
RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS: DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 32
Madrid, Noviembre de 2002*



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

A|e Agencia de Evaluación
I|S de Tecnologías Sanitarias



**RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN
SOBRE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:
DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CLÍNICO EN ONCOLOGÍA**



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias Nº 32
Madrid, Noviembre de 2002



Ministerio de Sanidad y Consumo

Instituto
de Salud
Carlos III

A|e Agencia de Evaluación
I|S de Tecnologías Sanitarias

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo**

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 387 78 40 - 91 387 78 00
Fax: 91 387 78 41

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-02-018-2
I.S.B.N.: 84-95463-13-X
Depósito Legal: M-50437-2002

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

0.T. 32780

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección AETS:

José Luis de Sancho Martín

Coordinación:

Jesús González Enríquez

Edición y disseminación:

*Antonio Hernández Torres
M.^a Antonia Ovalle Perandones
Antonio Perianes (Página WEB)*

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
«Resultados de Investigación sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Diagnóstico precoz y clínico en Oncología»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2002

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias no suscribe necesariamente los planteamientos, métodos y resultados de los trabajos publicados en este documento, que son responsabilidad exclusiva de los autores de los mismos.

Presentación

La presente publicación tiene como objetivo contribuir a la difusión a la comunidad científica, los profesionales sanitarios y la sociedad trabajos que son el resultado de la investigación y evaluación de procedimientos utilizados en el diagnóstico y prevención de tumores de gran impacto poblacional. Estos estudios fueron financiados por el Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria de ayudas económicas a entidades de cualquier titularidad y sin ánimo de lucro, con el fin de realizar estudios e investigaciones sobre evaluación de tecnologías sanitarias (Orden de 12 de abril de 2000, BOE 107, 4-5-2000).

Era la primera convocatoria dirigida específicamente a esta área de conocimiento y, en años sucesivos, se ha venido convocando con carácter anual hasta la actualidad. Se planteaba entonces el objetivo de facilitar la obtención de información fiable, sintética y clara para la toma de decisiones en los diferentes niveles profesionales, administrativos y políticos que operan en el Sistema Nacional de Salud (SNS). El logro de ese objetivo se asociaba a la realización de estudios e investigaciones dirigidos a responder a preguntas específicas que el propio SNS haya planteado en el ejercicio de sus funciones de planificación, de regulación y asistenciales.

Previamente a esta primera convocatoria, se desarrolló un proceso formal de identificación y priorización de tecnologías evaluables en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a lo largo de los dos años anteriores a la convocatoria. El resultado de ese proceso fue una lista de tecnologías sanitarias priorizadas, asociadas en determinados casos a condiciones clínicas específicas, sobre las que existen incertidumbres que se materializan en preguntas concretas de investigación de orientación evaluativa.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud formuló una recomendación en el sentido de que se creara un fondo específico de investigación evaluativa para que, con carácter permanente y periódico, se financiaran proyectos específicos de estudios e investigaciones dirigidos a responder las preguntas

que el Sistema Nacional de Salud se planteara respecto a tecnologías concretas. En este sentido, las prioridades temáticas que marca el Plan Nacional de I+D+I 2000-2003, aprobado por el Consejo de Ministros el 12 de noviembre de 1999, dispone dentro del Área de Biomedicina, gestionada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, incluir entre sus objetivos principales la evaluación de la eficacia, accesibilidad, calidad y uso apropiado de las tecnologías médicas consideradas de interés por el Sistema Nacional de Salud y los Servicios de Salud que se prestan a los individuos y poblaciones.

El primero de los trabajos presentados, elaborado por D.^a M.^a del Puerto López del Amo, de la Escuela Andaluza de Salud Pública, tiene como objetivo comparar el coste y la efectividad de dos estrategias diagnósticas alternativas para el diagnóstico del cáncer de próstata en varones con un PSA entre 4 y 10 ng/ml. La comparación entre las alternativas diagnósticas se hace a través de un estudio coste-efectividad, mediante un árbol de decisión. La efectividad se valora con indicadores calculados a partir de información existente en la literatura, y el coste mediante la metodología *Activity Based Costing* (ABC), intentando subsanar algunos de los problemas relacionados con la precisión e identificación clara de costes en los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias.

El segundo de los trabajos presentados, elaborado por D.^a Carmen Alonso, del Servicio de Oncología Médica del Hospital de la Santa Creu i San Pau, analiza los datos del registro de Cáncer de Mama y Ovario Hereditarios (CMOH) del Hospital, iniciado en 1995, en colaboración entre los Servicios de Oncología Médica y de Genética Molecular. En el momento del informe disponía de la información completa de 143 familias, que incluye alrededor de 300 tumores, de los cuales 239 son neoplasias de mama, 28 de ovario y el resto otras neoplasias. Esta base de datos contiene información sistematizada y rigurosa sobre las características de la población estudiada y la incidencia de cáncer de mama en las familias diagnosticadas de CMOH. El análisis de

dicho registro facilita la evaluación de la práctica del cribado familiar y los costes y beneficios asociados a dicha actividad, y puede servir de apoyo a los servicios de salud, investigadores y clínicos, con el objetivo de establecer las bases del cribado familiar en cáncer de mama.

JOSÉ LUIS DE SANCHO
Director AETS

Índice

	Pág.
I. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE DOS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN VARONES CON VALORES PSA ENTRE 4 Y 10 NG/ML	
1. LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	11
1.1. Proceso básico de la evaluación económica	11
1.2. Tipos de evaluación económica	12
1.3. Análisis de sensibilidad y análisis incremental en los estudios de evaluación económica	13
1.4. Los costes ABC en la evaluación económica	13
1.5. Sistemas de costes hospitalarios en España y Andalucía	14
1.6. Análisis de decisiones	16
2. LOS ESTUDIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA LITERATURA	19
2.1. Estudios de costes de las pruebas diagnósticas del cáncer de próstata	19
2.2. Estudios de efectividad de las pruebas diagnósticas del cáncer de próstata	19
2.3. Estudios de evaluación económica de estrategias diagnósticas para el cáncer de próstata	22
2.4. Resumen	26
3. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	29
3.1. Objetivos	29
3.2. Metodología	29
4. RESULTADOS	33
4.1. Costes	33
4.2. Efectividad	34
4.3. Coste-efectividad	34
4.4. Análisis de sensibilidad	36
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	41
5.1. Discusión	41
5.2. Conclusiones	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
OTRA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	47
ANEXO: PLANTILLA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN DE TIEMPO, FUNGIBLE, FÁRMACOS Y PRUEBAS DE BIOPSIA PROSTÁTICA ECODIRIGIDA SEXTANTE	49

II. CRIBADO FAMILIAR EN EL CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE UN REGISTRO HOSPITALARIO. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD

1. INTRODUCCIÓN	53
2. OBJETIVOS	55
3. PACIENTES Y MÉTODOS	57
4. RESULTADOS	61
4.1. Descripción de las características demográficas, epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y ovario familiar	61
4.2. Estimación de la incidencia de cáncer de mama y/u ovario en familiares de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama familiar. Comparación de esta incidencia con la de la población general	77
4.3. Evaluación del coste de realizar el cribado familiar (radiológico y genético) por persona cribada. Estimación de los costes de cribar a toda la población de riesgo	78
4.4. Estimación del coste-efectividad del cribado familiar expresado en coste por año de vida ganado	81
5. CONCLUSIONES	85
6. BIBLIOGRAFÍA	87

I. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE DOS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN VARONES CON VALORES PSA ENTRE 4 Y 10 NG/ML

Investigadora principal:

M.^a del Puerto López del Amo González
Escuela Andaluza de Salud Pública

Equipo Investigador:

Jorge Arellano Lucena
Lilly. Londres

Víctor Baena González
Hospital Carlos Haya. Málaga

Clara Bermúdez Tamayo
Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Rafael Burgos Rodríguez
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

José Antonio Chicharro Molero
Hospital Carlos Haya. Málaga

Isabel Jiménez Mayorga
Hospital Carlos Haya. Málaga

José Jesús Martín Martín
Universidad de Granada. Granada

Carmen Pérez Romero
Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Francisco Pozo Martín
Economista. Londres

José Juan Sánchez Cruz
Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Alfredo Segura Vinuesa
Empresa Pública Hospital Alto Guadalquivir. Andujar, Jaén

1. La evaluación económica de tecnologías sanitarias

La evaluación económica puede concebirse como un conjunto de fundamentos teóricos y criterios prácticos para la toma de decisiones. En concreto, en el sector sanitario se habla de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, definiéndola como la determinación de la eficiencia (relación entre costes y efectos) de una tecnología sanitaria y la de su comparación con otras opciones con el fin de seleccionar aquella con una relación coste-efecto más favorable (Badía, 1994).

Dos características definen la evaluación económica de tecnologías y la distinguen de otros tipos de análisis económicos: tiene en cuenta tanto los factores productivos (*inputs*) como los efectos (*outputs*), y se realiza una comparación entre dos o más alternativas. La evaluación económica de tecnologías sanitarias es, por tanto, el análisis comparativo de tecnologías sanitarias alternativas tanto en términos de costes como de beneficios (Drummond, 1987).

La evaluación económica permite ordenar sistemáticamente paquetes de información relevante sobre costes y efectos de forma integrada, constituyendo un elemento clave en el proceso de toma de decisiones relativas a la evaluación de tecnologías sanitarias.

1.1. Proceso básico de la evaluación económica

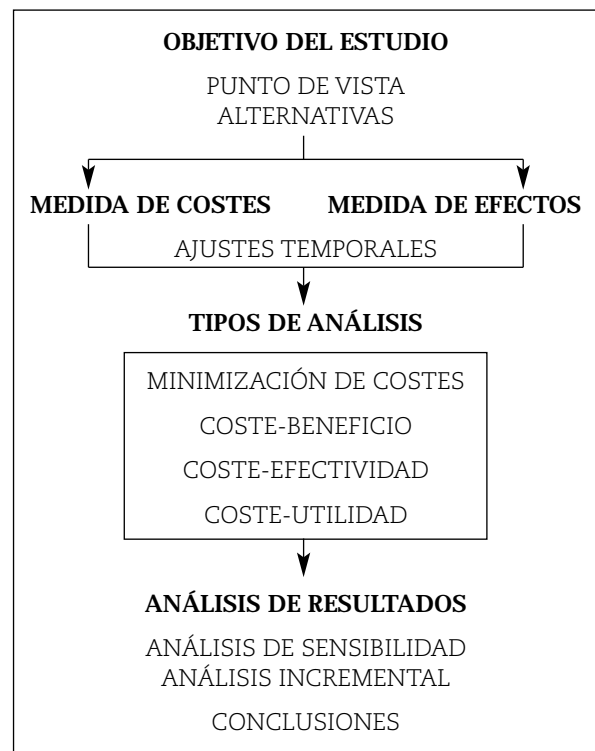
En el gráfico 1.1 se muestra de forma esquemática el proceso a seguir para la realización de una evaluación económica.

La selección de alternativas, en la práctica, suele inspirarse en el estudio comparativo de una opción con aquella o aquellas a las que puede sustituir o por las que puede ser sustituida. Definido el punto de vista y la selección de opciones, se aborda la identificación, medida y valoración de los costes y efectos de las distintas alternativas estudiadas.

