vida	Una vía y probabilístico	3177 Euros / AVG
<i>Nherera L</i>	50, 30 para familiares	Cascada, lípidos, genético	Método Colesterol	Reino Unido	Costos directos	De Markov	Toda la vida	Una vía y probabilístico	4326 Euros / AVAC
<i>Ademi Z</i>	Adultos, >14 para familiares	Cascada, lípidos, genético	No tamizaje	Australia	Costos directos	De Markov	10 años	Simulación Monte Carlo con 5000 interacciones	4155 Dol/AVG
<i>Chen C</i>		Cascada, lípidos, genético	Método Colesterol vs Estudio genético	EEUU	Costos directos	De Markov	Toda la vida	Simulación Monte Carlo con 10000 interacciones	Lípidos 12533 dol/AVAC Genético 519813 dol/AVAC
<i>Marks D</i>	16 años	Universal, lípidos.	Universal vs caso hallado	Inglaterra	Costos directos		10 años		Muerte evitada: 527919£
<i>Kerr M</i>	> 20 años	Cascada, lípidos, genético	No tamizaje	Inglaterra	Costos directos	Markov	Toda la vida		QALY: 5806£
<i>Lázaro P</i>	Adultos	Cascada, lípidos, genético	Programa vs no programa	España	Costos directos e indirectos	Árbol decisión	1 año	Costo -Efectividad, C-Utilidad	QALY: 29608€
<i>Pelczarska A</i>	Niños y Adultos	Cascada y Universal, lípidos y genético	Se compararon 4 estrategias	Polonia	Costos directos	Markov	Varios escenarios de tiempo		Todos los métodos costo-efectivos.

3.1. Hipótesis.

La hipótesis que motiva esta evaluación económica es que el TUP, a través de dosaje de colesterol plasmático realizado a los 6 años de edad en el nivel primario de atención para el diagnóstico de la Hipercolesterolemia familiar y la prevención de la ECV prematura secundaria, es costo-efectivo en Argentina.

4. Metodología.

4.1. Tipo de estudio.

Se construyó un modelo teórico para investigar la costo-efectividad relativa de dos diferentes tecnologías sanitarias el Tamizaje Universal de Hipercolesterolemia al ingreso escolar versus la Situación diagnóstica actual, destinadas al diagnóstico temprano y tratamiento de la HF, a nivel nacional.

Se intentan responder las siguientes preguntas:

El TUP ¿es Costo-Efectivo en Argentina? ¿Cuál es Costo incremental del TUP comparado con a SDA?

Para abordar esto se consideraron los siguientes métodos de detección:

- Tamizaje Universal Pediátrico (TUP)
- Situación Diagnóstica Actual (SDA)

La efectividad se evaluó en términos de número de años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados ajustados por calidad de vida (AVAC) que se ganarían debido a la identificación de HF a través de cada una de las estrategias de tamizaje.

Se evaluaron sólo los costos directos de cada estrategia, como los costos directos del tamizaje (laboratorio, horas médicas, etc.), los costos directos del tratamiento de la HF (fármacos y horas médicas) hasta los 60 años. Se incluyeron también los costos futuros evitados de los eventos coronarios prevenidos.

La costo-efectividad se midió en términos de la tasa de costo efectividad incremental (TCEI) por AVG y AVAC.

Tecnología de intervención

1. Tamizaje Universal de Hipercolesterolemia al ingreso escolar (6 años).

Todos los pacientes que concurren al control anual pediátrico de rutina a los 6 años de edad ingresarán al tamizaje universal debiendo realizarse dosaje de Colesterol Total plasmático.

Cada caso índice hallado amplía el tamizaje a sus familiares

2. Situación diagnóstica actual. Se suman distintas estrategias poco efectivas que tienen como resultado un diagnóstico de la HF en pediatría menor al 1% de

lo esperado. Estas estrategias son el tamizaje selectivo, método de cascada del caso índice de adulto y oportunista en consulta pediátrica)

Protocolo del TUP

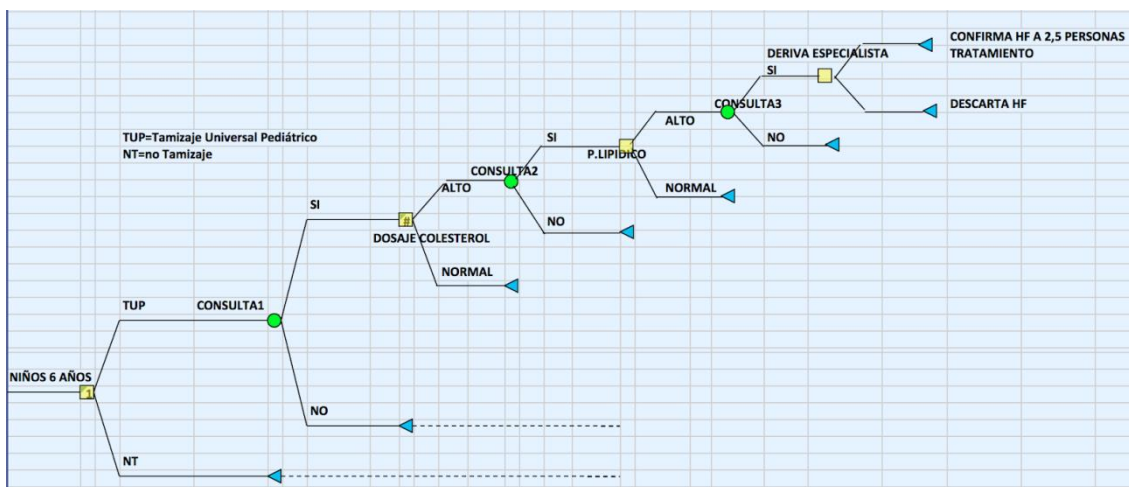
- a. En la consulta ambulatoria de control pediátrico en primer nivel de salud, normatizada previo al ingreso escolar, el pediatra o médico de familia solicitará colesterol total, además de las otras normas preventivas organizadas en el sistema de salud para dicha consulta (vacunación, audiometría, etc.) Se trata de una consulta de rutina incorporada además en la cultura familiar, escolar y médica.
- b. Segunda consulta pediátrica ambulatoria para evaluar resultados de todos los estudios solicitados, incluido el dosaje de Colesterol.
- c. El pediatra, según algoritmo de manejo en anexo, solicitará un nuevo laboratorio con perfil lipídico completo (CT, HDL, LDL, TG) en los casos de niveles elevados de lípidos y, si se repite la alteración, derivará a especialista en Nutrición infantil a los pacientes con sospecha de HF, indicando además que concurren con perfil lipídico del padre y la madre.
- d. En el consultorio el especialista evaluará el laboratorio del paciente y sus padres; interrogará acerca de antecedentes familiares de ECV y eventos coronarios; y hará el examen clínico pertinente; confirmando o descartando HF del niño (caso índice). Si el tamizaje resultara positivo se derivará al progenitor portador a un especialista de adultos.

Criterios Diagnóstico para HF

- Acorde al Consenso de la SAP de 2015, se asumirá como paciente con Probable HF a los niños con Colesterol T mayor a 250 mg/dl y Colesterol LDL mayor a 150 mg/dl, con antecedente de 1 progenitor con Hipercolesterolemia o con xantomas; y a los adultos con CT mayor a 290mg/dl o CLDL mayor a 190mg/dl con o sin xantomas, arco corneal o xantelasma y antecedentes de HC en la familia o ECV prematura.

Modelo de decisión

Figura 1



Cada nivel del modelo de decisión tiene distintas probabilidades de asistir o no y de ser el colesterol alto o bajo.

Nivel 1: Probabilidad del niño de concurrir a la consulta y realizar el laboratorio

Nivel 2: Probabilidad de asistir y que el Colesterol sea normal

Nivel 3: Probabilidad de que teniendo un colesterol alto no concurra a la segunda consulta

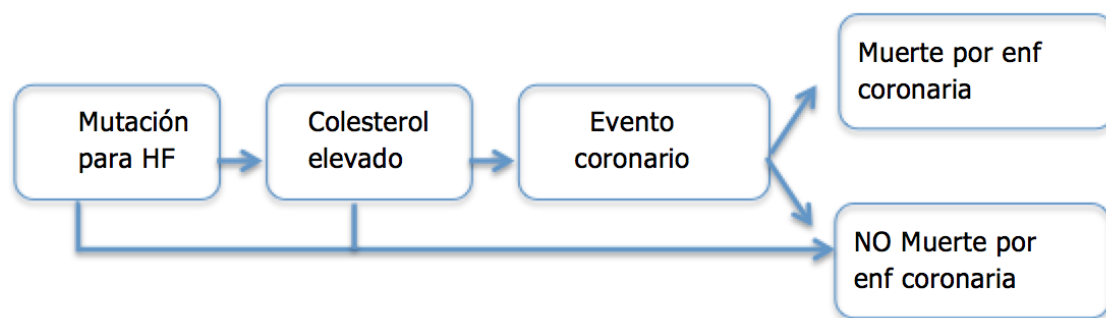
Nivel 4: Probabilidad de tener un colesterol normal en el segundo laboratorio a pesar de un primer resultado alto.

Nivel 5: Probabilidad de que teniendo 2 valores altos no complete los criterios clínicos para HF

Nivel 6: Probabilidad de tener 2 valores altos y tener HF. Es la probabilidad de que el niño vaya a tratamiento para HF.

Se asume el siguiente modelo de enfermedad

Figura 2



La evolución natural de la HF varía según el sexo, siendo la mortalidad en hombres mayor y más temprana que en mujeres. Dado que los porcentajes poblacionales según sexo a la edad estimada de los progenitores son muy similares se realizó promedio de los datos hombre-mujer.

