

Costos y beneficios esperables de una estrategia diagnóstica para la hipercolesterolemia familiar: el tamizaje universal pediátrico de hipercolesterolemia



Por María B. Araujo

Médica Pediatra.
Especialista en Nutrición Infantil
(Sociedad Argentina de Pediatría)
Especialista en Lípidos (Sociedad
Argentina de Lípidos)

Especialista en Administración Hospitalaria (ISALUD)
Magister en Economía y Gestión de la Salud (ISALUD)
Diplomada en Economía Política de la Salud
(Universidad Nacional de J. C. Paz)
Jefa del Servicio de Nutrición del Hospital Garrahan.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en el mundo. 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, 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), destinada al diagnóstico temprano y tratamiento de la HF, a nivel nacional. Se consideró la realización del TUP en el primer nivel de atención.

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 incluye-

ron 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.

Palabras clave: Análisis Costo-Beneficio, Pediatría, Atención Médica, Diagnóstico

Problema

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.

La hipercolesterolemia Familiar (HF) es causa de muerte por ECV prematura. Existen dos 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 1/300, es de alrededor de 66.000 niños y adolescentes, pero sólo un pequeño porcentaje menor al 1% se ha diagnosticado y está bajo supervisión médica en la actualidad. Por su parte, la forma homocigota de la enfermedad es mucho menos frecuente, con una prevalencia estimada 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.

Aualmente 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. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la HF en la infancia mejoran el riesgo cardiovascular posterior, y permiten 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, 2007).

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 y 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 persisten-

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	0	3	0
50 años	45	25	20	2
60 años	75	50	45	15
70 años	0	80	75	30

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

te progresión de la aterosclerosis, y con manifestaciones cardiovascularmente severas en la vida adulta temprana.

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. En la tabla 2 se resumen los tipos de tamizaje propuestos hasta hoy.

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.

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).

Surgieron las siguientes preguntas: ¿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? 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 previa: tamizaje selectivo, cascada de caso índice de adulto y diagnóstico oportunista en consulta pediátrica.

Objetivo general y específicos

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

Fueron objetivos específicos:

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

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. Se utilizaron 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, etcétera. Se buscaron los

Tabla 2
Métodos de Tamizaje

Tamizaje selectivo	I. Basado en la historia familiar de dislipidemia, ECVP o factores de riesgo de ECV en la persona Tamizada 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
Tamizaje de población general o universal	a. En recién nacidos b. En niños de 1 a 9 años c. De 10 a 18 años d. En adultos

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, Hypercolesterolemia, Familiar Hypercolesterolemia, Mass screening/Universal screening.

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 eligieron 16 estudios. Dos de los estudios fueron revisiones sistemáticas, ambas del año 2016. No se encontraron publicaciones de Argentina o Latinoamérica acerca del Tamizaje Universal de Hipercolesterolemia en pediatría.

En la bibliografía revisada, 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, es necesario contar con 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 tres 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 un 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 “HF probable”. El programa informó que 107 niños de los que participaron tenían “HF probable”, con una efectividad de diagnóstico de 1,3 casos por mil tamizados (Cottrell, 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 2.085 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 mil (Skovby, 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 dos 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 mayor a 231,7 mg/dl, o colesterol total mayor 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 proteína 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 una hipercolesterolemia asociada a la isoforma E4 de la apoE. No se identificó ninguna anomalía genética en las 66 personas restantes (24,3%). Los antecedentes familiares fueron negativos en el 50% a 75% de los pacientes con HF. 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 HF, se consideraron positivos, y su madre y su padre fueron estudiados. Se detectaron 40 niños y 40 padres con HF. 32 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 mil niños estudiados, 8 (4 niños y 4 padres) fueron identificados como positivos para HF, y en consecuencia con alto riesgo de ECV.

Participación en el Tamizaje Universal: de los estudios incluídos, sólo tres 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%. No hubo estudios que evaluaran daño secundario al tamizaje.

Evaluaciones económicas del tamizaje de Hipercolesterolemia: se encontraron 12 trabajos que realizaron evaluación económica (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, 2014; Chen, 2015; Kerr, 2017; Lázaro, 2017; Pelczarska A, 2018). La mayoría de las evaluaciones económicas se hicieron para otra estrategia, el 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 5.040 euros, mucho más bajo que el umbral oficial de 29.800 euros por AVAC. Los autores concluyen que las

estrategias son complementarias, y recomiendan utilizar una combinación de las mismas (Pelczarska, 2018).

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.

Metodología

Tipo de estudio: modelo teórico para investigar la costo-efectividad relativa de dos diferentes tecnologías sanitarias, el TUP versus la Situación diagnóstica previa (SDP), destinadas al diagnóstico temprano y tratamiento de la HF, a nivel nacional.