La medida de los costes puede realizarse de forma prospectiva y retrospectiva en función

Gráfico 1.1

Proceso básico de la evaluación económica



Fuente: Antoñanzas F, en Sacristán JA, Badía X y Rovira J (1995). Farmacoeconomía: Evaluación Económica de Medicamentos. Madrid. Editores Médicos.

de la disponibilidad de datos a la hora de realizar el estudio. Deben incluirse todos los costes que se consideran relevantes en función del punto de vista con el que se esté realizando el análisis. El estudio de costes en la evaluación económica se asimila frecuentemente de forma errónea al análisis contable de costes. Un análisis del coste en la evaluación económica incluye, además de los referidos a la contabilidad analítica, otra serie de costes, que se clasifican en directos, indirectos e intangibles.

Los costes directos son los costes referentes a la organización y funcionamiento dentro del sector sanitario y los costes sufragados por el paciente y sus familiares en el tratamiento. Los costes indirectos, por su parte, son los derivados de la pérdida de días de trabajo y de los cambios en la capacidad físi-

ca del paciente. Por último, los costes intangibles son todos aquellos relacionados con el dolor o sufrimiento del paciente (Drummond, 1987).

Por su parte, la medición de los efectos terapéuticos de las opciones comparadas puede obtenerse de distintas formas. Son tres los métodos generalmente aceptados para recoger la información referente a los efectos de un tratamiento sobre los pacientes: realizar cuestionarios sobre cada uno de los pacientes, realizar cuestionarios a grupos de expertos y acudir a información procedente de estudios epidemiológicos, bases de datos, registros hospitalarios e historias clínicas.

La correcta medida de los efectos es de extrema importancia pues de ella dependerá en gran medida la calidad final del estudio. Por ello se recomienda, siempre que sea posible, la utilización de la técnica del metaanálisis. Además, hay que asegurarse de que las variables de valoración seleccionadas son relevantes, representativas y se miden en el periodo de tiempo suficiente.

Normalmente, tanto los efectos como los costes se producen a partir de la puesta en marcha del estudio, es decir, se producen en los años siguientes al momento inicial y, por lo tanto, para estos casos habrá que transformar los efectos y costes futuros a unidades actuales, momento en el que realmente se toma la decisión. Esta actualización refleja la preferencia temporal de las personas, es decir, el hecho de que deseamos retrasar los costes para el futuro y recibir en el presente los resultados positivos (ganancias en salud) (Badía, 1994).

1.2. Tipos de evaluación económica

En la literatura actual existen diversos tipos de evaluación económica:

- El análisis de minimización de costes.
- El análisis coste-beneficio.
- El análisis coste-efectividad.
- Y el análisis coste-utilidad.

Las diferencias entre los distintos tipos de análisis de evaluación económica vienen determinadas por el tratamiento de los efectos de las alternativas a analizar.

El análisis de minimización de costes se utiliza cuando no existe diferencia entre los efectos

de las opciones comparadas y, por lo tanto, lo que se realiza es una comparación de los costes de las alternativas para seleccionar aquella que es más barata.

El análisis coste-beneficio se utiliza cuando los costes y los efectos de las alternativas se miden en unidades monetarias. Los resultados de estos análisis se expresan como el cociente coste-beneficio o como el valor neto entre los costes y los beneficios. Su principal problema es la dificultad de transformar resultados en salud en términos monetarios. Su principal ventaja es la posibilidad de comparar alternativas con distintos efectos al transformar éstos en unidades monetarias.

El análisis coste-efectividad relaciona los costes con un resultado común. Las distintas alternativas buscan el mismo fin; sin embargo, la efectividad con que consigan ese fin varía de una a otra. Los resultados de estos análisis se miden en términos de coste por unidad de salud (cualquiera de las unidades clínicas habituales) o en términos de unidad de salud por unidad de coste. Es, sin duda, el tipo de análisis más utilizado en la literatura. Los estudios coste-beneficio y coste-efectividad enumeran los costes y las consecuencias asociadas con tecnologías, programas y servicios sanitarios. Normalmente, han sido utilizados para ofrecer información para la toma de decisiones entre tecnologías alternativas, pero centrándose en aspectos de reducción de costes, ya que tienen como objetivo ayudar a identificar el uso de recursos más eficiente (Drummond, 1987).

Finalmente, el análisis coste-utilidad se utiliza cuando los resultados de los distintos tratamientos a evaluar no pueden medirse en las mismas unidades de resultado, es decir, las distintas alternativas producen efectos distintos medidos en distintas unidades. Permite un análisis de los efectos mucho más avanzado que los estudios coste-efectividad al incluir índices que tienen en cuenta aspectos subjetivos como la calidad de vida de los sujetos estudiados. Se pretende medir los efectos de una intervención a través de una unidad que integre cantidad y calidad de vida. Esto se consigue calculando los años de vida ganados con una tecnología, ponderándolos por la calidad de vida obtenida. Las unidades obtenidas son los años de vida ajustados por la calidad (AVACs o QALYs) o los Años de Salud Equivalentes (HYEs, Health Equivalent Years).

1.3. Análisis de sensibilidad y análisis incremental en los estudios de evaluación económica

Los estudios de evaluación económica deben completarse con el análisis de sensibilidad, que consiste en obtener los resultados bajo distintas hipótesis de partida cambiando el valor de las variables o factores críticos que presenten incertidumbre. Esta técnica permite obtener distintos resultados para los índices coste-efectividad o coste-utilidad que se estén estudiando (Briggs, 1995).

Por otro lado, es aconsejable el estudio de las alternativas mediante un análisis incremental, que consiste en dividir el incremento de costes de las alternativas entre el incremento de efectividad o utilidad de las mismas. Toda evaluación económica debe estimar el incremento en el consumo de recursos (coste incremental) derivado de la implementación de una tecnología sanitaria frente a la/s alternativa/s con las que se quiere comparar.

En el presente estudio, como se explicará en detalle más adelante, se ha optado por un modelo coste-efectividad en el que las variables de ambas estrategias se someten a un análisis de sensibilidad y un análisis incremental.

1.4. Los costes ABC en la evaluación económica

Toda evaluación económica debe estimar el incremento en el consumo de recursos (coste incremental) derivado de la implementación de una tecnología sanitaria frente a la/s alternativa/s con la/s que se quiere comparar. Aunque existen varias perspectivas para el análisis de costes, a menudo es necesario adoptar la más específica: enumerar y asignar costes a cada uno de los insumos en los procesos inherentes a las tecnologías sanitarias que se quieren evaluar. Esta perspectiva *microcosting*, que parte de principios desarrollados por la ingeniería industrial basados en el estudio detallado de los procesos de pro-

ducción, es extremadamente útil en la evaluación económica de procesos clínicos, que consumen recursos procedentes de distintos centros de decisión. Esto se debe a que consigue aportar valiosa información sobre el consumo de recursos acerca y a lo largo del proceso de decisión clínica que caracteriza a los tratamientos alternativos.

Desde esta perspectiva, los análisis de costes en evaluación económica pueden adolecer de falta de rigor en cuanto a la atención a los procesos de decisión clínica, que son los que finalmente generan la dinámica del consumo de recursos. Esto podría producir una disociación entre el análisis de costes y el proceso clínico implícito al tratamiento que dificulta innecesariamente el análisis. Por otra parte, en la evaluación económica es frecuente la falta de homogeneidad metodológica (que hace imposible la comparabilidad entre estudios) y la pérdida de información (por ejemplo, por el abuso de los costes medios).

Por lo tanto, se plantea la necesidad no sólo de ajustar el análisis de costes a los procesos de decisión clínica, sino de vincularlo a la contabilidad de gestión de una forma apropiada. El sistema de contabilidad de costes por actividades, que pasamos a analizar brevemente, resuelve simultáneamente ambos problemas.

El enfoque de la contabilidad por actividades para la gestión de costes divide la empresa en actividades. Una actividad describe lo que una organización hace, la forma en que el tiempo se consume y las salidas de los procesos. La principal función de una actividad es convertir recursos (*inputs*), tales como materiales, mano de obra y tecnología, en salidas (*outputs*). El *Activity Based Costing* identifica las actividades que se ejecutan en una organización y determina su coste y su rendimiento (tiempo y calidad).

El ABC asigna los costes de la manera en que éstos se originan realmente en un momento determinado del tiempo, no de la manera en que deberían o podrían ser realizados.

En el ámbito sanitario, el análisis de costes por actividades se configura como un sistema de cálculo de microcostes basado en la división de los protocolos de decisión clínica asociados a los tratamientos en actividades, que son tratadas como fuentes de coste. Por actividad se entiende cualquier subproceso de una cadena que consume recursos (mano de obra, materiales, tecnología) para producir un *output*.

La lógica general del sistema de costes ABC puede ser la base de una contabilidad de ges-

ción si es aplicada al hospital. Este sistema consiste en determinar cuáles son las actividades que se llevan a cabo para realizar cada uno de los procesos que constituyen al catálogo de prestaciones del centro. Una vez identificadas y analizadas, estas actividades se valoran unitariamente. El coste de cada proceso es el sumatorio del coste de cada una de las actividades que lo constituyen. De esta manera se tiene una visión mucho más acertada de los procesos, ya que se determinan las actividades necesarias, estudiando las causas que las provocan, para luego estudiar su coste y su impacto en el proceso.

El ABC aumenta la precisión de los cálculos de los costes por medio de la utilización de criterios de imputación basados en relaciones causa-efecto; esto supone la utilización de múltiples criterios de reparto (uno para cada actividad o grupo de actividades), ya que se plantea la acumulación de los costes en función de las actividades necesarias para llevar a cabo cada proceso. Así, el método de las actividades representa una innovación, con respecto a la contabilidad de gestión tradicional, en cuanto a la precisión y flexibilidad con que se puede llevar a cabo el análisis del coste, entendiendo el término precisión no por el nivel de detalle, sino por la calidad de la representación del funcionamiento de cada proceso.

1.5. Sistemas de costes hospitalarios en España y Andalucía

Actualmente, en España existe una metodología de cálculo de costes homologada para todo el territorio: SIGNO (sistema de contabilidad analítica implantado en los hospitales del INSALUD); en los últimos años se ha desarrollado este modelo, dando lugar al sistema de contabilidad analítica GECLIF. Sin embargo, algunas de las autonomías que recibieron transferencias en materia sanitaria comenzaron a desarrollar sus propios modelos de contabilidad. Los principales son los siguientes: COANh (sistema de control de gestión hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud), ICS (modelo de contabilidad analítica del Instituto Catalán de la Salud), SIE (sistema de información económica para la gestión sanitaria de la Generalitat Valenciana) y ALDABIDE (modelo de gestión económico-financiera para los centros asistenciales de Osakidetza).

Todos estos modelos, sin embargo, tienen grandes similitudes que utilizan el mismo método de imputación *full cost en cascada*. Este método contempla la totalidad de los costes de los centros de responsabilidad, de forma que el coste total de un centro será el resultado de sumar todos sus valorados en pesetas.

Hay que mencionar que se están desarrollando modelos matriciales que permiten imputaciones recíprocas y reflejan las interrelaciones reales en el gasto y en la incurrancia de costes. Sin embargo, aunque se espera que estos modelos se popularicen en los próximos años, aún están en etapa piloto y en pruebas.

A) Estructura del sistema.

Este sistema de imputación de costes basa su estructura en la división del hospital en centros de responsabilidad, agrupados en tres tipos de centros: básicos o estructurales, centrales o intermedios y finales.

Tanto los centros básicos como los centrales se definen también como *centros de coste*, ya que sus objetivos económicos se fijan en términos de «coste de una producción realizada», pero no en términos de resultados. Estos centros de responsabilidad también se pueden definir como *centros de beneficio*, ya que sería posible establecer en ellos una cuenta de resultados como medida de su eficiencia.

Finalmente, señalar que en los hospitales que se considere necesario, cada centro de responsabilidad puede ser subdividido en unidades funcionales dependientes del correspondiente centro.