4.2. Dimensiones, variables, indicadores.

Probabilidades asignadas a los distintos niveles

Se definió una probabilidad para cada nivel y escenario. Tabla 3 en anexo.

Cuando la probabilidad se dedujo de forma matemática se especificó la fórmula de probabilidad utilizada.

Costos

Se evaluaron los costos directos del Tamizaje universal Pediátrico y del tratamiento posterior.

- Los costos del Tamizaje:
 - Costo de laboratorio
 - Costos de las consultas médicas vestidas
- El costo del tratamiento (costos de tratamiento farmacológico estándar y una consulta médica por año hasta los 60 años).
- Costos de los estudios cardiológicos durante el seguimiento.

En el anexo se amplían detalles de los costos directos del Tamizaje y el seguimiento posterior de los casos hallados. Tabla 15

Los costos se informan en dólares estadounidenses.

Efectividad

La efectividad se expresa como AVG y AVAC. Se consideraron en términos de años de vida que se ganarían según tablas de vida de la enfermedad (tabla 1) y se ajustó según índices de calidad de vida luego de eventos coronarios¹. Tabla 5(Ara R, 2011)

Tabla 5. Factor de ajustede Utilidad para distintos estados de Salud cardiovascular.(Melsop KA, 2003)

Estado de salud/enfermedad	Multiplicador de Utilidad Media (DE)	Fuente
Saludable	1	Por definición
Angina Estable	0,808 (0,038)	(Melsop KA, 2003)
Post -Angina estable	0,808 (0,038)	
Angina Inestable	0,770 (0,038)	(Goodacre S, 2004)(Ward S, 2005)
Post- Angina Inestable	0,880 (0,018)	(NCCP, 2008)
Infarto de Miocardio	0,760 (0,018)	(Goodacre S, 2004)(Ward S, 2005)
Post- Infarto de Miocardio	0,880 (0,018)	(Tsevat J, 1993)
Muerte por ECV	0	Por definición
Muerte otra causa	0	Por definición

¹El evento coronario fue definido en las tablas de sobrevida como la presencia de cualquiera de los siguientes: (1) infarto de miocardio, demostrado por al menos 2 de los siguientes: síntomas clásicos, cambios electrocardiográficos específicos y aumento de los niveles de biomarcadores cardíacos; (2) angina de pecho, diagnosticada como síntomas clásicos en combinación con al menos un resultado inequívoco de 1 de los siguientes: prueba de esfuerzo, centellografía nuclear, ecografía con estrés con dobutamina o estenosis del 70% en una angiografía coronaria; (3) intervención coronaria percutánea u otros procedimientos coronarios invasivos; y (4) injerto de derivación de arteria coronaria.

Expresión de los Resultados de la evaluación

Los costos de los AVG con el TUP se expresan en dólares norteamericanos.

La intervención se consideró beneficiosa si AVG es inferior a 1 PBI per cápita, y potencialmente beneficiosa si fue menor a 3 PBI per cápita, según recomendaciones de la OMS para países que no cuentan con datos propios.

Análisis de Sensibilidad

Tratándose de un modelo teórico (determinístico) se realizan análisis de sensibilidad para chequear la robustez de las conclusiones. Se realizan análisis univariado y multivariado. El grado de adherencia al tamizaje y posteriormente al tratamiento puede modificar los beneficios del tamizaje y son sometidos al análisis de sensibilidad estudiando los resultados según distintas probabilidades. Los costos del tamizaje y del tratamiento posterior al diagnóstico también son chequeados.

4.3. Universo y características de la muestra.

Población Objetivo

La población objetivo son los niños de 6 años (5,5 a 6,5 años), que residen en Argentina, coincidiendo con el año de ingreso escolar. N: 678.907 según Censo 2010. Tabla 2.

Tiempo de la evaluación

Se calcularon los AVG en los niños detectados por el TUP y en los familiares a los que se ampliaría el tamizaje, hasta los 60 años, lo que equivale a 54 años de evaluación para los niños y 30 para los progenitores. También se calcularon los AVAC en los familiares con eventos coronarios calculados.

Perspectiva

Se considera la perspectiva del Sistema de Salud de Argentina, pagador público (Ministerio de Salud de la Nación) teniendo en cuenta sólo los costos directos.

4.4. Fuentes de información y técnicas de recolección de datos.

Recopilación de datos (Tabla 13 Tabla 16 en 9. Anexos.)

- INDEC de Argentina. Censo 2010
- Datos del Ministerio de Salud Nacional de Argentina.
- Datos de perfil lipídico en niños. Los datos de Argentina son escasos pero coinciden con los niveles de lípidos publicados como resultado del "*European IDEFICS Study*", estudio multicéntrico realizado en 2014, y que se usarán como referencia.
- Costos según nomenclador nacional de las determinaciones de lípidos.
- Costos de consulta médica vestida promedio en ámbito público, OS y prepaga de los distintos niveles de consulta.
- Costos promedio de los estudios cardiológicos en el seguimiento.

- Datos sobre evolución de la HF Los datos de morbimortalidad de la HF se extraen de datos bibliográficos de la evolución natural de la enfermedad (tabla 1) y del Registro de Simon Broome de Hiperlipidemias Familiares, Estudio poblacional de Reino Unido. En este registro hay datos disponibles de la evolución de la enfermedad con y sin tratamiento con estatinas, hasta los 60 años de edad.

5. Resultados.

Los resultados del diagnóstico de HF en los niño/as caso índice y sus familiares fueron calculados para una población de 678.907 niño/as de 6 años según último censo poblacional del año 2010, y del número promedio de 3 hijos según el mismo censo. Se consideró que 1 progenitor y el 50% de los hijos padecen la enfermedad. No se extendió a familiares de 2do grado. Se estimaron los años AVG y los AVAC en casos de evento coronario para los casos que ingresaron al tamizaje y los familiares de primer grado.

Expectativa de vida

Se revisaron los datos de los pacientes con hipercolesterolemia con y sin tratamiento de los registros de Simon Broome, y se compararon con la expectativa de vida para la población general. Se tuvieron en cuenta datos de evolución natural de la enfermedad publicados previamente al uso de tratamientos hipolipemiantes efectivos, antes de 1992, y los posteriores. Estos datos serían lo más cercano a Evolución natural de la enfermedad vs Tratamiento.

En todos los cortes etarios la esperanza de vida es mayor en mujeres que en hombres. La expectativa de vida en los pacientes no tratados es mayor según avanza la edad debido a la mortalidad más temprana de los casos más severos. A partir de los 60 años no existe diferencia en la expectativa de vida ya que los pacientes con o sin tratamiento que alcanzan los 60 años tienen similar tasa de mortalidad a la población general de ahí en más. Existe en los datos del Registro de Simon Broome una paradoja: los pacientes con HF con o sin tratamiento tienen mayor expectativa de vida que la población general a partir de los 60 años. La explicación responde a que esta población de pacientes con HF es un pequeño porcentaje de pacientes con seguimiento médico especializado y cuidados generales de la salud, con menor prevalencia de otros factores de riesgo como, por ejemplo, el tabaquismo.

Efectividad y Utilidad. Años de vida ganados y Años de vida ajustados por calidad.

Los AVG se calcularon como la diferencia entre la expectativa de vida de los pacientes HF con tratamiento y sin tratamiento. Tabla 6. Esta diferencia es mayor cuanto más temprano es el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Se tomaron para el caso índice del tamizaje y los hermano/as los datos de pacientes medicados desde los 16 años ya que no existen aún datos de sobrevida en pacientes medicados a edades más tempranas.

Se toman estos parámetros con el objetivo de evaluar el peor escenario. En la literatura se describen distintas tasas de diagnóstico a familiares, avanzando a familiares de 2do grado.

Se calcularon los AVAC según la probabilidad de los progenitores de presentar eventos coronarios. Tabla 7

Con la estrategia evaluada, el TUP, se ganarían 8,14 años de vida. Los datos disponibles subestiman la efectividad dado que actualmente se ganan años de tratamiento hipolipemiante comenzando entre los 8-10 años como proponen las guías actuales. Esto retrasaría la edad en que los pacientes alcancen el umbral de acumulación de lípidos necesario para provocar eventos coronarios.

Tabla 6: Esperanza de vida (años) de personas con Hipercolesterolemia Familiar con y sin tratamiento.

Hombres				
Edad (años)	Población general	HF sin tratamiento	HF tratada	Incremento
16		65,64	72,76	7,12
20	75,64	65,83	72,97	7,14
35		72,96	75,05	2,09
45	76,86	76,56	76,97	0,41
55		79,11	79,23	0,12
60	78,8	80,13	80,13	-
Mujeres				
Edad (años)	Población general	HF sin tratamiento	HF tratada	Incremento
16		71,87	81,04	9,17
20	80,64	71,93	81,11	9,18
35		73,96	81,69	7,73
45	81,37	77,05	82,38	5,33
55		81,63	83,26	1,63
60	82,86	83,61	83,61	-

Tabla 7: Riesgo estimado, en porcentajes, de tener síntomas coronarios o morir de infarto de miocardio en pacientes con HF heterocigota a diferentes edades

EDAD	HOMBRES CON HF HETEROCIGOTA		MUJERES CON HF HETEROCIGOTA	
	Síntomas Coronarios	Muerte Coronaria	Síntomas Coronarios	Muerte Coronaria
40 años	20		3	0
50 años	45	25	20	2
60 años	75	50	45	15
70 años	-	80	75	30

Fuente. *The genetic and metabolic bases of inherited disease. Cap. 120. Golstein J, Hobbs H, Brown m.*

Número necesario para el Tamizaje

Se trata del número necesario de individuos que deben ingresar al tamizaje para identificar un caso positivo de HF. Esta cifra varía según estrategia de detección y por la prevalencia de HF en la población que se está examinando.