La efectividad se evaluó en términos de número de años de vida (AVG) y los años de vida 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, etcétera), 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 previa.** 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 diagnóstico oportunista en consulta pediátrica.

Protocolo del TUP

1. En la consulta ambulatoria de control pediátrico de los 6 años en el primer nivel de salud, el pediatra o médico de familia

solicitará colesterol total, además de las otras acciones preventivas organizadas en el sistema de salud para dicha consulta (vacunación, audiometría, etcétera).

2. Se realiza una segunda consulta pediátrica ambulatoria para evaluar resultados de todos los estudios solicitados, incluido el dosaje de Colesterol.
3. En los casos de niveles elevados de lípidos, el pediatra, según algoritmo de manejo en anexo, solicitará un nuevo laboratorio con perfil lipídico completo (CT, HDL, LDL, TG) y, si se repite la alteración, derivará a especialista en nutrición infantil, indicando además que concurren con perfil lipídico del padre y la madre.
4. En el consultorio el especialista confirma o descarta HF del niño (caso índice) y deriva al progenitor portador a un especialista de adultos, si el tamizaje fue positivo.

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 un progenitor con Hipercolesterolemia o con xantomas; y a los adultos con CT mayor a 290 mg/dl o CLDL mayor a 190 mg/dl con o sin xantomas, arco corneal o xantelasma y antecedentes de HC en la familia o ECV prematura.

Modelo de decisión (gráfico 1)

Cada nivel del modelo de decisión tiene distintas probabilidades de suceder. Se asumió el modelo de enfermedad que se muestra en el gráfico 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 un promedio de los datos hombre-mujer (tabla 3).

Gráfico 1

Modelo de decisión

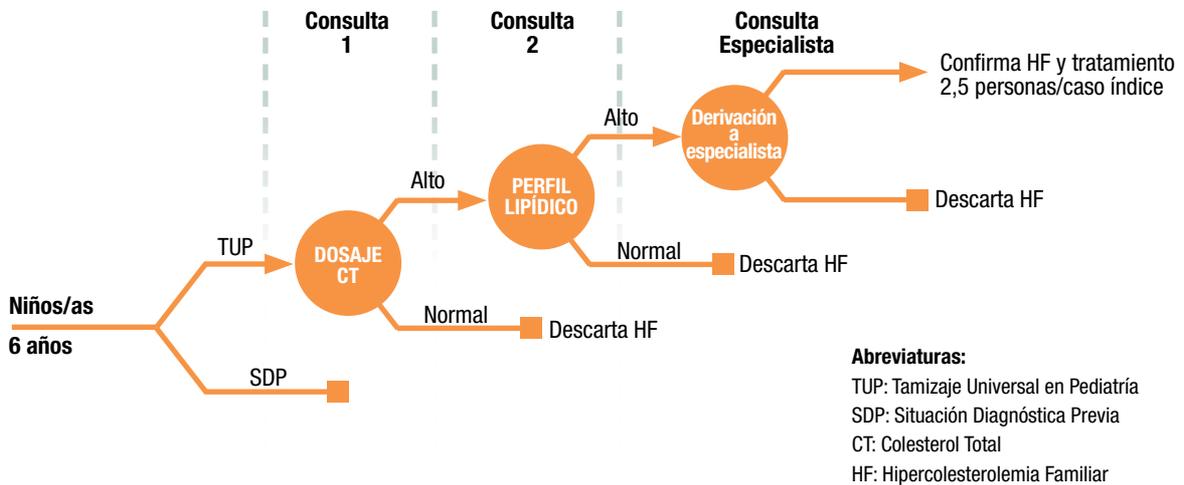
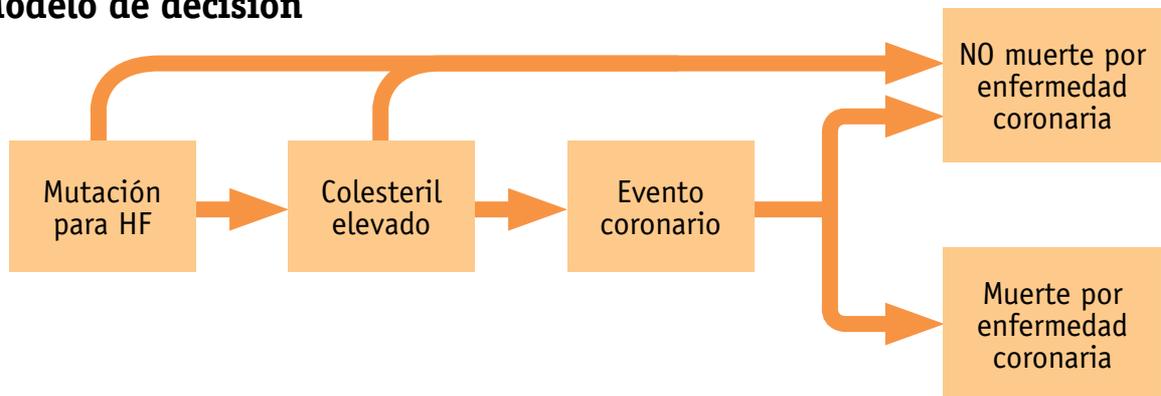