B) Proceso de imputación de costes.

El proceso de imputación de costes indirectos reparte dichos costes a través de secciones o centros de costes, a los que se ha denominado centros de responsabilidad.

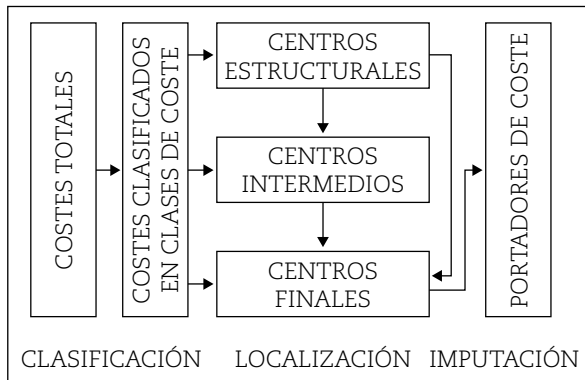
Para el reparto de los costes se emplea la denominada *cascada de costes*, mediante la cual los costes totales de los centros de responsabilidad se van imputando uno tras otro, siguiendo el orden establecido en la relación de centros y no pudiendo, en ningún caso, imputarse los costes de un centro de responsabilidad inferior sobre los que ya hayan imputado o sobre sí mismo. De esta forma, los centros de responsabilidad finales acumulan la totalidad de los costes del hospital.

Este modelo no tiene en cuenta las prestaciones que un centro de responsabilidad final realiza para otro centro similar y, por tanto,

no imputa consumos de recursos entre los centros de responsabilidad finales.

El gráfico 1.2 ilustra el proceso básico de cálculo de costes utilizado actualmente.

Gráfico 1.2
Proceso de cálculo de costes



Fuente: Elaboración propia.

Afectación de costes directos

Sobre cada centro de responsabilidad se efectúa una imputación primaria de costes directos compuestos por las siguientes partidas:

— Personal.

Concepto que recoge el coste de todas aquellas personas que directamente están asignadas a cada centro de responsabilidad, incluido el personal no sanitario.

El cálculo del coste de personal se realiza de forma aproximada para cada centro de responsabilidad, teniendo en cuenta una serie de parámetros como: número de trabajadores de las distintas categorías, número de sustituciones, número de guardias, etc.

— Consumos.

Este epígrafe incluye, por una parte, aquellos consumos que a la fecha sólo es posible imputar a un centro de responsabilidad determinado. Posteriormente, mediante el reparto en cascada y según el criterio de imputación que siga cada uno de los centros de responsabilidad, estos costes se repartirán entre los centros situados por debajo de los mismos en la cascada de imputación.

Por otra parte, existen otros tipos de consumos cuyos costes pueden ser direccionados a varios centros de responsabilidad.

Tal es el caso de los fungibles, fármacos, mantenimiento de aparataje, otros consumos (regularizaciones), etc.

— Contratas.

Incluye el importe que supone la prestación de determinados servicios a través de empresas externas. Estos costes se imputan como costes directos a centros de responsabilidad determinados.

Imputación de costes indirectos

Una vez asignados los costes directos a cada centro de responsabilidad, se procede al reparto en cascada de los costes indirectos no sanitarios, es decir, de los costes de los centros de responsabilidad básicos o estructurales. Este reparto se realiza mediante la denominada *imputación secundaria* de los mismos sobre los centros de responsabilidad centrales o intermedios y finales.

Posteriormente se procede a repartir los costes indirectos sanitarios, es decir, los costes de los centros de responsabilidad centrales, mediante una *imputación terciaria* de los mismos sobre los centros de responsabilidad finales.

La distribución de los costes indirectos se realiza con base en unos factores de fácil medición denominados *criterios de imputación* que se han definido para los centros de responsabilidad básicos o estructurales y centrales o intermedios.

Estos sistemas de contabilidad de costes convencionales, aun ofreciendo una información detallada de los costes que consumen los distintos centros, no llegan a responder adecuadamente a las exigencias de información que la dirección precisa para la adopción de decisiones.

Los criterios de asignación de los costes indirectos no permiten alcanzar un grado de fiabilidad mínimo en cuanto a su adecuación, ya que éstos no suelen representar el consumo real, sino que son claves de reparto basadas en volúmenes de producción (número de estancias, número de pruebas), o claves de reparto basadas en el tamaño de los centros (metros cuadrados, número de personas, etcétera).

Algunas de estas dificultades se pueden abordar mediante la aplicación del sistema de costes basado en actividades, que utiliza como criterio de imputación de los costes a los productos las actividades que son necesarias para producirlos.

1.6. Análisis de decisiones

La incertidumbre que rodea las decisiones sanitarias obliga a sopesar continuamente las diferentes alternativas de solución frente a un problema determinado. La metodología de análisis de decisiones constituye una herramienta muy útil en la evaluación económica de tecnologías sanitarias, ya que proporciona un marco lógico para la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre.

En los análisis de decisión se suceden habitualmente cuatro etapas:

- Creación del árbol de decisión.
- Cálculo del valor esperado de cada alternativa.
- Selección de la alternativa con mayor valor esperado.
- Análisis de sensibilidad, para probar la robustez de las conclusiones del análisis.

A continuación se describe cada una de ellas.

1.6.1. Creación del árbol de decisión

El árbol de decisión es una herramienta que permite esquematizar las opciones y salidas de las decisiones clínicas. La creación del árbol de decisión ofrece la oportunidad de clarificar y entender el problema que se aborda y facilita la resolución de los conflictos entre opciones médicas alternativas.

El árbol de decisión se construye con todos los acontecimientos relevantes, sus probabilidades y sus resultados, dentro de un horizonte temporal adecuado a la naturaleza del problema que se aborda. Para crear un árbol de decisión es necesario desarrollar los siguientes pasos:

- Definir el problema de decisión. Se enfatiza en este aspecto para evitar ambigüedades y definir el horizonte del tiempo en el que se circunscribe el problema.
- Identificar las decisiones. Las decisiones son puntos del árbol de decisión en los cuales es posible elegir diferentes opciones. Cada decisión es representada por un «nodo de decisión». El símbolo para un nodo de decisión es un cuadro y cada alternativa posible de cada decisión es representada por una línea unida al cuadro.

- Identificar las alternativas de decisión. Para cada una de las decisiones deben identificarse sus alternativas u opciones.
- Representar la secuencia lógica de eventos del proceso, o, lo que es lo mismo, dibujar el árbol de decisión.

Además de las decisiones, también hay una serie de eventos que son determinados por las probabilidades; éstos son llamados «nodos probabilísticos o de azar» y se representan con un círculo.

Los nodos de azar son el punto del árbol en el que las probabilidades determinan la ocurrencia de los sucesos. Los diferentes sucesos de un nodo de azar deben ser exhaustivos, todos los resultados deben ser representados.

- Asignar la probabilidad a cada alternativa. Las probabilidades son asignadas utilizando estudios previos en pacientes similares o incluso la propia experiencia. La suma de las probabilidades de las alternativas del nodo debe sumar 1 y ser excluyente.
- Asignar un valor a cada salida final. Éste suele ser uno de los pasos más difíciles en la creación del árbol de decisión. En esta etapa se pondera cada una de las salidas, ponderación a la que denomina «utilidad».

1.6.2. Cálculo del valor esperado de cada alternativa

El valor esperado de cada alternativa es calculado por un proceso denominado *fold-back* o «promediando resultados». El proceso empieza en las ramas del árbol y termina en la raíz.

Consiste en sumar cada uno de los resultados por la probabilidad de que ocurran, teniendo en cuenta que esta probabilidad final es el producto de las probabilidades a lo largo de las ramas de decisión.

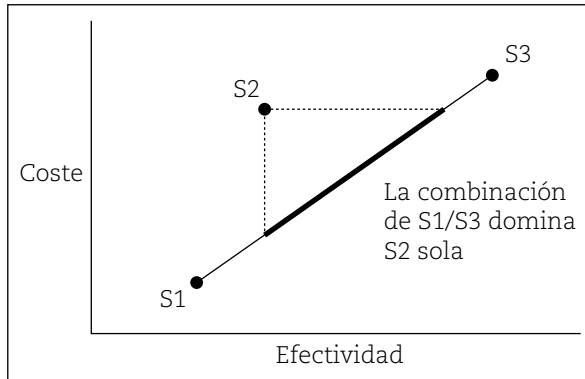
1.6.3. Selección de la alternativa con mayor valor esperado

Después de calcular el valor esperado de cada alternativa, debe escogerse la alternativa con mayor valor. En el contexto del análisis, una alternativa es *dominada* por otra, si los costes son mayores a la vez que la efectividad es menor. Cuando esto ocurre, la alternativa dominada se excluye del análisis.

Dos alternativas pueden también dominar a otra si se combinan, a lo que se da el nombre

de *dominación extendida*, situación representada en el gráfico 1.3.

Gráfico 1.3
Dominación extendida



Fuente: Cantor SB. Cost-effectiveness analysis, extended dominance and ethics, a quantitative assessment. *Med Analysis Making* 1994; 14: 259-65.

Una alternativa presenta *dominación extendida* cuando ésta se ubica arriba de la línea que une dos alternativas. La línea gruesa del gráfico representa todas las posibles combinaciones que dominan a S2. Esto es, una combinación que se ubica en la línea gruesa tendrá más efectividad y menor coste que S2 sola.

Matemáticamente, la alternativa S2 puede ser eliminada por una *dominación extendida*

cuando la pendiente entre S1 y S2 es mayor que la pendiente entre S1 y S3. Esto significa que el *coste-efectividad marginal* de S2 respecto a S1 es mayor que el *coste-efectividad marginal* de S3 respecto de S2.

1.6.4. Efectuar el análisis de sensibilidad

El último paso del análisis de decisión es la realización de un análisis de sensibilidad, que es un método para probar la validez de las conclusiones del análisis de decisión. El análisis de sensibilidad responde a la pregunta: ¿las conclusiones cambian cuando las probabilidades y las utilidades cambian?

Hacer un análisis de sensibilidad, es decir, establecer la robustez del modelo, determinando la horquilla de probabilidades, utilidades y asunciones estructurales bajo las cuales esa alternativa es la de elección.

El análisis de sensibilidad permite explorar la magnitud de las diferencias entre las distintas opciones. Puede hacerse de una vía, sometiendo a cambios a sólo una variable y dejando las demás constantes, o puede hacerse utilizando más variables, o más vías.

En este trabajo se ha utilizado el análisis de decisión como herramienta de apoyo en el desarrollo del análisis coste-efectividad de dos alternativas diagnósticas del cáncer de próstata.

2. Los estudios de coste-efectividad de cáncer de próstata en la literatura

Durante los últimos diez años se han publicado varios estudios de coste-efectividad del cribado, detección y tratamiento de la enfermedad del cáncer de próstata. En un principio, el interés estaba en elegir la mejor estrategia diagnóstica, dado el auge del PSA (Litrupp, 1994; Litrupp, 1995), y en cuantificar el impacto de la detección temprana del cáncer (Krahn et al, 1994; Coley et al, 1997; Oesterlin, 1995).

Con la popularización de la prueba del PSA libre/PSA total y su aceptación en muchos países, los estudios se han focalizado en determinar el «número de biopsias evitadas», bajo la premisa de que con el uso de la prueba como alternativa diagnóstica, a la vez que se reducen costes que ocasionarían la realización de BPES, se eliminan las molestias inherentes a ésta. Se ha estudiado además el comportamiento de la prueba, aplicada a diferentes grupos en riesgo (Grover, 2000).