No contamos en nuestro país con datos de prevalencia de HF por lo que se asumen distintas probabilidades de prevalencia que van de 1 cada 200a 1 cada 500 personas, según datos de la literatura médica.

Se deduce entonces que se deberán estudiar entre 200 a 500 niños para encontrar 1 caso índice. La eficacia del TUP se amplía un 150% al extender el tamizaje a los familiares de primer grado.

Costos del TUP

Se evaluaron los costos directos del TUP desde la perspectiva del Sistema de Salud. Tabla

Los costos por caso detectado incluyen los costos de estudiar el número de niños necesario para encontrar un caso.

Costos de las drogas: Los costos de las drogas se calcularon desde el momento del diagnóstico a los 60 años. Si bien los niños tienen más tiempo de vida para el tratamiento, las dosis que utilizan son menores. Se realizó el cálculo con tratamiento convencional con estatinas potentes, atorvastatina, a una dosis promedio de 10 mg/día desde los 8 a 20 años y de 20mg /día de los 20 a 60 años.

Se utilizaron costos de farmacia, mercado minorista, como peor escenario. Estos costos pueden reducirse drásticamente con distintas medidas de salud pública.

Costos de los eventos coronarios: Se recurrió a datos de costo de los distintos eventos coronarios y del seguimiento a largo plazo de los mismos, del Ministerio de Salud de la Nación y de datos bibliográficos de Argentina. Si bien la literatura es escasa los datos son coincidentes. Las mujeres y los pacientes que comienzan tratamiento precozmente tienen costos más bajos de Eventos coronarios por presentar menor riesgo. Como se mencionó previamente los datos de hombres y mujeres se promedian también en lo referente a costos. Tabla 8

Se asumió que el tratamiento con estatinas reduce el número de eventos coronarios fatales y no fatales provocando un ahorro neto del tratamiento, especialmente cuando los diagnosticados son niños o jóvenes.

Tabla 8 Datos en Argentina de Costos de Eventos Cardiovasculares

Fuente	Año	desde	Costo IAM por evento (en dólares US)	Evento coronario agudo	Costo seguimiento por año
Rubinstein	2015	Sistema de salud	\$ 5.765 (4.612-6.818)	\$ 1.199 (959-1.439)	
Rodríguez	2014		\$ 6.143 (± 2001)		\$ 1.703 (1.326-2.083)
Ministerio de Salud	2015	Sistema de Salud	\$ 6.255 (Cirugía, hemodinamia, internación)		
MediaCosto IAM por evento: \$ 6.021					

Árbol de Decisión

Para construir el árbol de decisión se tomaron las siguientes presunciones:

- La estrategia de detección de caso índice (IC) está dirigida a los niños de 6 años con colesterol total mayor 250 mg/dL que concurren al control pediátrico e ingresaron en el tamizaje. Este valor corresponde al Percentilo 99º para la edad.
- La estrategia de tamizaje se aplicó a los progenitores y hermanos del caso índice realizándose en este caso dosaje de Colesterol LDL. En los adultos se asumió como positivo si los niveles de LDL fueron superiores a 190 mg/dl, o en su defecto el CT superior a 290 mg/dl. En los menores de 16 años se asumió como positivo si los niveles de LDL fueron superiores a 155 mg/dl, o en su defecto el CT superior a 250 mg/dl.
- La edad de natalidad se asumió como de 27 años para ambos progenitores.
- Se asumió que el 80% de los pacientes con diagnóstico de HF recibirían tratamiento farmacológico adecuado.
- El costo del seguimiento y tratamiento de la HF se calculó hasta los 60 años.

Probabilidades asignadas a los distintos niveles

Nivel 1: Probabilidad del niño de concurrir a la consulta y realizar el laboratorio, 63%.

Nivel 2: Probabilidad de que el Colesterol sea normal. Se eligió como punto de corte el percentilo 99 del nivel de colesterol y LDL para sexo y edad como límite de normalidad. Se espera entonces que el 99% de la población será normal.

Nivel 3: Probabilidad de que teniendo un colesterol alto no concorra a la segunda consulta. Se utilizarán datos de la literatura médica que sugieren que un 25% no concurriría a la segunda consulta teniendo un colesterol alto.

Nivel 4: Probabilidad de tener un colesterol normal en el segundo laboratorio a pesar de un primer resultado alto. Se ha estimado un coeficiente que combina variabilidad biológica y variabilidad analítica para el Colesterol y el LDL que es de 6,5%.

Nivel 5: Probabilidad de que teniendo 2 valores altos no complete los criterios clínicos para HF. La probabilidad de tener HF luego de tener nivel elevado de colesterol se calculará usando Teorema de Bayes $P(A|B)=\frac{P(B|A) \cdot P(A)}{P(B)}$ y en base a

- la prevalencia de FH $[P(HF)]$ estimada para la población
- la probabilidad de tener colesterol alto teniendo HF $[P(HC|HF)]$
- la probabilidad de tener colesterol alto en la población general $[P(HC)]$

$$P(HF|HC)=\frac{P(HC|HF) \cdot P(HF)}{P(HC)}$$

Dado que no existen datos locales se tomarán de la literatura las probabilidades que representen el peor escenario.

Nivel 6: Probabilidad de tener 2 valores altos y tener HF. Es la probabilidad de que el niño vaya a tratamiento para HF.

Los resultados del diagnóstico de HF en los niños caso índice y sus familiares fueron calculados en forma determinística. La población niño/as de 6 años según último censo poblacional del año 2010 es de 678.907, y el número promedio es de 3 hijos según el mismo censo. Se consideró que 1 progenitor y el 50% de los hijos padecen la enfermedad. No se extendió a familiares de 2do grado. Se estimaron los años de vida ganados y los AVAC para los casos calculados de eventos coronarios.

Análisis de Costo-Efectividad

Se evaluaron 3 escenarios en forma progresiva:

1. Costo Efectividad del TUP evaluando sólo a los niño/as que ingresan.
2. Costo Efectividad del TUP evaluando a los niño/as que ingresan y los familiares de 1er grado.
3. Costo Efectividad del TUP evaluando a los niño/as que ingresan y los familiares de 1er grado con ajuste según calidad de vida en los progenitores por los eventos coronarios probables.

1. Escenario TUP sólo niño/as. Diagnóstico de HF, tratamiento y seguimiento 50 años.

En este escenario se midieron los resultados del TUP considerando sólo los costos directos del tamizaje en todos los niños ingresados, los costos del seguimiento y del tratamiento farmacológico en los casos índices diagnosticados, y los años de vida ganados en ellos.

Cada niño diagnosticado que cumple seguimiento y tratamiento gana 8,14 años de vida. La tasa de costo efectividad incremental (TCEI) fue de 1.464,31 dólares/AVG.

Se calculó una tasa de descuento del 5% anual para costos y beneficios según lo recomendado para estudios de evaluación económica de la salud en Latinoamérica, para los dos escenarios. En el primer escenario (sólo caso índice) la TCEI con descuento varió de 1.464,31 a 1.726,50 dólares/AVG. Tabla 10

2. Escenario TUP HF con 50 años tratamiento y seguimiento + tamizaje a familiares con seguimiento y tratamiento.

En el escenario 2, se sumó el efecto de diagnosticar a los familiares de primer grado, 1 progenitor y 0,5 hermano por cada caso índice. Se consideró que el hermano tiene los mismos costos de seguimiento y tratamiento, y también los mismos AVG. Para el progenitor se calculó un costo anual del tratamiento mayor relacionado a dosis más altas de estatinas indicadas en adultos, y un número menor de AVG, 4,755, según surge de tablas de vida. Con estos datos, sumados a los del caso índice se obtuvo una TCEI de 1.785,82 dólares por AVG.

Al aplicar el descuento tanto en costos como en beneficios, la TCEI varió de 1.785,82 a 2.060,23 dólares por AVG. Tabla 10

3. Escenario con TUP caso índice, familiares de 1er grado HF y Enfermedad coronaria

En el tercerescenario, al análisis anterior se agregó la probabilidad de que los pacientes HF sin tratamiento realicen un evento coronario antes de los 50 años que no les cause la muerte pero que provoque costos y reduzca la calidad de vida en los años posteriores. Se tomaron datos de *Nutrition, Metabolism and Atherosclerosis Clinic*, *Institut de recherches cliniques de Montreal*, y *The Copenhagen General Population study*.

Se asumió una probabilidad de 0,3% de EC; se ajustaron los años de vida post EC con un índice 0,88; y se adjudicó un costo por EC promedio de 6.021 dólares.

La tasa de costo efectividad incremental (TCEI) fue de 2.060,23 dólares/AVAC, y descendió a 1.365,86 dólares/AVAC cuando se aplicó descuento 5% tanto para costos como para beneficios. Tabla 10

Tabla 9 Prevalencia de Enfermedad Coronaria en población con y sin HF

	Hipercolesterolemia Familiar	Población general
Hombres	27,67%	9,79%
Mujeres	22,1%	4,69%
Población Total	24,885%	7,24%

Fuente: Datos recogidos del *Danish general population, the Copenhagen General Population Study*

Tabla 10: Resumen de resultados de Estudio de Costo-Efectividad de SDA vs TUP

	Incremento de costos (dólares)	Incremento de efectividad	Unidades Efectividad	TCEI	TECI con descuento 5%	Unidades TCEI
Escenario 1	28,61	0,02	AVG	1491,36	1464,31	USD/AVG
Escenario 2	72,71	0,04	AVG	1785,82	1726,50	USD/AVG
Escenario 3	34,09	0,02	AVAC	2060,23	1365,86	USD/AVAC

Según datos del Banco Mundial el Producto Bruto Interno de Argentina en 2017 fue de 14.401,975 USD.