Gráfico 1

Modelo de decisión



Probabilidades asignadas a los distintos niveles

Se definió una probabilidad para cada nivel y escenario.

Costos: se evaluaron los costos directos del TUP (costo de laboratorio, costos de las consultas médicas) y del tratamiento posterior (costos de tratamiento farmacológico estándar y una consulta médica por año hasta los 60 años, costos de los estudios cardiológicos durante el seguimiento).

Efectividad: la efectividad se expresó como AVG y AVAC. Se consideraron en términos de años de vida que se ganarían según tablas de vida de la enfermedad y se ajustó según índices de calidad de vida luego de eventos coronarios (Ara, 2011).

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 definiciones propias de costo-efectividad.

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

Universo y características de la muestra

Población Objetivo: niños de 6 años (5,5 a 6,5 años) que residen en Argentina, coincidiendo con el año de ingreso escolar (678.907, según el Censo 2010).

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

Fuentes de información y técnicas de recolección de datos

- 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, obra social o 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 morbilidad de la HF se extrajeron de datos bibliográficos de la evolución natural de la enfermedad y del Registro de Simon Broome de Hiperlipidemias Familiares, Estudio poblacional de Reino Unido. En este registro existen datos disponibles de la evolución de la enfermedad con y sin tratamiento con estatinas, hasta los 60 años de edad.
- Análisis de Datos: se utilizaron los programas TreeAgePro versión 2017 y Excel.

Tabla 3
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(∅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 colesterol elevado	P(HC ∅HF)	$P(HC) - P(HC HF) P(HF)/P(∅HF)=0,0481$
Probabilidad de que asista al primer control	P(A1)	0,63
Probabilidad de tener colesterol alto	P(HC)	0,05
Probabilidad de que asista al segundo control	P(A2)	0,75
Probabilidad de un colesterol normal después de un colesterol alto en primer análisis	P(E)	0,065
Probabilidad de HF luego de un colesterol alto en segundo análisis	P(HF HC)	$P(HC HF) P(HF)/P(HC)=0,038$

Fuente

Resultados

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. 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 hermanos 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 tomaron estos parámetros con el objetivo de evaluar el peor escenario. Se calcularon los AVAC según la probabilidad de los progenitores de presentar eventos coronarios.

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 o 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.

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 la estrategia de detección y por la prevalencia de HF en la población que se está examinando. En Argentina tenemos datos parciales de prevalencia de HF 1/294 (Mar del Plata). Se deduce entonces que se deberán estudiar aproximadamente 300 niños para encontrar un caso índice. La eficacia del TUP se amplía un 150% al extender el tamizaje a los familiares de primer grado. Tabla 4 y 5.

Costos del TUP

Se evaluaron los costos directos del TUP desde la perspectiva del Sistema de Salud. Los costos por caso detectado incluyen los de estudiar el número de niños necesario para encontrar un caso.

Tabla 4
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 5
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.

Costos de las drogas: los costos de las drogas se calcularon desde el momento del diagnóstico hasta los 60 años. 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 utilizó el peor escenario: costos de farmacia, mercado minorista. 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.

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 6 y 7

Tabla 6
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
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
Consultas de seguimiento por especialista	Se contabilizarán cuatro consultas anuales el primer año de seguimiento, y una consulta anual 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, cuatro consultas y luego una 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	Una 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 dólares	1,5
Perfil lipídico (CT, CLDL, CHDL, TG)	En 4,8% (falso positivo) una vez En 0,2% HF en seguimiento, 4 veces por 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	Una vez cada 2 o 3 años	Según nomenclador de OS (promedio): 35 dólares n: 20	700
Ecocardiograma	Uno cada 2 o 3 años	Según nomenclador de OS (promedio) 35 dólares n: 20	700
Tratamiento farmacológico			
Niños Atorvastatina 10 mg/día	365 comprimidos por año, durante 50 años	Costo medio de distintas marcas disponibles, según vademecum de farmacia.	9.000
Adultos. Atorvastatina 20 mg/día	365 comprimidos por año, durante 30 años	15 a 20 dólares/mes	10.800

Los resultados del diagnóstico de HF en los niños caso índice y sus familiares fueron calculados en forma determinística. La población de niños de 6 años según el 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 un progenitor y el 50% de los hijos padecen la enfermedad. No se extendió a familiares de segundo grado. Se estimaron los años de vida ganados y los AVAC para los casos calculados de eventos coronarios.