En este capítulo se revisan algunos de los principales estudios de costes, desglosando cada uno de ellos en los siguientes epígrafes:

- a) Método.
- b) Valoración de costes.
- c) Medición de la efectividad.
- d) Resultados.

2.1. Estudios de costes de las pruebas diagnósticas del cáncer de próstata

2.1.1. Análisis de costes de la biopsia prostática ecodirigida para el carcinoma de próstata

En este artículo se presentan los resultados de una evaluación de costes de la biopsia prostática de pacientes en Italia (Bisoli E et al, 1998).

a) Método

Se calcularon los costes totales de la biopsia prostática ecodirigida a partir de 247 procedimientos efectuados en el año 1996.

b) Valoración de costes

Se evaluaron los siguientes factores de costes: personal, materiales, depreciación, consumo de energía y gastos hospitalarios.

c) Resultados

Los costes de la biopsia fueron los siguientes:

Personal	itl. 160.000
Materiales	itl. 59.000
Mantenimiento equipo y depreciación ...	itl. 12.400
Consumo de energía	itl. 100
Gastos hospitalarios	itl. 17.500
Coste total	itl. 249.000

2.2. Estudios de efectividad de las pruebas diagnósticas del cáncer de próstata

En este apartado se reseñan diferentes estudios de efectividad, discriminando los referentes al PSA libre/PSA total y los referentes a la BPES.

Para el caso del PSA libre/PSA total se han resumido los resultados de los diferentes estudios publicados. Únicamente se explica de manera individual, para suministrar algunos datos adicionales, el estudio de Piñeiro et al (Martínez-Piñeiro et al, 2000), por ser el de mayor interés al tener el mismo entorno del presente estudio (España) y por ser un trabajo efectuado recientemente.

2.2.1. Efectividad de la prueba PSA libre/PSA total

En el siguiente cuadro se resumen los principales indicadores de la prueba PSA libre/PSA total presentados en diferentes estudios (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y pacientes con biopsias evitadas).

Cuadro 2.1

Indicadores de la prueba PSA libre/PSA total en la detección del cáncer prostático con PSA total 4-10 ng y tracto rectal normal

Población	Autor, año	Punto de corte	Sensibilidad (%) (IC)	Especificidad (%) (IC)	VPP	VPN	Pacientes con biopsias evitadas p (T-)
España	Martínez-Piñeiro L et al, 2000	<=18	77,5 (61,4-89,3)	49,3 (40,7-57,9)	30,4	88,5	38,3
		<=19	85 (70-94,4)	42,9 (34,5-51,5)	29,8	90,9	33,3
		<=20	90 (76,1-97,3)	39,3 (31,1-47,9)	29,8	93,2	30,5
		<=21	92,5 (79,4-98,6)	33,6 (25,8-42,1)	28,5	94,0	26,1
		<=22	95 (82,8-99,5)	32,1 (24,5-40,6)	28,6	95,7	25
		<=23	95 (82,8-99,5)	25 (18,1-33)	26,6	94,6	19,4
	Morote et al, 2000	<=25	95 (94,4-100)	26,9	ND	ND	(16,6-19,4)
	Hospital Carlos Haya de Málaga	<=20	82	39	39	83	ND
	Hospital de Getafe	<=20	90,9	91,7	ND	ND	ND
	Hospital Miguel Servet	<=20	94,76	23,56	47,05	86,24	ND
Hospital La Fe de Valencia	<=20	95	51	49,8	95,9	ND	
Estados Unidos	Catalona et al, 1998	<=22	90 (86-93)	29 (25-34)	30	90	31,3
		<=25	95 (92-97)	20 (16-24)	28	92	20
Francia	De la Taille et al, 1997	<=23	90,4	ND	ND	ND	19,4
Canadá	Vashi and Oesterling, 1997	<=24	95	ND	ND	ND	13

IC = Intervalo de confianza al 95%; VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo; ND = No disponible.

Fuente: Elaboración propia.

2.2.1.1. *El PSA libre/PSA total ayuda a evitar biopsias innecesarias en hombres con tracto rectal normal y PSA entre 4-10 ng/nl (Martínez-Piñeiro L, 2000)*

El estudio pretende determinar la utilidad de medir el porcentaje de PSA en hombres con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml en la reducción de biopsias.

- a) Método. El porcentaje de PSA fue analizado prospectivamente en 180 hombres sin hallazgos ecográficos compatibles con sospecha de carcinoma de próstata. A todos los hombres se les efectuó posteriormente una BPES. A partir de estos valores se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.
- b) Medición de la efectividad. Como indicadores de la efectividad se consideraron la sensibilidad, especificidad, valores pre-

dictivos positivos y negativos y el número de biopsias evitadas.

- c) Resultados. Fue detectado cáncer en el 22% de los pacientes. En el cuadro 4.1 se describen los resultados del estudio.

2.2.2. Efectividad de la biopsia prostática ecodirigida sextante

2.2.2.1. *Sensibilidad y especificidad de las BPES en la detección del cáncer de próstata (Terris M, 1999)*

El estudio fue efectuado en Estados Unidos, con el objetivo de determinar los verdaderos negativos y los falsos negativos de la BPES.

- a) Método. Los sujetos de estudio fueron 43 hombres con examen rectal digital normal y programados para una prostatectomía. Al efectuar la BPES se registraron la

Cuadro 2.2
Detección del cáncer por la BPES

	Todos los cánceres (%)	Cáncer > 2 cc (%)	Cáncer en la zona de transición (%)	Cáncer en la zona periférica (%)
Sensibilidad	60,0	83,3	33,3	71,4
Especificidad	100,0	97,3	100,0	97,2
VPP	100,0	83,3	100,0	83,3
VPN	89,2	97,3	95,2	94,6

Fuente: Terris M. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Adult Urology* 1999; 54: 486-489.

- localización, cantidad y grado de Gleason de los cánceres detectados. Posteriormente, estos resultados fueron comparados con los resultados de la prostatectomía.
- b) Medición de la efectividad. La efectividad es considerada como la proporción de verdaderos negativos y de falsos negativos, sensibilidad y especificidad.
- c) Resultados. En el siguiente cuadro se presenta la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para las diferentes características del cáncer.
- 2.2.2.2. *Detección del cáncer de próstata: un estudio comparativo de la eficacia del diagnóstico de la BPES y la biopsia transperineal (Vis AN, 2000)*
- El estudio compara los dos procedimientos (BPES y la biopsia transperineal) en pacientes holandeses participantes del ERSPC (Estudio europeo aleatorizado de cribado de cáncer de próstata). La BPES ha sido criticada por su limitada capacidad para detectar cánceres, ya que una cantidad importante se queda sin diagnosticar. Este estudio pretende caracterizar el diagnóstico de cada una de las técnicas de acuerdo a las características del tumor.
- a) Método. Fueron efectuadas BPES y biopsias transperineales a 40 pacientes, a los cuales se les hizo una prostatectomía radical. Se evaluó el volumen e implicación del tumor y grado de Gleason de los cánceres detectados. Para hacer la comparación entre los parámetros se utilizó la prueba de Mann-Withney.
- b) Medición de la efectividad. El estudio mide la eficacia mediante la sensibilidad de las pruebas.
- c) Resultados. Como se observa en el siguiente cuadro, en estado más avanzado, la BPES tiene la mejor eficacia.

Cuadro 2.3
Sensibilidad de las pruebas por nivel del cáncer

Categoría	Sensibilidad biopsia transperineal (%)	Sensibilidad BPES (%)	Total (N)
Mínimo	54,5	45,5	11
Moderado	95,8	79,2	24
Avanzado	80,0	100,0	5

Fuente: Vis A, Boerma M, Ciatto S. Detection of prostate cancer: A comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant trasperineal biopsy. *Adult Urology* 2000; 56 (4): 617-621.

2.3. Estudios de evaluación económica de estrategias diagnósticas para el cáncer de próstata

2.3.1. Detección temprana del cáncer de próstata. Riesgos, beneficios y costes (Coley C, 1997)

El estudio evalúa los beneficios potenciales, daños y consecuencias económicas del examen rectal digital y el PSA para la detección del cáncer de próstata, a partir de una revisión sistemática de la bibliografía.

- Método. Se estimaron los riesgos y beneficios del examen rectal digital y el PSA para hombres mayores de 50 años de edad. Se hizo una simulación con un modelo de Markov con ciclos de 6 meses. Finalmente, calcularon los costes por año de vida salvado y lo compararon con la alternativa de «no cribado», efectuando así un estudio coste-beneficio y calculando el coste marginal.
- Valoración de costes. La valoración de costes incluyó los exámenes iniciales y posteriores al diagnóstico, tratamiento de la enfermedad, estancia hospitalaria y tratamiento de otras enfermedades asociadas.

- Resultados. A continuación se presentan los resultados del estudio coste-beneficio.

El coste unitario del PSA fue de 45 dólares, mientras que el coste unitario de la biopsia fue de 189 dólares.

2.3.2. Detección coste-efectiva del cáncer de próstata: reducción de biopsias innecesarias (Litrupp PJ, 1994)

Con el objeto de minimizar el número de biopsias de próstata, se analizan los resultados de: a) examen rectal digital; b) el ultrasonido transrectal; c) el antígeno específico de la próstata, con los valores relativos a la edad, volumen glandular y los cambios longitudinales del mismo (velocidad); para identificar su coste-efectividad como indicadores pronósticos del cribado, biopsia, y seguimiento de pacientes con cáncer de la próstata.

- Método. Se efectuó un análisis de decisión con parámetros de actuación de las pruebas (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), para determinar la detección de cáncer, biopsias efectuadas y costes, para las diferentes estrategias de detección.
- Valoración de costes. No se menciona qué se incluye en el coste de cada prueba.
- Medición de la efectividad. Se utilizan los casos encontrados para cada una de las estrategias diagnósticas estudiadas.

Cuadro 2.4

Coste-beneficio marginal del examen rectal digital y el PSA comparado con el no cribado en 100.000 hombres
(Coste marginal en millones de dólares, 1992)

Variable	Hombres 50-59 años	Hombres 60-69 años	Hombres 70-79 años
Exámenes iniciales	4.800	4.800	4.800
Biopsia	6.806	12.172	17.120
Estancia	0.610	1.238	1.479
Tratamiento	11.571	23.494	28.075
Seguimiento	2.675	4.457	3.918
Dólares por año de vida salvado	12.491	18.769	65.909

Fuente: Coley C, Barry M, Fleming C, Fahs M, Muley A. Clinical guidelines part II. Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits and costs. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 468-479.

- d) Resultados. Los resultados del estudio de coste-efectividad se presentan en el siguiente cuadro. Además del coste por caso encontrado (calculado a partir del coste total dividido entre el número de casos encontrados), se describe el porcentaje de pacientes biopsiados.
- a) Ningún examen.
 b) Examen para hombres entre 40-75 años, cada 5 años, con valor de PSA mayor a 4,0 ng/ml.
 c) Examen para hombres entre 50-75 años, cada 2 años, con valor de PSA mayor a 4,0 ng/ml.

Cuadro 2.5

Resultados del estudio de coste-efectividad de la detección del cáncer de próstata

Estrategias	Casos encontrados por 100 pacientes	Coste total por 100 pacientes	Coste por caso encontrado	Pacientes biopsados por 100 pacientes
1. Examen rectal digital + biopsia	2,5	114.320	4.511	12,4
2. PSA con punto de corte de 3 ng/ml + biopsia	3,7	134.860	3.645	12,8
3. PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia	3,4	116.080	3.414	11,6
4. PSA con punto de corte de 4 ng/ml + examen rectal digital + biopsia	4,1	177.100	4.320	16,1
5. PSA con punto de corte de 4 ng/ml + examen rectal digital + biopsia sistemática	4,6	218.600	4.752	24,4
6. PSA ajustado por edad + biopsia	3,2	100.600	3.144	9,8
7. PSA ajustado por edad + biopsia sistemática	3,3	111.600	3.382	12,0
8. PSA ajustado por edad + examen rectal digital + biopsia	3,9	166.100	4.259	14,8
9. PSA ajustado por edad + examen rectal digital + biopsia sistemática	4,4	199.100	4.525	21,4

Coste por biopsia: 500 dólares.