Análisis de Sensibilidad

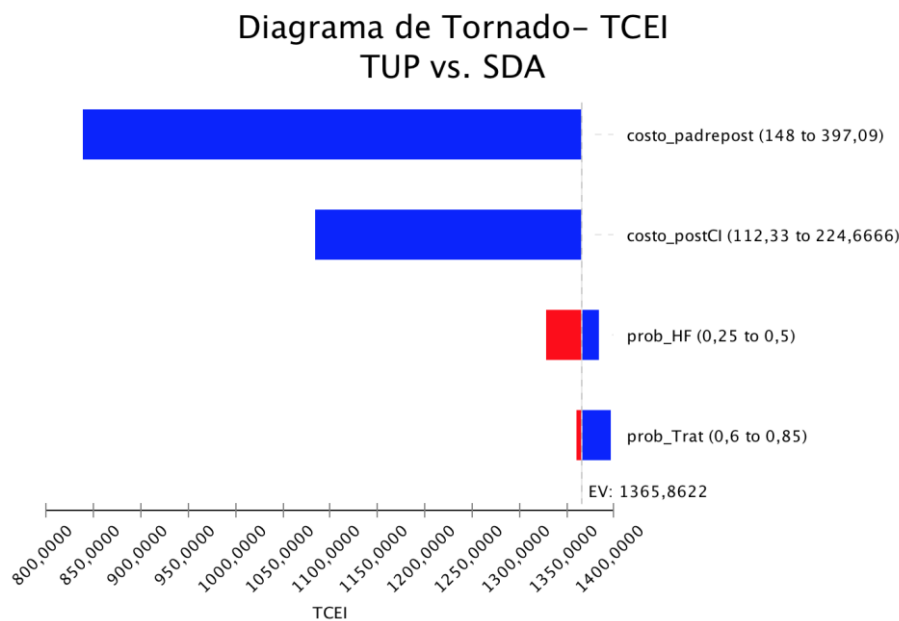
En el análisis univariado se analizaron los distintos modelos variando las probabilidades y los costos. Con todas las variaciones probadas el TUP continuó siendo costo-efectivo. Tabla 11

Tabla 11 Análisis de Sensibilidad univariado en los 3 modelos.

Variables	Valor para correr el modelo	Variación para análisis de Sensibilidad		TCEI	Relación
		Bajo	Alto		
Modelo TUP y caso índice				Dol/AVGLEC	
Costo de Tto post-diagnóstico por año	220,17	110,08	220,17	802,63-1465,35	Directa
Probabilidad de HF	0,003	0,0025	0,005	1382,42	Inversa
Probabilidad de adherencia al Tto	0,8	0,6	0,85	1382,42	Inversa
Tasa de descuento	0,05	0,03	0,1	1382,42	Inversa
Modelo TUP, caso índice, fliares 1º grado				Dol/AVGLEC	
CostoTto post-diagnóstico por año Caso índice	224,66	112,33	224,66	1764,20-2060,23	Directa
Costo Tto post-diagnóstico por año hermano	122,33	61,16	122,33	1928,01-2086,58	Directa
Costo Tto post-diagnóstico por año progen	397,09	148	397,09	1504,85-2060,23	Directa
Probabilidad de HF	0,003	0,0025	0,005	1384,65-1328,27	Inversa
Probabilidad de adherencia al Tto	0,8	0,6	0,85	2054,41-2093,19	Inversa
Tasa de descuento	0,05	0,03	0,1	2060,23-2313,75	Inversa
Modelo TUP, caso índice, fliares 1º grado. AVAC				DOL/AVAC	
CostoTto post-diagnóstico por año Caso índice	224,66	112,33	224,66	1084,52-1365,86	Directa
Costo Tto post-diagnóstico por año hermano	122,33	61,16	122,33	1237,7-1365,86	Directa
Costo Tto post-diagnóstico por año progen	397,09	148	397,09	838,04-1365,86	Directa
Probabilidad de HF	0,003	0,0025	0,005	1328,27-1384,65	Inversa
Probabilidad de adherencia al Tto	0,8	0,6	0,85	1360,48-1396,31	Inversa
Tasa de descuento	0,05	0,03	0,1	1232,91-1415,26	Inversa

En el análisis multivariado la variable de más peso en los 3 modelos fue el costo del tratamiento posterior al diagnóstico. Cuando se analizó al caso índice junto con familiares de primer grado, el mayor peso correspondió al costo del tratamiento del progenitor debido a que rinde menos AVG o AVC. **iError! No se encuentra el origen de la referencia..**

Figura 3. Análisis de Sensibilidad Multivariado (Escenario 2 TUP en caso índice y familiares de 1er grado)



El Tamizaje Universal Pediátrico realizado a los 6 años, resulta una estrategia altamente costo efectiva evaluando al caso índice y también ampliando el tamizaje a los familiares de primer grado (Cascada Inversa). La efectividad del tamizaje se consigue si los pacientes cumplen seguimiento y tratamiento adecuado.

6. Conclusiones.

El diagnóstico y tratamiento temprano de la Hipercolesterolemia Familiar representa una mejora en la calidad de atención pediátrica con beneficios futuros en el niño y beneficios cercanos en los progenitores. Poder detener la progresión de la enfermedad aterosclerótica en este grupo de pacientes con el más alto grado de riesgo cardiovascular debería tener impacto en la salud pública, aunque representen un porcentaje del total de las muertes por enfermedad cardiovascular.

La implementación de una tecnología como el TUP mejoraría la situación actual de subdiagnóstico de una manera costo efectiva. Medidas similares han sido tomadas en otros países. Se propone una metodología de diagnóstico sencilla, realizada en la consulta pediátrica del primer nivel de atención, a través de perfil lipídico, y con derivación para confirmación y seguimiento en los casos probables de HF. De esta manera no sólo se mantiene el menor costo, sino que resulta posible debido a que en nuestro país el diagnóstico molecular no es accesible en forma masiva aún.

El estudio de evaluación económica realizado muestra que el TUP en nuestro medio sería Costo-efectivo. La TCEI al compararlo con la situación actual de no tamizaje, es cercano a un 10-15% del PBI per cápita, ya sea tanto por año de vida ganado libre de eventos coronarios, como por año de vida ajustado por calidad.

7. Discusión – Propuestas.

Este estudio de Evaluación Económica, determinístico, del Tamizaje Universal Pediátrico para el diagnóstico temprano de la HF realizado a los 6 años de edad, demuestra que

resulta una estrategia altamente costo efectiva evaluando al caso índice, y también ampliando el tamizaje a los familiares de primer grado (Cascada Inversa). La efectividad del tamizaje se consigue si los pacientes cumplen seguimiento y tratamiento adecuado.

No hemos encontrado estudios similares realizados en Latinoamérica.

La ECV es la principal causa de muerte en el mundo y existe un interés creciente en la detección temprana de los factores de riesgo que intervienen en su desarrollo. Muchos de los factores aparecen en la infancia y se trasladan a la vida adulta (McGill HC Jr, 1998)

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables para generar aterosclerosis y ECV. (Yusuf S, 2004)

Dado que el proceso de aterosclerosis comienza tempranamente en la infancia, la hipercolesterolemia requiere un diagnóstico y manejo oportuno. (Mabuchi H, 1989) (European Atherosclerosis Society Consensus Panel, 2015)

Esto es aún más importante en los casos de HF en los que se heredan niveles muy elevados de colesterol y están presentes desde el nacimiento en adelante.

Los adultos jóvenes con HF sin tratamiento tienen una probabilidad de desarrollar enfermedad de las arterias coronarias casi 100 veces más elevada que en individuos no afectados. (Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group, 1991)

La HF afecta actualmente entre 88.000 a 176.000 personas en nuestro país quienes presentan alto riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, pero sólo un porcentaje menor al 1% lo conoce antes de su primer evento coronario. Las cifras varían según las tasas de prevalencia que se tomen para el cálculo de la población afectada ya que no existen estudios a nivel nacional.

La evolución natural de la enfermedad es bien conocida. Es totalmente asintomática en los primeras 2 décadas de la vida, y es probable que el primer síntoma sea un evento coronario entre los 30 y los 55 años. El diagnóstico se puede realizar muchos años antes de que la enfermedad provoque síntomas y consecuencias y sólo requiere estudio del perfil lipídico en plasma que alcanza para decidir conducta. Esto ha llevado a que distintos sistemas de salud en el mundo, que evaluaron el problema, hayan desarrollado diferentes estrategias de detección para identificar niños con HF. (Kavey RE, 2003)(Daniels SR, 2008)(American Academy of Pediatrics, 1992)(McCordle BW U. E., 2007).

El subdiagnóstico de la HF es un problema ampliamente distribuido. Países europeos como Holanda, Inglaterra y Dinamarca fueron los primeros en ensayar distintas formas de tamizaje y han mejorado su situación diagnóstica y de registro de evolución de los pacientes bajo tratamiento.

Existe suficiente evidencia de que el tratamiento temprano es beneficioso. El tratamiento farmacológico hipolipemiante convencional es efectivo en la reducción del colesterol y del riesgo de enfermedad coronaria, evitando muertes prematuras. En el Hospital Garrahan de Argentina se realiza seguimiento de pacientes pediátricos con HF que reciben tratamiento a partir de los primeros años, según la gravedad de los niveles de C-LDL y los antecedentes familiares de eventos coronarios, con datos de respuesta

al tratamiento farmacológico a lo largo de 10 años con descenso de 47% del valor medio de C-LDL sin efectos adversos severos. (Araujo MB, 2016)

En distintos países se han implementado variadas estrategias diagnósticas que han demostrado ser costo efectivas. Estas estrategias no son excluyentes y parece razonable sumar las más efectivas.