Análisis de Costo-Efectividad

Se evaluaron tres escenarios en forma progresiva:

1. Costo Efectividad del TUP evaluando sólo a los niños que ingresan.
2. Costo Efectividad del TUP evaluando a los niños que ingresan y los familiares de primer grado.
3. Costo Efectividad del TUP evaluando a los niños que ingresan y los familiares de primer grado con ajuste según calidad de vida en los progenitores por los eventos coronarios probables (tabla 8).

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.

En el análisis multivariado, la variable de más peso en los tres 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.

El Tamizaje Universal Pediátrico realizado a los 6 años resultó 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.

Conclusiones

El diagnóstico y el 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.

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 aún accesible en forma masiva.

Tabla 7
Datos en Argentina de Costos de Eventos Cardiovasculares

Fuente	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)		

Tabla 8
Resumen de resultados de Estudio de Costo-Efectividad de SDA vs TUP

Según datos del Banco Mundial, el Producto Bruto Interno per cápita de Argentina en 2017 fue de 14.402 dólares

	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

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.

Discusión

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 se han 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, 1998). La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables para generar aterosclerosis y ECV (Yusuf, 2004). 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.

La evolución natural de la enfermedad es bien conocida. Es totalmente asintomática en los primeras dos 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, 2003; Daniels SR, 2008; American Academy of Pediatrics, 1992; McCrindle, 2007).

El subdiagnóstico de la HF es un problema ampliamente distribuido en el mundo. 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 hipolipemiente 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, 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, 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, 2017).

La estrategia de tamizaje universal puede programarse para distintos grupos etarios. Wald y col encontraron que entre las edades de 1 a 9 años, tanto el colesterol total como el C-LDL fueron muy efectivas para diagnosticar hipercolesterolemia familiar a través de tamizaje universal. 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, actuando en dos generaciones simultáneamente (Wald, 2007).

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, con mejoría de marcadores intermedios como el grosor de la pared arterial (Kusters, 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 tres 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 el 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 dos preguntas: ¿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: menor al 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 y los 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, 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 un fracaso del tamizaje (Wald, 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 Ministerio de Salud o de los convenios realizados por las Obras Sociales o prepagas con 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 y los 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 1980-1992. 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; que la intervención de diagnóstico se aplica sólo al primer año; que el costo de seguimiento de HF se aplica a lo largo del horizonte temporal hasta los 60 años de edad; y que 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”. Hospital Garrahan, de 30 horas, con evaluación final.
- Consenso conjunto con la Sociedad Argentina de Cardiología acerca de la “Prevención de Factores de Riesgo Cardiovascular desde la Pediatría”.

- 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.

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 resultan insuficientes. 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 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 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 sobrevida de estos pacientes.

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 Lipidol*, 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), 525-584.
- Ara R, W. A. (Jul de 2011). (NICE), London: National Institute for Health and Care Excellence. <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. *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>.
- Drummond, M. (2001). *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria* (2 ed). Madrid: Diaz de Santos.
- Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. (2007). Obtenido de msal: <http://www.extensionsbc.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), 2425-2437.
- Goldstein J, T. O. (2016). <http://ommbid.mhmedical.com>.
- Goldstein, J. (2015). <http://ommbid.mhmedical.com>.
- 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), 162-170.
- Implementation of lipid screening guidelines in children by primary pediatric providers (2014). *The Journal of pediatrics* 1643, 572-576.
- John C, N. W. (2012). Screening children for hyperlipidemia by primary

- care physicians in West Virginia. *WV Med J*, 108 (3), 30-35.
- Kavey RE, D. S. (2003). American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* (107), 1562-1566.
 - 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 hypercholesterolaemia. *JAMA*, 312, 1055-1057.
 - Kusters DM, W. A. (2014). Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia. *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. 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, 225-232.
 - 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 hypercholesterolemia in The Netherlands. *Eur Heart J*, 23 (24), 1922-1930.
 - 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 Technology Assessment*, 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), 1303-1306.
 - McCrindle BW, G. S. (2016). Hypercholesterolemia? *N Engl J Med*, 375 (17), 1685-1686.
 - McCrindle 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, 1948-1967.
 - 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), 1175-1181.
 - O'Loughlin J, L. B. (2004). Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics*, 113, 1723-1727.
 - 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: 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, 893-896.
 - 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), 1200-1205.
 - 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 hypercholesterolemia: 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, 937-952.