Coste PSA: 30 dólares.

Fuente: Elaboración propia.

2.3.3. Eficiencia comparativa de las estrategias de cribado del PSA para la detección del cáncer de próstata (Ross K, 2000)

El estudio utiliza una simulación de Montecarlo basada en un modelo de Markov utilizado para simular la detección del cáncer de próstata en hombres de 40 años.

A) Método. El modelo de Markov se simuló en 100 poblaciones de un millón de hombres cada una, utilizando diferentes estrategias del PSA. Se compararon las estrategias en términos de muertes prevenidas y años de vida salvados.

- d) Estrategia específica según edad: entre 50-75 años, anual, valores PSA 3,5, 4,5 y 6,5.
 e) Estrategia estándar (actual): examen anual entre hombres de 50-75 años con valor de PSA mayor a 4,0 ng/ml.
 f) Examen anual entre hombres de 50-75 años con valor de PSA mayor a 2,5 ng/ml.
 g) Examen anual para hombres entre 40-45 años, y cada 2 años a la edad de 50 años, con valor de PSA mayor a 2,0 ng/ml.
 h) Examen para hombres entre 40-75 años, cada año, con valor de PSA mayor a 2,0 ng/ml.

B) Medición de la efectividad. Muertes prevenidas y años de vida salvados.

C) Resultados. La estrategia b) fue la más eficiente, porque disminuye el número de muertes ocasionadas por el cáncer, a la vez que disminuye la cantidad de pruebas de PSA y de biopsias.

2.3.4. Costes y beneficios del cribado del cáncer de próstata (Litrupp PJ, 1995)

El estudio pretende cuantificar, de una manera económica y clínicamente significativa, el coste y coste-efectividad del cribado y tratamiento del cáncer de próstata, incluyendo las complicaciones del tratamiento.

- a) Método. Estudio experimental para medir el PSA y examen rectal digital y construir un modelo de simulación para el cribado. Se calculan los años de vida salvados por el cribado y se compara la tasa de supervivencia de los hombres con cáncer de próstata con la población general.
- b) Valoración de costes. Los costes de cribado, tratamiento y complicaciones fueron calculados usando la base de datos de Medicaid, y se utilizaron también datos publicados en la literatura sobre coste, morbilidad y mortalidad de la prostatectomía radical.
- c) Medición de la efectividad. El beneficio del cribado está expresado en años de vida salvados por el cribado.
- d) Resultados. El coste por año de vida salvado por el cribado del cáncer de próstata para hombres fue el siguiente, de acuerdo a su rango de edad:

Prueba de cribado	Grupo de edad	Coste (dólares)
PSA + examen rectal digital	50-59	2.339-3.005
	60-69	3.905-5.070
	50-69	3.574-4.627
PSA	50-70	3.822-4.956

2.3.5. El papel de la especificidad en la detección del cáncer prostático y la reducción de biopsias (Benoit R, 2001)

Estudio de coste-beneficio de diferentes alternativas diagnósticas para el cáncer de próstata en cribado. Se evalúan las siguientes opciones: 1) PSA con punto de corte de 3 ng/ml +

biopsia sistemática. 2) PSA con punto de corte de 3 ng/ml + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo). 3) PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia sistemática. 4) PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo). 5) Examen rectal digital + PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia sistemática. 6) Examen rectal digital + PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo). 7) PSA ajustado por edad + biopsia sistemática. 8) PSA ajustado por edad + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo). 9) PSA ajustado por edad + examen rectal digital + biopsia sistemática. 10) PSA ajustado por edad + examen rectal digital + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo).

- a) Método. Se calcula la sensibilidad, especificidad y prevalencia de las diferentes pruebas diagnósticas, para calcular posteriormente el coste por persona que participa en el cribado de cada una de las alternativas.

- b) Valoración de costes. Se calcularon los costes por persona en cribado a partir de la siguiente ecuación:

$$V = pnwB + (1-p) cR - S - [pn + (1-p) (1-c)] w (T + A) - (1-p) (1-c) F$$

V = Coste neto por paciente en cribado.

p = Prevalencia.

n = Sensibilidad.

w = Probabilidad de que un paciente regrese a la terapia con cáncer.

B = Valor del beneficio por la detección temprana y tratamiento.

c = Especificidad.

R = Coste del reaseguramiento por un valor negativo de la prueba.

S = Coste de la prueba o procedimiento.

T = Coste del tratamiento recibido como resultado del cribado.

A = Coste de los efectos adversos de las pruebas, del seguimiento y morbilidades en terapia.

F = Costes psíquicos potenciales de los resultados falsos positivos.

- d) Resultados. En el siguiente cuadro se resume el coste neto por persona de cada una de las opciones, con la sensibilidad y especificidad de las pruebas.

Cuadro 2.6
Resultados del estudio de coste-efectividad del cribado
del cáncer de próstata

Opciones	Coste neto por persona que participa en el cribado	Sensibilidad	Especificidad
1. PSA con punto de corte de 3 ng/ml + biopsia sistemática	2.575	71,9	80,4
2. PSA con punto de corte de 3 ng/ml + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo)	1.149	64,3	90,5
3. PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia sistemática	1.589	64,3	87,5
4. PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo)	1.037	60,2	91,5
5. Examen rectal digital + PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia sistemática	2.663	80,7	79,1
6. Examen rectal digital + PSA con punto de corte de 4 ng/ml + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo)	1.386	72,5	88,4
7. PSA ajustado por edad + biopsia sistemática	1.141	58,5	90,9
8. PSA ajustado por edad + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo)	1.093	56,1	93,1
9. PSA ajustado por edad + examen rectal digital + biopsia sistemática	2.259	77,8	82,1
10. PSA ajustado por edad + examen rectal digital + biopsia (sólo para pacientes en alto riesgo)	952	69,0	88,6

Fuente: Elaboración propia.

2.3.6. Análisis de coste-efectividad en la detección temprana del cáncer de próstata (Gustafsoon O, 1995)

Se compararon seis estrategias, en función del coste por caso encontrado, para la detección del cáncer de próstata:

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Examen rectal digital a toda la población. 2) Ultrasonido transrectal a toda la población. 3) Examen rectal digital + ultrasonido transrectal + PSA + reexaminación del PSA > 7 ng/ml. 4) Examen rectal digital para PSA > 4 ng/ml. 5) Ultrasonido transrectal para PSA > 4 ng/ml. 6) Examen rectal digital + PSA + ultrasonido transrectal para PSA > 4 ng/ml. | <ol style="list-style-type: none"> a) Método. Se calculó, para cada una de las estrategias, la tasa de detección del cáncer y su coste, y se calculó el índice coste-efectividad, para escoger la mejor alternativa. Se utilizó una población de estudio de 2.400 hombres. b) Valoración de costes. No se menciona qué se incluye en el coste de cada una, se menciona únicamente que el cálculo de costes incluye los costes directos y los indirectos. c) Medición de la efectividad. Se utiliza la tasa de detección del cáncer para cada una de las estrategias diagnósticas estudiadas. d) Resultados. La estrategia 5 fue la más coste-efectiva, con una tasa de detección del 80% (ultrasonido transrectal para PSA > 4 ng/ml); la estrategia 6 quedó en segunda posición, aunque con una tasa de detección mayor (90%). |
|---|--|

2.3.7. Utilización del antígeno prostático específico (PSA) para eliminar pruebas diagnósticas innecesarias (Oesterling JE, 1995)

Se hace una revisión de algunos estudios publicados sobre efectividad de pruebas diagnósticas del cáncer de próstata y se discuten aspectos relacionados con las pruebas utilizadas y las biopsias evitadas por ellas.

- Método. Calcula el impacto económico de la utilización de la prueba PSA para mayores de 60 años, utilizando las biopsias evitadas.
- Valoración de costes. Con base en el coste medio de una biopsia de (965 dólares) en Estados Unidos (incluye la biopsia misma y la evaluación patológica), calcula la cantidad de biopsias evitadas en la población de Estados Unidos. Multiplica este coste por el coste para obtener el impacto económico.
- Medición de la efectividad. Considera la efectividad como el número de biopsias evitadas.
- Resultados. El número de biopsias evitadas en mayores de 60 años es muy significativo y el impacto económico potencial podría estimarse en 1,2 billones de dólares/año.

2.4. Resumen

A continuación se presentan un cuadro resumen de los resultados obtenidos en la estimación de los costes la BPES y la prueba PSA libre/PSA total en los estudios revisados, presentados en pesetas del año 2001. En ellos puede observarse la falta de homogeneidad en los resultados, llegando a valoraciones muy distintas según la metodología de cálculo seguida.

Aunque los resultados señalan diferencias importantes, la cuestión principal que se plantea es la falta de una metodología homogénea de cálculo de costes para diferentes estudios de costes. Existen al menos cuatro problemas que dificultan tanto la comparabilidad de los análisis como la representatividad y exactitud de los resultados de cada uno.

En primer lugar, la utilización de costes medios para imputar los costes indirectos disminuye el grado de exactitud del cálculo de costes del trasplante. Los sistemas de costes tradicionales tratan los costes indirectos de manera agrupada, es decir, los imputan a un centro común y luego los reparten de forma homogénea entre los productos, utilizando claves de reparto globales.

En segundo lugar, la falta de estandarización y homogeneidad en lo relativo a la metodología

Cuadro 2.7

Coste unitario de la BPES y del PSA libre/PSA total en distintos estudios

		1994	1996	1997
Biopsia prostática ecodirigida sextante	Bissoli E, 1998		— Personal: 13.728 — Materiales: 5.062 — Mantenimiento equipo y depreciación: 1.064 — Consumo de energía: 9 — Gastos hospitalarios: 1.502 — Coste total: 21.364	
	Litrupp PJ, 1994	6.5932		
	Coley C, 1997			28.685
PSA libre/PSA total	Litrupp PJ, 1994	3.956		
	Coley C, 1997			6.830

1 lira italiana = 0,0858 pesetas; 1 dólar 1994 = 131,865; 1 dólar 1997 = 151,775.

Fuente: Elaboración propia.

gía de costes utilizada. Aunque en general las estimaciones de coste utilizan el sistema de coste completo, existen notables diferencias en los criterios de imputación y valoración.

En tercer lugar, la falta de transparencia en la descripción de la metodología utilizada. La mayor parte de los estudios publicados no permiten la reproducibilidad de la metodología utilizada, dificultando por tanto la comparación entre estudios y la evaluación de los resultados.

Finalmente, los modelos tradicionales de coste ignoran y están disociados del proceso de decisión clínica del trasplante. Esto complica el trabajo conjunto de economistas y clínicos, y estos últimos tienden a considerar los estudios de coste realizados como «burdos», inadecuados y poco útiles.

Con respecto a la efectividad, como se pudo observar, no se han encontrado grandes diferencias, en general, entre los estudios revisados.

3. Objetivos y metodología

3.1. Objetivos

- 1) Estimación de los costes directos tangibles asociados a la ejecución de dos estrategias diagnósticas para la detección del cáncer de próstata (realización de BPES y realización de prueba PSA libre/PSA total previa a una BPES), según el enfoque de costes por actividades (ABC).
- 2) Determinación de la efectividad relativa de ambas estrategias diagnósticas.
- 3) Análisis coste-efectividad de las dos estrategias diagnósticas.