Podemos dividir las formas de tamizaje entre las selectivas, que estudian poblaciones con determinadas características, y las universales, masivas o poblacionales. En pediatría, los tamizajes selectivos fueron los más recomendados en décadas anteriores y proponían estudiar a los niños con antecedentes de ECV prematura o de hipercolesterolemia en familiares de primer grado. Este método, muy económico, también ha resultado muy poco efectivo con una sensibilidad media del 39% y una especificidad del 20-22%, siendo la primer dificultad la falta de conocimiento de los progenitores jóvenes de sus niveles de lípidos y la ausencia de eventos sintomáticos (O'Loughlin J, 2004). El otro tipo de tamizaje selectivo muy difundido actualmente es el que se denomina "en cascada" y corresponde al estudio de los familiares de primero y segundo grado de un caso índice que haya sufrido un evento coronario y presente hipercolesterolemia. Este método ha demostrado ser muy Costo-efectivo, pero requiere que un adulto sufra un evento coronario temprano. (Louter L, 2017)

La estrategia de tamizaje universal puede programarse para distintos grupos etarios. En general tiene la ventaja de dirigirse a las personas más jóvenes de modo que los beneficios para la salud se maximizan. En los niños es menor que en los adultos la superposición de los niveles de colesterol total o de C- LDL entre pacientes con FH y los que no tienen HF, siendo esto otra ventaja del tamizaje pediátrico. Wald y col presentaron en 2007 un estudio a través de un metaanálisis de datos publicados sobre colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL) en personas con y sin hipercolesterolemia familiar a distintas edades, con el objetivo de desarrollar una estrategia de cribado poblacional para la hipercolesterolemia familiar. En el análisis se usaron trece estudios que informaron 1907 casos y 16.221 controles. Diez de los estudios incluidos fueron estudios de casos y controles, con datos sobre la distribución de colesterol en individuos afectados y no afectados. Las concentraciones séricas tanto de colesterol total como de C-LDL discriminaron mejor entre las edades de 1 a 9 años a las personas con y sin hipercolesterolemia familiar, siendo las tasas de detección de 88%, 94% y 96% para tasas de falsos positivos de 0,1%, 0,5% y 1%, respectivamente. La detección en recién nacidos fue mucho menos efectiva. Una vez que se identifica a un niño afectado, la medición del colesterol detectaría alrededor del 96% de los padres con el trastorno, utilizando la regla simple de que el padre con la concentración de colesterol sérico más alta es el progenitor afectado. Los autores proponen el tamizaje de niños y padres para la hipercolesterolemia familiar que provocaría un impacto considerable en la prevención de las consecuencias médicas de este trastorno en dos generaciones simultáneamente. (Wald DS B. J., 2007)

Otro metaanálisis realizado por la *Task Force* encontró que los estudios de tamizaje universal para la detección de dislipidemias sugirieron una efectividad diagnóstica de 0,13% a 0,48% para detectar HF en la infancia, pero no se encontraron pruebas directas sobre la relación entre el tamizaje y los resultados de la HF en la niñez o la edad adulta. Una gran cantidad de estudios randomizados y controlados de buena calidad sugiere que el tratamiento hipolipemiente para niños con HF mejora los niveles de lípidos hasta en un 50% con pocos daños a corto plazo. No hubo pruebas

disponibles para evaluar el uso durante toda la vida, y no se encontraron pruebas directas sobre la relación entre los niveles de lípidos o el tratamiento en la infancia y el infarto de miocardio o los resultados del accidente cerebrovascular en la edad adulta. Esta ausencia de evidencia es una situación esperable en pediatría porque para demostrar beneficios en el número de eventos son necesarios estudios de largo plazo, que superan los años de evaluación disponible hasta la fecha. En su defecto, existen trabajos que muestran mejoría de marcadores intermedios como el grosor de la pared arterial en pacientes que reciben tratamiento desde la etapa pediátrica (Kusters DM W. A., 2014) (Kusters DM A. H., 2014).

Las evaluaciones económicas sanitarias son *análisis comparativos de acciones alternativas en términos de sus costos y beneficios*. Son necesarias para decidir la mejor utilización de recursos. Drummond menciona 3 razones importantes que las justifican:

1. *"Sin un análisis sistemático, es difícil identificar las alternativas relevantes con claridad"*. Por ejemplo, en el caso de la presente evaluación se compara la nueva tecnología el TUP con la situación anterior.
2. *"El punto de vista que se asuma en un análisis es importante"*. Se eligió en este estudio el enfoque del Ministerio de Salud dadas las características de nuestro sistema de salud y por creer que es este enfoque necesario para que pueda ser el método efectivo y puedan medirse resultados.
3. *"Sin mediciones puede ser impredecible la magnitud de las categorías cuantificables"* (Drummond, 2001)

En Argentina y en el ámbito pediátrico las dislipidemias han sido tomadas como objeto de estudio y seguimiento por los Pediatras dedicados a la Nutrición. En el año 2015, desde la Sociedad Argentina de Pediatría, se revisaron los aspectos médicos de la HF y de las dislipidemias pediátricas en general, los beneficios y nivel de seguridad de los actuales tratamientos, y la necesidad de una mejora diagnóstica. Se realizó una encuesta a todos los miembros del comité de Nutrición de la SAP, 150 especialistas distribuidos en todo el país, con 2 preguntas a responder: ¿Cuántos pacientes con diagnóstico probable de HF tiene en seguimiento? ¿Cuántos de estos pacientes tienen tratamiento farmacológico continuo? Los resultados de esta encuesta arrojaron que, de un número esperable de 20.444 niños de 1 a 14 años, según la prevalencia tradicional de 1/500 personas, menos de 200 niños fueron diagnosticados y estaban siendo tratados, menos del 1% (datos no mostrados). Los datos no fueron precisos debido a que sólo en el Hospital Garrahan se cuenta con registro de pacientes con dislipidemias, con un número de 104 pacientes con HF probable registrados. Se elaboró un documento por consenso con actualización de guías de manejo y donde se propone tamizaje universal a los niños a los 6 años de edad. (Comité de nutrición. Sociedad Argentina de Pediatría, 2015)

La implementación de una nueva tecnología sanitaria debería cumplir primero una justificación médica, luego una justificación económica y por último es necesaria una decisión política.

Las Evaluaciones Económicas no son trasladables en general desde países con distinta situación económica y distintos sistemas de salud. Esto motivó la realización de un estudio determinístico que aportase datos acerca de la costo efectividad del TUP en la Argentina.

Existe información que apoya la hipótesis acerca de que un diagnóstico de HF en la infancia mejora la evolución de la enfermedad, ha probado ser segura, mejora la

adherencia al tratamiento, y disminuye la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular. La recomendación actual en niños con HF es comenzar el tratamiento farmacológico entre los 8-10 años de edad (European Atherosclerosis Society Consensus Panel, 2015). El tamizaje a los 6 años permitiría realizar el proceso diagnóstico en los casos positivos, tanto para el caso índice como para los familiares detectados (cascada inversa), medir la respuesta a la dieta hipolipemiente y decidir el momento oportuno para el tratamiento farmacológico cuando fuese necesario, sin solución de continuidad entre las distintas etapas del proceso.

Wald y col. demostraron que la implementación del tamizaje universal a los 15 meses en la visita para vacunación obligatoria resultó costo efectiva. Con esta metodología se diagnosticaría a los adultos más tempranamente, lo que significa una ventaja, pero existe un período muy extenso entre el diagnóstico del niño y la toma de conducta, lo que en nuestro medio podría significar fracaso del tamizaje. (Wald DS B. J., 2016)

En la construcción del modelo se eligió siempre el peor escenario. Por ejemplo, el costo de medicamentos fue la variable de mayor peso en esta evaluación, y se utilizaron los precios de venta al público que son varias veces más altos que los que pueden resultar de licitaciones a través del Ministerios de Salud o de los convenios realizados por las Obras Sociales o prepagas con los Laboratorios o droguerías.

Los años de vida ganados corresponden a datos de pacientes que comenzaron tratamiento con estatinas a los 20 años. Es probable que iniciando tratamientos entre los 8-10 años el beneficio sea mayor, según lo demuestran algunos marcadores indirectos.

La probabilidad de los pacientes con HF de angina, IAM y muerte por ECV se estimaron aplicando los riesgos relativos informados para la población del registro de Simon Broome de HF de 1980-92. Los riesgos relativos de Simon Broome se relacionan con la mortalidad por ECV más que con los eventos totales de ECV. Simon Broome informó que no aumentó el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en HF.

Una debilidad de este trabajo ha sido la escasez de datos disponibles en Argentina tanto referidos a prevalencia de la HF como a los costos de los procedimientos y tratamientos en los distintos sectores de la salud. No se tuvo acceso a los costos de los eventos cardiovasculares en Obras Sociales, ni de Empresas de Medicina Prepaga. Se utilizaron los datos públicos provenientes de Ministerio de Salud, y los pocos datos publicados en revistas científicas. Para solucionar parcialmente la distorsión por el tiempo transcurrido desde la publicación, se dolarizaron los datos de los costos.

Se asumió que los pacientes con hipercolesterolemia o HF que adhieren al tratamiento reciben una terapia hipolipemiente adecuada; que todos los eventos coronarios ocurren a la edad media descripta en los registros; la intervención de diagnóstico se aplica sólo al primer año; el costo de seguimiento de HF se aplica a lo largo del horizonte temporal hasta los 60 años de edad; y la estructura del modelo reproduce la cadena de eventos de aplicación del TUP (brazo de intervención) o de la SDA, siguiendo la práctica clínica habitual (brazo de no intervención). Los hallazgos del modelo estudiado sugieren:

- La estrategia de TUP en la que se evaluó sólo el caso índice fue la más costo-efectiva.
- La estrategia de TUP donde se suma familiares de primer grado continúa siendo altamente costo efectiva para nuestro sistema de salud.

El modelo fue robusto habiendo soportado los análisis de sensibilidad.

Propuestas

Después de la publicación del consenso en el año 2015 y desde el Comité de Nutrición de la SAP, se realizaron distintas actividades que tuvieron como objetivos principales la difusión del "Consenso de dislipidemias en pediatría" en la comunidad científica y la educación de pediatras y especialistas acerca del diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y la HF en especial.

Las acciones que se desarrollaron fueron las siguientes:

- Curso a Distancia "Manejo de las dislipidemias en Pediatría". Curso dictado desde la plataforma virtual del Hospital Garrahan de 30 hs., con evaluación final. Entendemos que es un tema que ha avanzado en la última década y los pediatras y los médicos generalistas no han recibido suficiente formación de grado al respecto.
- Elaboración de un Consenso conjunto con la Sociedad Argentina de Cardiología acerca de la "Prevención de Factores de Riesgo Cardiovascular desde la Pediatría". Es muy importante que no se desperdicien oportunidades diagnósticas y tiempo de tratamiento. Los especialistas de pacientes adultos con HF deben conocer las pautas actuales de tratamiento en pediatría para una derivación oportuna.
- Instalación del tema en las reuniones científicas nacionales tanto del ámbito pediátrico como del de adultos.
- Aumento de horas de formación dedicadas a este tema en las Residencias de Pediatría.
- Estudio piloto en Consultorios Externos del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico en niños de 6 a 12 años, que concurren a consultorios externos entre 2015 y 2018. Se evaluaron 342 pacientes, 168 (49%) realizaron perfil lipídico. En cuanto a los antecedentes familiares, en el 12% había familiares con ECVP, ACV 8% y muerte súbita 4%. El 8% de las madres y el 6% de los padres dijeron tener Hipercolesterolemia mientras que el 52% de las madres y 69% de los padres desconocen su nivel de Colesterol. De los 168 niños estudiados, 6 niños (3,5%) tuvieron C-LDL mayor 160 mg/dl, con alta probabilidad de tratarse de HF (datos presentados, no publicados). Seguramente estos datos encontrados, con frecuencia de HF mucho más alta que las publicadas, se deben a que se trata de una población que concurre al hospital, no puede considerarse población general.

Con estas medidas se duplicó el número de consultas en la clínica de dislipidemias del Hospital Garrahan y el número de consultas a distancia recibidas, pero es insuficiente. A pesar de estos esfuerzos el número de niños y adolescentes diagnosticados no supera el 1% de los casos esperados.

A partir de esta Evaluación Económica se pretende acercar información a las autoridades del Ministerio de Salud acerca de la conveniencia de elaborar un programa para la mejora diagnóstica de la HF a través del TUP, que incluya

- Difusión a los profesionales de la salud en general, pero especialmente a los pediatras y médicos generalistas del primer nivel de atención
- Difusión a la población de la importancia de realizar el tamizaje y de la adherencia al tratamiento.
- Establecer mecanismos para asegurar el tratamiento a todos los pacientes diagnosticados ya que es el tratamiento farmacológico, sumado a otras medidas saludables, lo que puede mejorar la supervivencia de estos pacientes.

8. Bibliografía.

- Ademi Z, W. G. (2014). Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lídlo* , 390-400.
- American Academy of Pediatrics. (1992). National Cholesterol Education Program; report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* (89), 525–84.
- Ara R, W. A. (Jul de 2011). (NICE), London: National Institute for Health and Care Excellence. Recuperado el 1 de August de 2017, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425824/>
- Araujo MB, P. M. (2016). A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* , 29 (11), 1285-1291.
- Chen CX, H. J. (2015). Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment strategies for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. *Int J Cardiol* , 417-424.
- Comité de nutrición. Sociedad Argentina de Pediatría. (2015). Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría . *Archivos Argentinos de Pediatría* , 113 (2), 177-186.
- Cottrell L, J. C. (2013). Individual, family, community, and policy level impact of a school-based cardiovascular risk detection screening program for children in underserved, rural areas: the CARDIAC Project [published online June 5, 2013]. *J Obes* , 1-7.
- Cottrell L, L. C. (2015). Chronic disease risk screening: characteristics of parents who participate in screening with their children. *W V Med J* , 111 (1), 26-31.
- Daniels SR, G. F. (2008). Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* (122), 198–208.
- Dirección de Estadística e Información de Salud. (2012). Obtenido de <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>
- Dirección de Estadística e Información de Salud. (2016). <http://www.deis.msal.gov.ar/>. (M. d. Salud, Productor) Obtenido de DEIS.
- Drummond, M. (2001). *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria* (2da ed.). Madrid, España: Díaz de Santos.
- Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. (2007). Obtenido de msal: <http://www.extensioncbc.com.ar/wp-content/uploads/ENNyS-2007.pdf>
- European Atherosclerosis Society Consensus Panel. (2015). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* , 36 (36), 2425-37.
- Goldstein J, T. O. (2016). <http://ommbid.mhmedical.com>. Recuperado el 8 de Enero de 2016

- Goldstein, J. (2015). <http://ommbid.mhmedical.com>. Recuperado el 8 de enero de 2016
- Goodacre S, N. J. (2004). Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ*, 328 (7434), 254.
- Gooding HC, S. R. (2016). Adolescent Perceptions of Cholesterol Screening Results: "Young Invincibles" or Developing Adults? *J Adolesc Health*, 59 (2), 162-70.
- Implementation of lipid screening guidelines in children by primary pediatric providers. 2014 *The Journal of pediatrics* 1643572-576
- INDEC. (2010). Obtenido de Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010: https://www.indec.gov.ar/censos_total_pais.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135&t=3&s=0&c=2010
- John C, N. W. (2012). Screening children for hyperlipidemia by primary care physicians in West Virginia. *W V Med J*, 108 (3), 30-5.
- Kavey RE, D. S. (2003). American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* (107), 1562–6.
- Kerr M, P. R. (2017). Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*, 1832-1839.
- Kusters DM, A. H. (2014). Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*, 312, 1055 – 1057.
- Kusters DM, W. A. (2014). Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*, 114, 307 – 310.
- Lázaro P, P. d.-M.-J.-D. (2017). Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia.;11(1):. *J Clin Lipidol*, 11 (1), 260-271.
- Louter L, D. J. (2017). Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler*, 30, 77-85.
- Lozano P, H. N. (Aug de 2016). *Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S.* Recuperado el 4 de Junio de 2017, de Preventive Services Task Force [Internet] Agency for Healthcare: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379718/>
- Mabuchi H, K. J. (1989). Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 79, 225–32.
- Marang-van de Mheen, P. J., Bonneux, L., Bonsel, G. J., & Klazinga, N. S. (2002). Cost-effectiveness of a family and DNA based screening programme on familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *Eur Heart J*, 23 (24), 1922-30.

Marks , D., Thorogood , M., HAW, N., & Wonderling , D. (2003). Comparing costs and benefits over a 10 year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening. *J Public Health Med , 25* (1), 47-52.

Marks, D., & et al. (2000). Screening for hypercholesterolemia versus case finding for familial hypercholesterolemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Tecnology Assesment , 4* (29).

Marks, D., Wonderling, D., & Thorogood, M. (2002). Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *Br Med J , 324* (7349), 1303-6.

McCrintle BW, G. S. (2016). Hypercholesterolemia? *N Engl J Med , 375* (17), 1685-1686.

McCrintle BW, U. E. (2007). Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the. *Circulation , 115*, 1948-67.

McGill HC Jr, M. C. (1998). Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Review. *Am J Cardiol , 82* (10B), 30T-36T.

Melsop KA, B. D. (2003). Quality of life and time trade-off utility measures in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal , 145* (1), 36-41.

NCCP. (2008). *A model to estimate the cost-effectiveness of higher versus lower intensity statins in the treatment of coronary heart disease. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood*. London: National Collaborating Centre for Primary Care.

Nherera , L., Marks , D., Minhas , R., Thorogood , M., & Humphries, S. E. (2011). Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart , 97* (14), 1175-81.

O'Loughlin J, L. B. (2004). Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics , 113*, 1723-7.

Office for National Statistics. (2004). Obtenido de ONS (1998) Mortality Statistics – Cause (DH2 No. 24), Stationery Office: London: <https://www.ons.gov.uk/ons/.../mortality-statistics--cause...dh2.../mortality-statistics--caus...>

Oliva, j., Moreno , S. G., & Mata , P. (2009). Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol , 62* (1), 57-65.

Pelczarska A, J. M.-L. (2018). The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. *Atherosclerosis , 270*, 132-138.

Prades, J. P. (2003). *MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE NUEVAS PRESTACIONES*. Barcelona, España: Ministerio de Sanidad y Consumo.

-
- Rosso A, P. E. (2017). The Cost-effectiveness of Genetic Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Systematic Review. *Ann Ig* , 29 (5) , :464-480.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. (1999). Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* (142), 105-112.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. (1991). Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* , 303, 893-6.
- Skovby F, M. S. (1991). Screening for familial hypercholesterolaemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Arch Dis Child* , 66 (7), 844-847.
- Stempel H, D. A. (2016). Referral Patterns and Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia in a Pediatric Lipid Clinic. *J Pediatr* , 178, 285-287.
- Tsevat J, G. L. (1993). Stability of time-tradeoff utilities in survivors of myocardial infarction. *Med Decis Making* , 13 (2), 161-165.
- Urbina EM, d. F. (2016). Lipid Screening in Children and Adolescents. *JAMA* . , 316 (6), 589-591.
- Valle CW, B. H.-S. (2015). Physicians' Lack of adherence to National Heart, Lung and Blood Institute Guidelines for Pediatric Lipid Screening. *Clin Pediatr (Phila)* , 54 (12), 1200-5.
- Wald DS, B. J. (2016). Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* , 375 (17), 1628-1637.
- Wald DS, B. J. (2007). Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* . , 335 (7620), 599.
- Ward S, L. J. (2005). *Statins for the Prevention of Coronary Events: Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of the National Institute for Clinical Excellence*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Wonderling , D., Umans-Eckenhausen , M. A., & Marks , D. (2004). Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med* , 4 (1), 97-104.
- Yusuf S, H. S. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* , 364, 937-52.