3.2. Metodología

3.2.1. Ámbito del estudio

Pacientes de Atención Especializada del Complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga.

3.2.2. Sujetos del estudio

Los sujetos del estudio son los pacientes varones mayores de 40 años con valores PSA entre 4 y 10 ng/ml, tacto rectal normal y sin hallazgos ecográficos compatibles con sospecha de carcinoma de próstata.

Para el cálculo de costes de la BPES se han estudiado 101 pacientes atendidos en las consultas externas del Servicio de Urología del Complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga durante el periodo marzo a noviembre de 2001.

3.2.3. Diseño

Se ha empleado un análisis de decisión para evaluar las dos estrategias diagnósticas utilizadas para detectar cáncer de próstata.

Las estrategias para el diagnóstico de cáncer de próstata son:

- A) Realización de prueba de PSA libre/total y BPES (si PSA libre/total es positiva).
- B) BPES.

En primer lugar, se ha construido un mapa de actividades de cada una de las estrategias y se calcularon los costes directos tangibles de cada una. Por otro lado, se efectuó una revisión bibliográfica para obtener indicadores de efectividad y calcular la efectividad relativa de cada estrategia.

Posteriormente, para comparar conjuntamente los costes y la efectividad de las estrategias diagnósticas, se construyó un árbol de decisión estructurado de acuerdo al orden cronológico del proceso. El árbol se elaboró teniendo en cuenta la secuencia lógica de actividades en cada alternativa diagnóstica, en la que las distintas acciones sobre el paciente se van sucediendo según probabilidades establecidas.

Finalmente, se ha efectuado un análisis de sensibilidad para establecer la robustez del modelo y explorar la magnitud de las diferencias entre las opciones.

A continuación se explican cada uno de los pasos referidos.

3.2.3.1. Estimación de costes directos tangibles

Para estimar los costes de las estrategias diagnósticas se ha elaborado en primer lugar un mapa de actividades (gráfico 3.1). La actividad más significativa del proceso resultó ser la extracción de la BPES, por ser la que se efectúa en el Servicio de Urología, la cual se ha valorado con el enfoque ABC, mientras que el resto de las actividades se ha valorado con la contabilidad analítica del hospital.

Los componentes del coste de la extracción de la BPES son los siguientes:

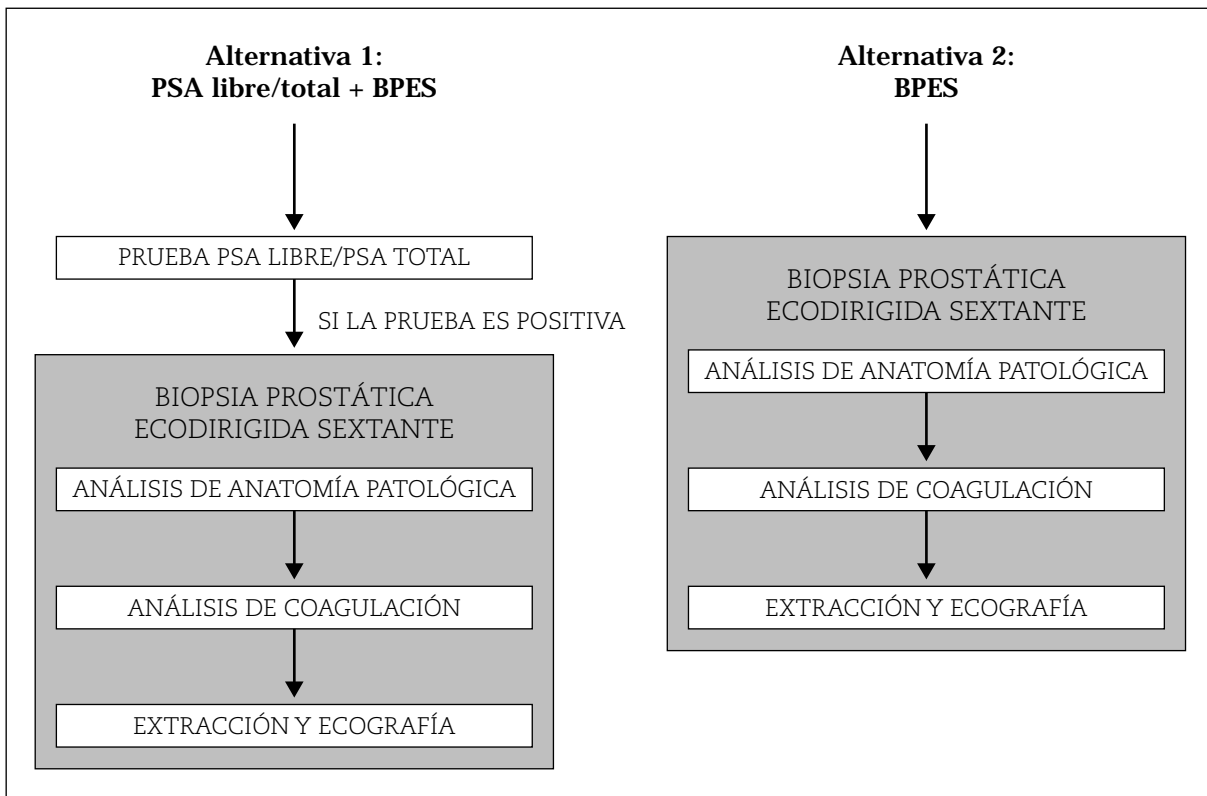
— *Personal.*

Recoge el consumo de recursos humanos que se produce en el desarrollo de las distintas actividades. Su valoración incluye el coste/hora de cada categoría profesional y los pagos por disponibilidad que realiza el hospital.

El coste/hora de cada categoría profesional se obtuvo del cociente entre las retribuciones totales medias de la categoría y el número de horas de la jornada laboral anual de dicha categoría.

Gráfico 3.1

Mapa de actividades de dos estrategias diagnósticas para el cáncer de próstata



Fuente: Elaboración propia.

— Fungible.

Incluye el consumo de fungibles en las actividades. Cada fungible se valoró al precio que figura en el catálogo de almacén del servicio de suministros del hospital, que se obtiene como coste medio ponderado de sus existencias.

Para esta actividad no se ha incluido el coste estructural, debido a la dificultad que representa su asignación con el actual sistema de costes del hospital.

Las demás actividades se valoraron mediante la aplicación de URV, tomando como coste de la prueba el coste unitario que ofrece la contabilidad analítica del hospital; ésta incluye un componente estructural.

3.2.3.2. Efectividad

Para obtener la efectividad relativa de las diferentes actividades que componen las estrategias se efectuó una revisión de la bibliografía, buscando para cada una de las pruebas el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la sensibilidad, la especificidad y la

prevalencia del cáncer de próstata en la población objeto de estudio.

Las fuentes de datos consultadas fueron Medline, Proquest, Ovid.

Los descriptores fueron los siguientes:

- Términos MeSH: Prostatic Neoplasms, Decision making, Costs and Cost Analysis.
- Términos no MeSH: Effectiveness, Diagnostic, PSA, Biopsy.
- Términos de exclusión: Treatment.

La medición de la efectividad se ha realizado mediante tres indicadores: a) el número de casos encontrados en cada una de las estrategias; b) la utilidad de la prueba, y c) el número de casos efectivos (casos encontrados – casos perdidos).

3.2.3.3. Análisis coste-efectividad

Se ha construido un árbol de decisión basado en los datos de los valores predictivos positivos y los valores predictivos negativos de las pruebas diagnósticas alternativas.

Los representados con un cuadrado son *nodos de decisión*, donde la elección de un camino u otro está en manos del profesional médico; los representados con un círculo son *nodos probabilísticos*, donde se producen hechos en los que el clínico no puede decidir, sino que suceden con una determinada probabilidad; los *nodos terminales* representan el final de cada una de las estrategias diagnósticas, para las que se estableció una doble valoración: la efectividad en la detección del cáncer prostático y el coste directo tangible generado (gráfico 3.2).

Para cada alternativa se calcula el coste, el coste marginal, la efectividad, la efectividad marginal y el índice coste-efectividad. Finalmente, se calcula el parámetro coste-efectividad marginal, que relaciona el coste y el resultado, y se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{Coste alternativa B} - \text{Coste alternativa A})}{(\text{Efectividad alternativa B} - \text{Efectividad alternativa A})}$$

Esta cantidad describe lo que cuesta una unidad de efecto, gracias a elegir la estrategia B, con respecto a la A.

Posterior al análisis coste-efectividad se ha efectuado un análisis de sensibilidad de una vía con el indicador de efectividad de casos encontrados, para las siguientes variables:

- Coste de la biopsia prostática ecodirigida sextante.
- Coste del PSA libre/PSA total.

— Prevalencia del cáncer de próstata en el grupo de población estudiado.

Por último, se ha estudiado el índice coste-efectividad para los diferentes puntos de corte del PSA (18, 19, 20, 21, 22 y 23 ng).

3.2.4. Información y fuentes de datos

Para calcular los costes de las actividades y de los objetivos del coste, se han requerido los siguientes datos del Hospital Carlos Haya de Málaga:

- Catálogo del consumo de fungible valorado unitariamente.
- Coste de las URV de cada servicio.
- Consumos de 101 pacientes recogidos. Se diseñó la plantilla de recogida de información de consumo de recursos en consulta para la realización de la BPES (Anexo). La plantilla fue pilotada en la recogida de la información correspondiente a cinco casos, a modo de instrucción de la persona encargada de la recogida de información, así como de prueba del libro de registro en sí.

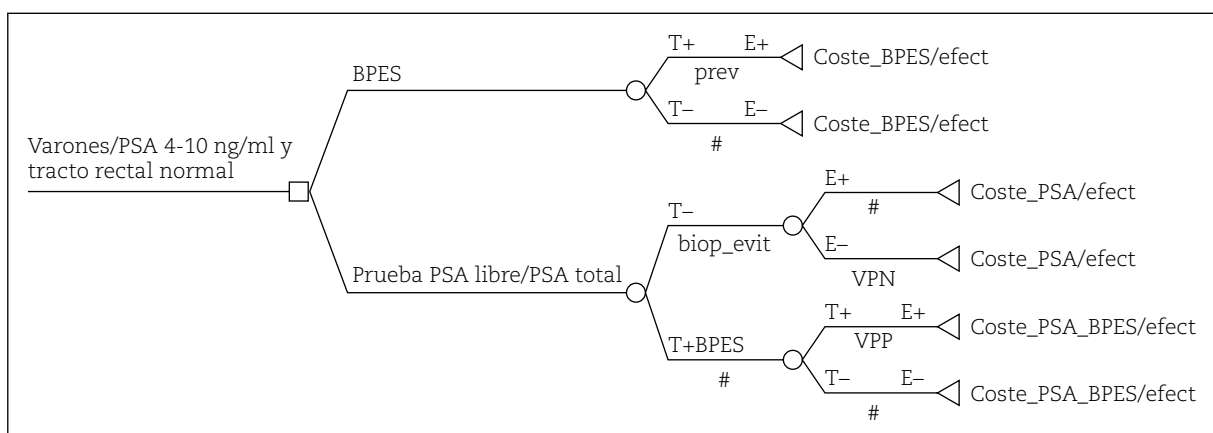
De la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía se ha obtenido:

- Coste/hora por categoría profesional.

Para el análisis coste-efectividad se ha utilizado el software Treeage Data 3.5 for Health Care.

Gráfico 3.2

Árbol de decisión de dos estrategias diagnósticas del cáncer de próstata



Fuente: Elaboración propia.