9. Anexos.

Tabla 12: Datos Poblacionales recogidos de Organismos Nacionales

Dato	N	Fuente
Población total argentina	40.117.096	Censo Nacional 2010 INDEC ARG (INDEC, 2010)
Varones	19.523.766	
Mujeres	2.0593.330	
Población de 0 a15 años	102.2317	
Población de 6 años (EDAD DEL TAMIZAJE)	678.907	
Varones 50,8%	344.885	
Mujeres 49,2%	334.022	
Nº de hijos (promedio país)	3	
Personas muertas por IAM (incluye enf. isquémica, insuf. cardíaca, aterosclerosis)		
Varones Total 2012	26.487	DEIS. MINISTERIO DE SALUD. 2012 (Dirección de Estadística e Información de Salud, 2012)
<35 años	297	
35-54 años	2.243	
55-64 años	4.091	
65-74 años	6.322	
Mujeres Total 2012	26.113	DEIS. MINISTERIO DE SALUD. 2012 (Dirección de Estadística e Información de Salud, 2012)
<35 años	138	
35-54 años	733	
55-64 años	1500	
65-74 años	3418	
Esperanza de vida (años)	76,3	Ministerio de Salud Año 2012 (Dirección de Estadística e Información de Salud, 2012)
Varones	72,7	
Mujeres	79,9	
Años Potenciales de Vida Perdidos por causa Cardiovascular/10000 habitantes Total	80,93	
Varones	108,24	
Mujeres	53,67	

Tabla 13. Datos de la Hipercolesterolemia Familiar

Prevalencia de HF	1/500-1/200		<i>Metabolic and molecular bases of inherited diseases. OMMBID. Chapter 120. Joseph L. Goldstein, Helen H. Hobbs, Michael S. Brown</i>
Probabilidad de cada hijo de HF de heredar	0,5		
Probabilidad de la madre o el padre de HF de tener la enfermedad	0,5		
Nº estimado de personas con HF	80.234		Estimado según prevalencia
0-15 años	20.444		
Esperanza de vida en HF	Sin tratamiento	Con tratamiento	<i>England and wales. ONS (1998) Mortality Statistics. London</i>
Varones 20 años	65,83 años	72,97 años	
Varones 45 años	76,56 años	76,97 años	
Mujeres 20 años	71,93 años	81,11 años	
Proporción de niños que concurren a control en salud en argentina.	63,2%		ENNyS msal.gov.ar (pub. 2007)

(Goldstein, 2015) (Office for National Statistics, 2004) (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, 2007)

Tabla 14: Resumen de Probabilidades asumidas

Descripción	Notación	Probabilidad
Probabilidad de HF	$P(HF)$	0,002-0,005
Probabilidad de un individuo de no tener HF	$P(\emptyset HF)$	$1 - P(HF) = 0,998$
Probabilidad de que una persona con HF tenga Colesterol elevado	$P(HC HF)$	0,95
Probabilidad de que una persona sin HF tenga un Colesterol elevado	$P(HC \emptyset HF)$	$P(HC) - P(HC HF)$ $P(HF)/P(\emptyset HF) = 0.0481$
Probabilidad de que asista al 1er control	$P(A1)$	0,63
Probabilidad de tener Colesterol alto	$P(HC)$	0,05
Probabilidad de que asista al 2do control	$P(A2)$	0,75
Probabilidad de un Colesterol normal después de un Colesterol alto en 1er análisis	$P(E)$	0,065
Probabilidad de HF luego de un Colesterol alto en 2do análisis	$P(HF HC)$	$P(HC HF) P(FH)/P(HC) = 0,038$

Tabla 15: Costos del Tamizaje Universal Pediátrico

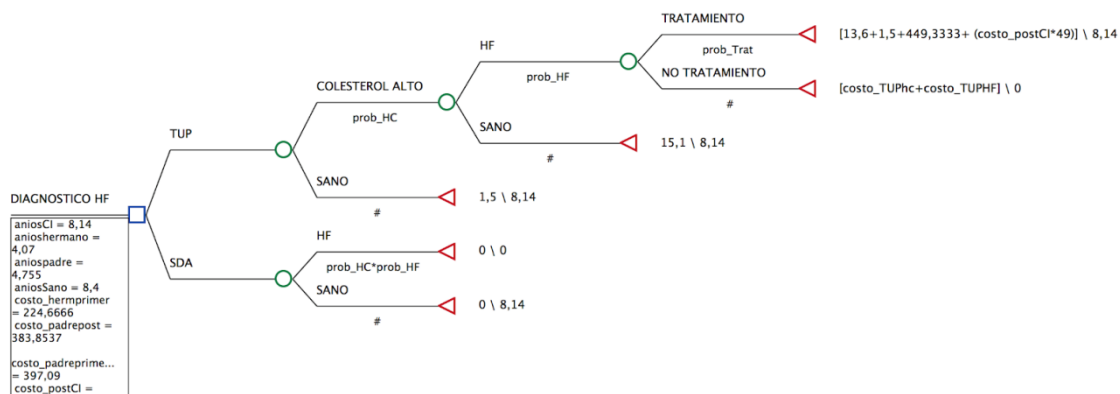
a. Consultas médicas			Costo en dólares
Consulta 1	Control pediátrico a los 6 años de edad de rutina	No suma costo	
Consulta 2	Consulta Pediátrica en número de pacientes estimados que realizaron tamizaje y concurren con resultado. Pedido de Control de perfil lipídico completo en el 1% de la población que presente valores elevados de Colesterol. 15 min.		
Consulta 3	Evaluación de resultado del segundo análisis y derivación en los pacientes con valores elevados	Costo medio de consulta vestida 8.6 dólares	8.6
Consulta 1 con especialista	Consulta donde el especialista decide diagnóstico y necesidad de seguimiento. Evalúa 1% de la población que ingresa al tamizaje y asume como positivos al 0,3 % de los pacientes ingresados.	Costo medio de consulta vestida 8.6 dólares	8.6
Consultas de seguimiento por especialista	Se contabilizarán 4 consultas anuales el 1er año de seguimiento, y 1 consultas anuales hasta los 60 años en 0.03% de población tamizada.	Costo medio de consulta vestida 8.6 dólares. n: 54 consultas	464.4
Consulta con cardiólogo	Una consulta anual desde diagnóstico a los 6 años hasta 60 años en 0.03% de población tamizada.	Costo medio de consulta vestida 8.6 dólares n: 25	215
Consulta con especialista de padre o madre	Primer año 4 consultas y luego 1 consulta por año desde edad promedio de padres hasta los 60 años.	Costo medio de consulta vestida 8.6 dólares. n: 29	249.4
Consulta con cardiólogo de padre madre	1 consulta por año desde edad promedio de padres hasta los 60 años.	Costo medio de consulta vestida 8.6 dólares. n: 25	215
b. Estudios de laboratorio			
Colesterol total	En 100% de pacientes en tamizaje una vez	Según nomenclador nacional 1.5	1.5

		dól n:1	
Perfil lipídico (CT, CLDL, CHDL, TG)	En 4,8% (falso positivo) 1 vez En 0,2% HF en seguimiento 4 veces /año, 2 años; 2 veces por año 50 años	Según nomenclador nacional 5 dólares n:1 n:104	5
c. Estudios complementarios			
Ecografía de carótida	1v cada 2-3 años	Según nomenclador de OS (promedio) 35 dólares n: 20	700
Ecocardiograma	1cada 2-3 años	Según nomenclador de OS (promedio) 35 dólares n: 20	700
d. Tratamiento farmacológico			
Niños Atorvastatina 10 mg/día	365 comprimidos por año, durante 50 años	Costo medio de distintas marcas disponibles al día de hoy según vademecum de farmacia. 15-20 dólares/mes	9000
Adultos. Atorvastatina 20 mg/día	365 comprimidos por año, durante 30 años		10800

Tabla 16: Costo Eventos Coronarios

Fuente	Año	desde	Costo IAM por evento (en dólares US)	Evento coronario agudo	Costo seguimiento por año
Rubinstein	2015	Sistema de salud	\$ 5765 (4612-6818)	\$ 1199 (959-1439)	
Rodríguez	2014		\$ 6143 (± 2001)		\$ 1703 (1326-2083)
Ministerio de Salud	2015	Sistema de Salud	\$ 6255 (Cirugía, hemodinamia, internación)		
			Media \$ 6021		

Figura 4: escenario 1 TUP vs SDA solo niños 6 años



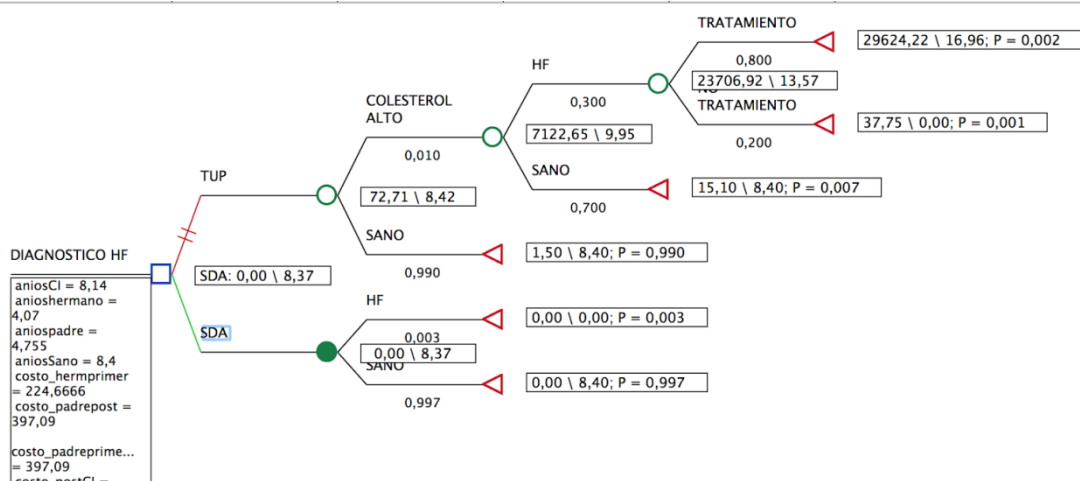
Cost-Effectiveness Rankings

Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr eff	Incr C/E (ICER)	NMB	C/E
▼ Excluding dominated								
undominated	SDA	0,00		8,12			0,00	0,00
undominated	TUP	28,61	28,61	8,14	0,02	1464,31	-28,61	3,52
▼ All								
undominated	SDA	0,00		8,12			0,00	0,00
undominated	TUP	28,61	28,61	8,14	0,02	1464,31	-28,61	3,52
▼ All referencing common baseline								
undominated	SDA	0,00		8,12			0,00	0,00
undominated	TUP	28,61	28,61	8,14	0,02	1464,31	-28,61	3,52
▼ All by Increasing effectiveness								
undominated	SDA	0,00		8,12			0,00	0,00
undominated	TUP	28,61		8,14			-28,61	3,52

Tabla 17: Costos en dólares para Escenarios 1 y 2. Nodo Terminal rama TUP HF con 50 años tratamiento y seguimiento + tamizaje a familiares con seguimiento y tratamiento.

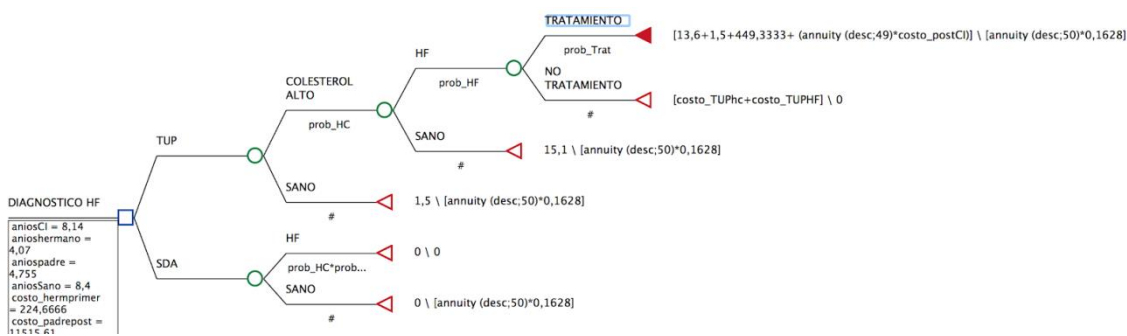
Nodo 1			0		
Nodo 2	1 dosaje CT	1	1.5	1.5	
Nodo 3	1 consulta esp	8.6	8.6	13.6	
	1 perfil lipídico	5	5		
Nodo 4	54 perfil lipídico	5	270	11458	11472.1
	54 consulta esp	8.6	700		
	30 consulta cardio	8.6	288		
	30 ecog carótida	20	600		
	30 ecocardiogr	20	600		
	52 años trat estatinas 10 mg	15 mensual 180 anual	9000		
Nodo 4 1 progenitor	30 perfil lipídico	5	150		
	30 consulta esp	8.6	241.8		
	15 consulta cardio	8.6	120.9		
	15 ecog carótida	20	300		
	15 ecocardiogramas	20	300		
	30 años trat estatinas 20 mg	30 mensual 360 anual	10800	11912,7	11912,7
Nodo 4 0,5 hermano				5227	5227
					28611,8

Figura 5: escenario 2 TUP vs SDA niños 6 años + familiares



Cost-Effectiveness Rankings

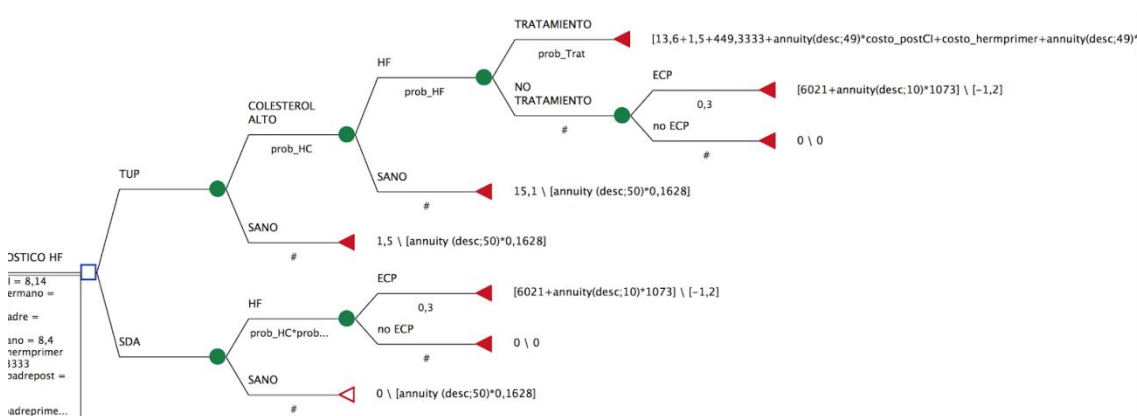
Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr eff	Incr C/E (ICER)	NMB	C/E
▼ Excluding dominated								
undominated	SDA	0,00		8,37			0,00	0,00
undominated	TUP	72,71	72,71	8,42	0,04	1785,82	-72,71	8,64
▼ All								
undominated	SDA	0,00		8,37			0,00	0,00
undominated	TUP	72,71	72,71	8,42	0,04	1785,82	-72,71	8,64
▼ All referencing common baseline								
undominated	SDA	0,00		8,37			0,00	0,00
undominated	TUP	72,71	72,71	8,42	0,04	1785,82	-72,71	8,64
▼ All by Increasing effectiveness								
undominated	SDA	0,00		8,37			0,00	0,00
undominated	TUP	72,71		8,42			-72,71	8,64



Cost-Effectiveness Rankings

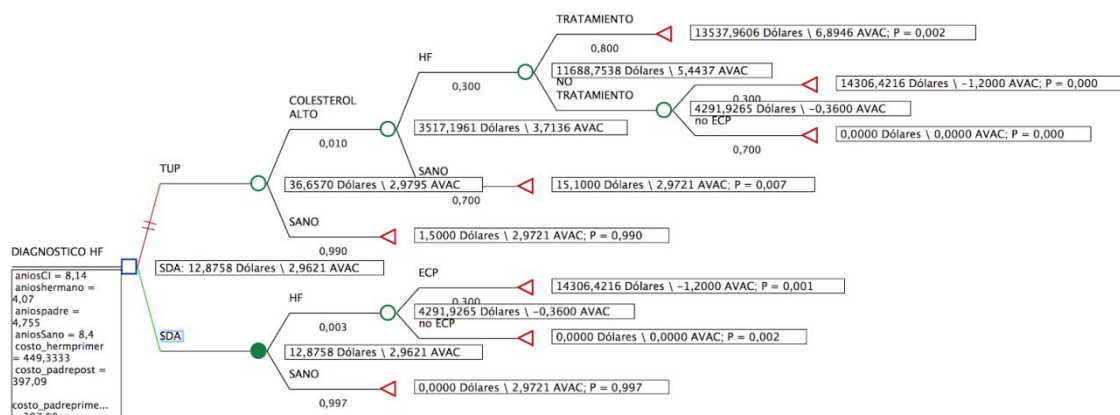
Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr eff	Incr C/E (ICER)	NMB	C/E
▼ Excluding dominated								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	12,32	12,32	2,97	0,01	1726,50	-12,32	4,15
▼ All								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	12,32	12,32	2,97	0,01	1726,50	-12,32	4,15
▼ All referencing common baseline								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	12,32	12,32	2,97	0,01	1726,50	-12,32	4,15
▼ All by Increasing effectiveness								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	12,32		2,97			-12,32	4,15

Figura 6: escenario 3 TUP vs SDA niños 6 años + familiares+ eventos coronarios



Cost-Effectiveness Rankings

Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr eff	Incr C/E (ICER)	NMB	C/E
▼ Excluding dominated								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	34,09	34,09	2,98	0,02	2060,23	-34,09	11,44
▼ All								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	34,09	34,09	2,98	0,02	2060,23	-34,09	11,44
▼ All referencing common baseline								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	34,09	34,09	2,98	0,02	2060,23	-34,09	11,44
▼ All by Increasing effectiveness								
undominated	SDA	0,00		2,96			0,00	0,00
undominated	TUP	34,09		2,98			-34,09	11,44



Cost-Effectiveness Rankings

Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr eff	Incr C/E (ICER)	NMB	C/E
▼ Excluding dominated								
undominated	SDA	12,8758		2,9621			-12,8758	4,3469
undominated	TUP	36,6570	23,7812	2,9795	0,0174	1365,8622	-36,6570	12,3031
▼ All								
undominated	SDA	12,8758		2,9621			-12,8758	4,3469
undominated	TUP	36,6570	23,7812	2,9795	0,0174	1365,8622	-36,6570	12,3031
▼ All referencing common baseline								
undominated	SDA	12,8758		2,9621			-12,8758	4,3469
undominated	TUP	36,6570	23,7812	2,9795	0,0174	1365,8622	-36,6570	12,3031
▼ All by Increasing effectiveness								
undominated	SDA	12,8758		2,9621			-12,8758	4,3469
undominated	TUP	36,6570		2,9795			-36,6570	12,3031