4. Resultados

4.1. Costes

En este apartado se presentan los resultados obtenidos de la aplicación de la metodología de costes por actividades (ABC) a las dos estrategias diagnósticas para el cáncer de próstata.

4.1.1. Coste estrategia 1: PSA libre/PSA total + BPES

En primer lugar se presenta el coste de la actividad de extracción, que es la única activi-

Los costes de la actividad de extracción de las BPES se describen en el siguiente cuadro. Las diferencias en los costes de esta fase se explican fundamentalmente por la realización o no realización de ecografía, ya que ésta, naturalmente, implica mayores costes de personal y mayores costes de material fungible (papel térmico).

Las actividades de las pruebas de PSA libre/PSA total, análisis de anatomía patológica y análisis de coagulación, al ser actividades no críticas, se han valorado mediante la aplicación de URV, tal como se ha explicado en el capítulo de metodología.

Cuadro 4.1

Coste de extracción de la biopsia prostática ecodirigida sextante

	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Valor mínimo	Valor máximo
Coste personal	2.354	749	0,32	912	4.652
Coste material	5.945	1.250	0,21	3.904	9.042
Coste total	8.298	1.787	0,22	4.816	13.695

Datos en pesetas.

En el coste de la biopsia no se ha incluido el coste de estructura.

Fuente: Elaboración propia.

dad crítica de esta estrategia; solamente para esta actividad se ha calculado el consumo real de recursos con 101 pacientes.

El coste total por paciente, que recibe tanto la fase de PSA libre/PSA total como la BPES, se describe en el siguiente cuadro.

Cuadro 4.2

Coste total por paciente que recibe ambas pruebas, para la estrategia 1

Prueba	URV	Coste/URV	Coste total
PSA libre/total	38	40	1.520
Biopsia			
Análítica de coagulación	18	38	684
Extracción + ecografía			8.298
Análisis anatomía patológica	5	2.301	11.505
Total			22.007

En pesetas. Datos del Hospital Carlos Haya.

Fuente: Elaboración propia.

El coste para los pacientes que reciben sólo la prueba del PSA libre/PSA total es de 1.520 pesetas.

4.1.2. Coste estrategia 2: biopsia prostática ecodirigida sextante

Los costes de esta estrategia son los mismos de la estrategia 1, excluyendo los ocasionados por la prueba de PSA libre/PSA total.

En el caso de esta estrategia todos los pacientes tienen el mismo coste, puesto que a todos se les realizan las mismas actividades (BPES).

la población de estudio, en los valores predictivos positivos, los valores predictivos negativos de las pruebas y el coste directo tangible de cada una de las alternativas, para un punto de corte de la prueba del PSA libre/PSA total de 21.

En el gráfico 4.1 se adjunta el árbol de decisión construido.

En el siguiente cuadro se presentan los resultados del análisis coste-efectividad con las diferentes medidas de efectividad utilizadas, casos encontrados, utilidad de la prueba y casos efectivos.

Cuadro 4.3
Coste total de la estrategia 2

Prueba	URV	Coste/URV	Coste total
Biopsia			
Análítica de coagulación	18	38	684
Extracción + ecografía			8.298
Análisis anatomía patológica	5	2.301	11.505
Total			20.487

En pesetas. Datos del Hospital Carlos Haya.

Fuente: Elaboración propia.

4.2. Efectividad

En el cuadro 4.4 se resumen los principales indicadores de la prueba PSA libre/PSA total presentados en diferentes estudios (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y pacientes con biopsias evitadas).

Los valores que se utilizarán para construir el árbol de decisión, inicialmente, son los del estudio de Martínez-Piñero et al, para un punto de corte de 21%.

La biopsia prostática ecodirigida sextante es la prueba que corresponde al llamado *gold standard* (valor predictivo positivo = 1,0 y valor predictivo negativo = 1,0), y para este grupo de población se ha detectado un 22% de cáncer prostático (Martínez-Piñero L, 2000).

4.3. Coste-efectividad

Se ha construido un árbol de decisión con base en los datos de prevalencia del cáncer en

De acuerdo con este análisis, la estrategia 1 (PSA libre/PSA total + BPES) es la seleccionada por tener un valor de coste-efectividad menor para todos los indicadores utilizados.

La estrategia 2 es un 21% más costosa que la estrategia 1, pero a su vez es un 4,5% más efectiva que la estrategia 1 si se considera el indicador de efectividad de casos encontrados, un 2,0% considerando la utilidad de la prueba y un 13,1% utilizando casos efectivos.

El valor de efectividad del 0,2106 para la estrategia 1 significa que ésta encuentra el 94,8% de los casos (la prevalencia es del 22%), mientras la BPES encuentra el 100% de los casos (0,22).

Aunque hay diferencias en la efectividad dependiendo del indicador utilizado para su medición, su valor no alcanza a compensar las diferencias en costes entre las estrategias, con lo cual el indicador coste-efectividad resulta siempre mayor en el caso del PSA libre/PSA total + BPES como alternativa diagnóstica para detectar el cáncer de próstata.

Analizando los casos encontrados, se encuentra un coste-efectividad marginal de la alter-

Cuadro 4.4

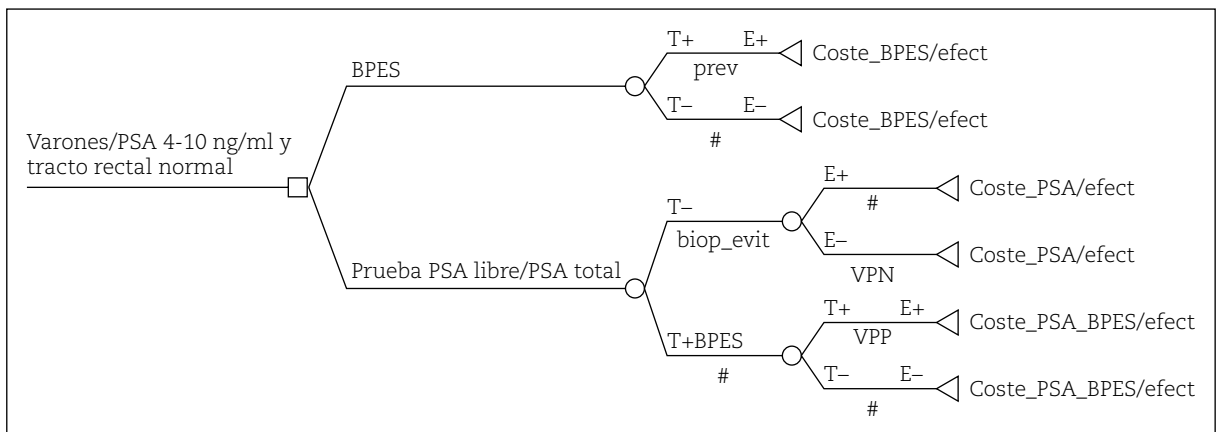
Indicadores de la prueba PSA libre/PSA total en la detección del cáncer prostático con PSA total 4-10 ng y tracto rectal normal

Población	Autor, año	Punto de corte	Sensibilidad (%) (IC)	Especificidad (%) (IC)	VPP	VPN	Pacientes con biopsias evitadas p (T-)
España	Martínez-Piñeiro L, 2000	<=18	77,5 (61,4-89,3)	49,3 (40,7-57,9)	30,4	88,5	38,3
		<=19	85 (70-94,4)	42,9 (34,5-51,5)	29,8	90,9	33,3
		<=20	90 (76,1-97,3)	39,3 (31,1-47,9)	29,8	93,2	30,5
		<=21	92,5 (79,4-98,6)	33,6 (25,8-42,1)	28,5	94,0	26,1
		<=22	95 (82,8-99,5)	32,1 (24,5-40,6)	28,6	95,7	25
		<=23	95 (82,8-99,5)	25 (18,1-33)	26,6	94,6	19,4
	Morote J, 2000	<=25	95 (94,4-100)	26,9	ND	ND	(16,6-19,4)
	Hospital Carlos Haya de Málaga	<=20	82	39	39	83	ND
	Hospital de Getafe	<=20	90,9	91,7	ND	ND	ND
	Hospital Miguel Servet	<=20	94,76	23,56	47,05	86,24	ND
Hospital La Fe de Valencia	<=20	95	51	49,8	95,9	ND	
Estados Unidos	Catalona WJ, 1998	<=22	90 (86-93)	29 (25-34)	30	90	31,3
		<=25	95 (92-97)	20 (16-24)	28	92	20
Francia	De la Taille A, 1997	<=23	90,4	ND	ND	ND	19,4
Canadá	Vashi AR, 1997	<=24	95	ND	ND	ND	13

IC = Intervalo de confianza al 95%; VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo; ND = No disponible.

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 4.1
Árbol de decisión



Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 4.5

Análisis coste-efectividad de dos estrategias diagnósticas para el cáncer de próstata

Estrategia	Coste	Coste marginal	Efectividad	Efectividad marginal	Coste-efectividad	Coste-efectividad marginal
Casos encontrados						
1. PSA libre/PSA total + BPES (punto de corte 21)	16.925		0,2106		80.365	
2. BPES	20.487	3.562	0,2200	0,0094	93.122	378.936
Utilidad de la prueba						
1. PSA libre/PSA total + BPES (punto de corte 21)	16.925		0,9843		14.494	
2. BPES	20.487	3.562	1,0000	0,0157	20.487	226.878
Casos efectivos (encontrados - perdidos)						
1. PSA libre/PSA total + BPES (punto de corte 21)	16.925		0,1946 (0,2106-0,016)		86.973	
2. BPES	20.487	3.562	0,22 (0,2200-0)	0,0254	93.122	140.236

Fuente: Elaboración propia.

nativa 2 con respecto a la 1 de 378.936 pesetas, lo cual significa que elegir la alternativa 2 en lugar de la 1 implica un coste por caso encontrado de 378.936 pesetas.

4.4. Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad se ha analizado el efecto de la variación de costes de la biopsia prostática ecodirigida sextante en el índice coste-efectividad de las estrategias. Tam-

bién se ha hecho variar el coste de la prueba del PSA libre/PSA total para analizar cómo afecta al índice.

De otro lado, se ha hecho variar la prevalencia del cáncer en la población objeto de estudio para analizar los efectos sobre el coste-efectividad de las estrategias diagnósticas; asimismo, se han evaluado las alternativas con los puntos de corte de la prueba del PSA libre/PSA total (18, 19, 20, 21, 22 y 23 ng) para evaluar el coste-efectividad.

Los valores de las variables y los rangos para el análisis de sensibilidad se presentan en el siguiente cuadro.

Cuadro 4.6
Descripción de las variables y valores utilizados

Variable	Fórmula	Valor	Inferior	Superior
Biopsias_evitadas		0,261	0,194	0,383
Coste_BPES		20487	0	35000
Coste_PSA		4500	0	5000
Coste_PSA_BPES	Coste_PSA + Coste_BPES	24987	0	37000
Prevalencia		0,22	0,1	0,5
VPN		0,94	0,885	0,957
VPP		0,285	0,285	0,304

Fuente: Elaboración propia.

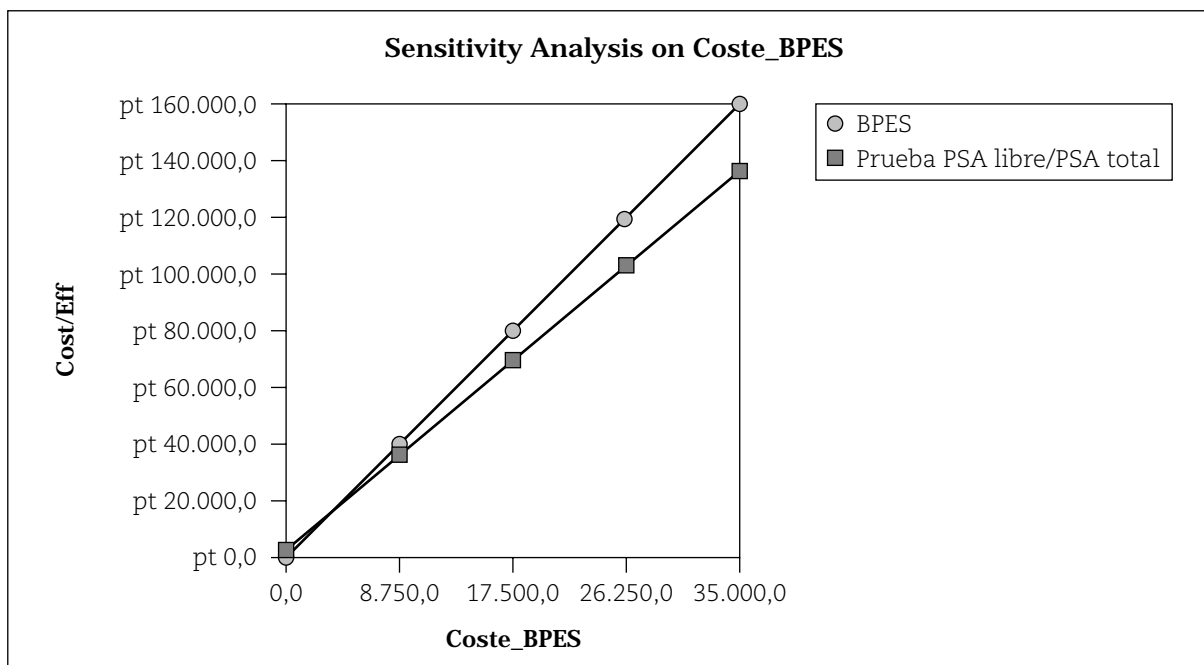
4.4.1. Análisis de casos encontrados

En el gráfico 4.2 se describe el análisis de sensibilidad de una vía para el coste de la biopsia prostática ecodirigida sextante. Se compara la variación en el indicador de coste-efectividad (eje Y) de cada una de las alternativas, al hacer variar el coste de la BPES (eje X).

En el gráfico 4.3 se describe el análisis de sensibilidad de una vía para el coste del PSA libre/PSA total. Se compara la variación en el indicador de coste-efectividad (eje Y) de cada una de las alternativas, al hacer variar el coste de la BPES (eje X).

Para valores del PSA libre/PSA total superiores a 3.600 pesetas, y con las mismas condi-

Gráfico 4.2
Análisis de una vía para coste BPES utilizando casos encontrados



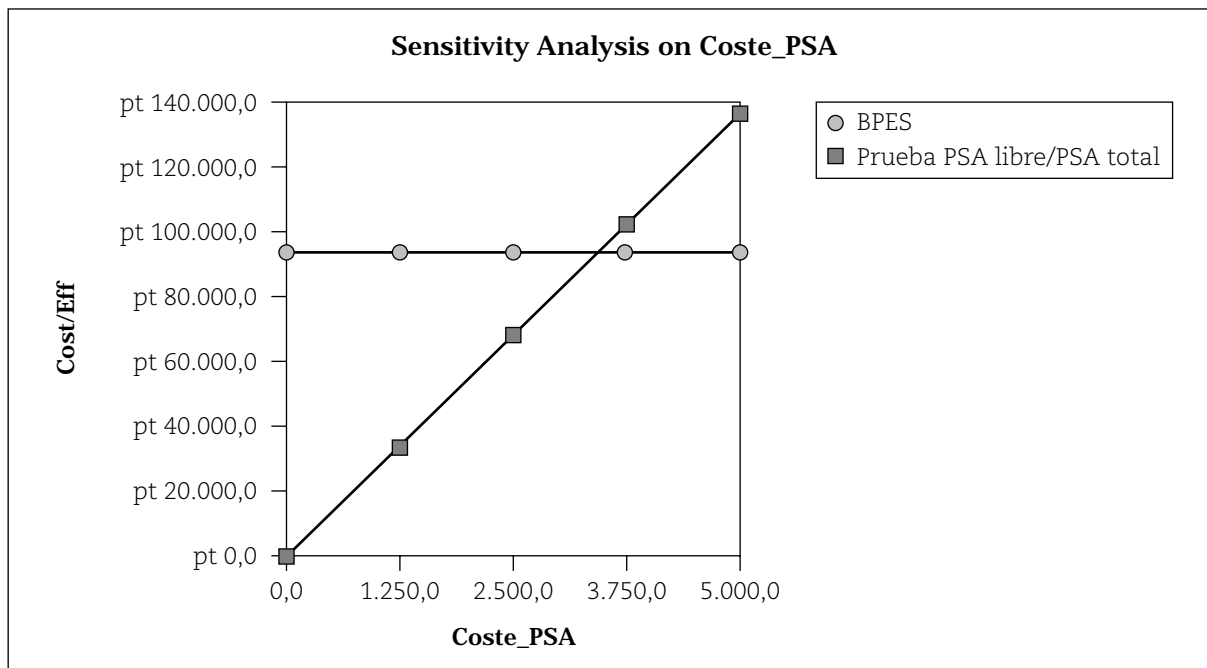
Fuente: Elaboración propia.

Para valores de la BPES inferiores a 6.900 pesetas, y con las mismas condiciones actuales, la estrategia 2 (BPES) resultaría mejor (un indicador de coste-efectividad menor).

ciones actuales, la estrategia 2 (BPES) resultaría mejor (un indicador de coste-efectividad menor).

Gráfico 4.3

Análisis de una vía para coste % PSA utilizando casos encontrados



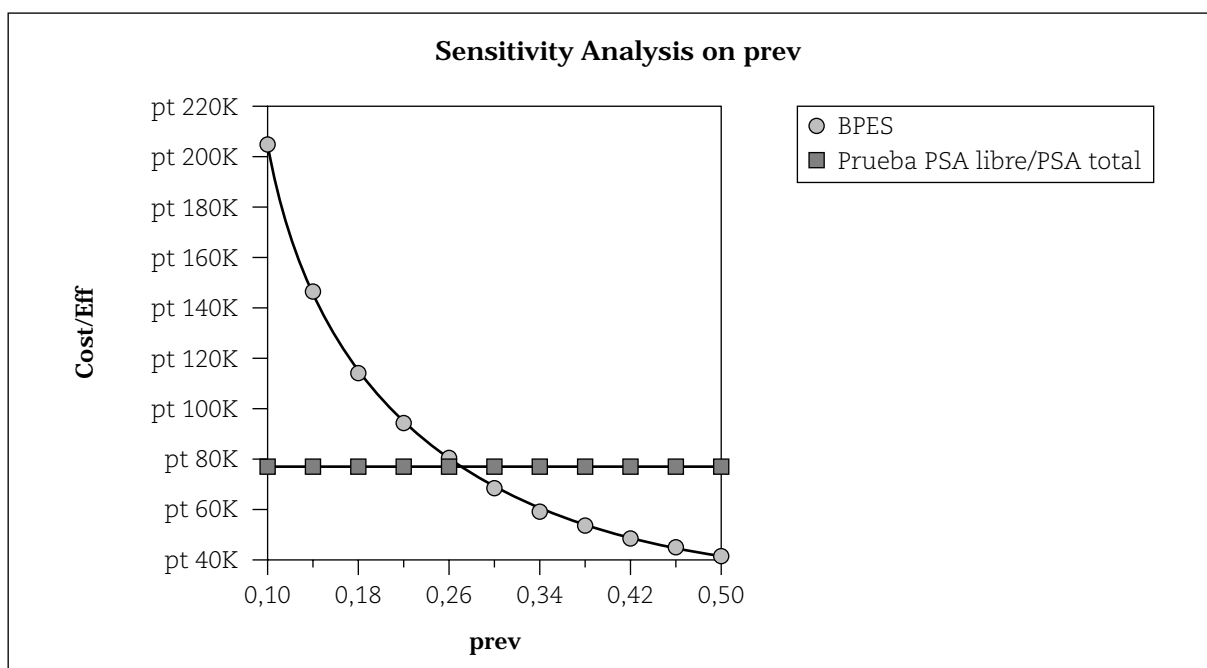
Fuente: Elaboración propia.

En el gráfico 4.4 se describe el análisis de sensibilidad de una vía para la prevalencia. Se compara la variación en el indicador de coste-efectividad (eje Y) de cada una de las alternativas, al hacer variar el coste de la BPES (eje X).

Para valores de la prevalencia superiores a 26%, y con las mismas condiciones actuales, la estrategia 2 (BPES) resultaría mejor (un indicador de coste-efectividad menor).

Gráfico 4.4

Análisis de una vía para prevalencia utilizando casos encontrados



Fuente: Elaboración propia.

4.4.2. Análisis del punto de corte del PSA

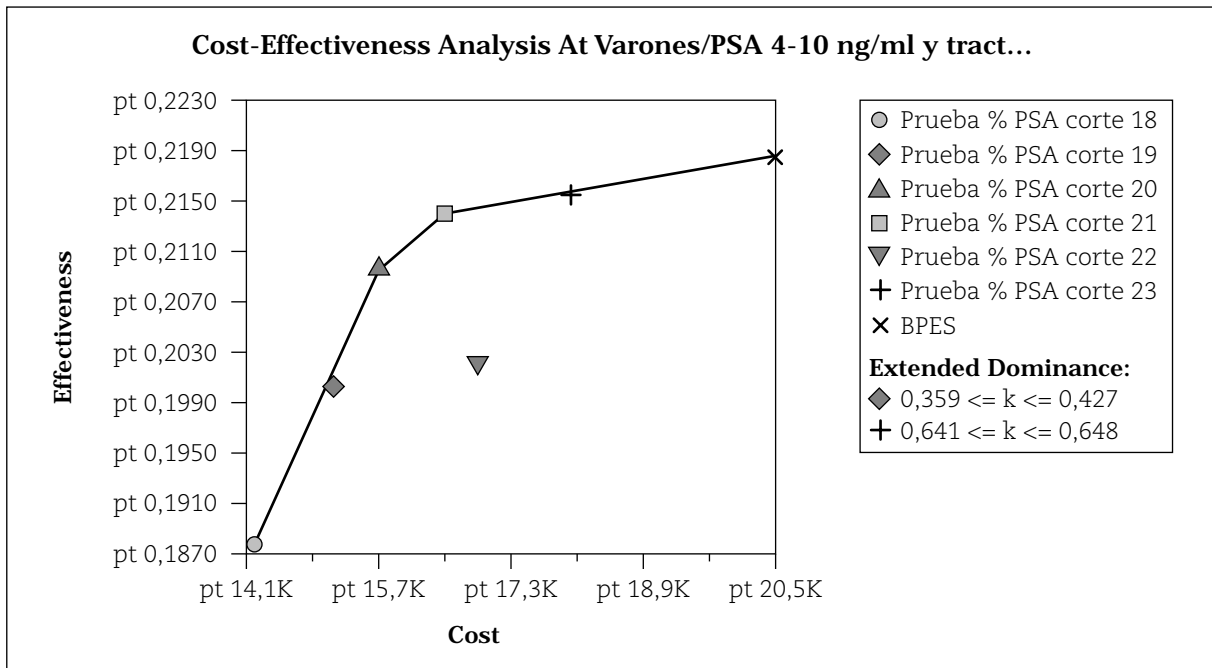
La alternativa 1 (PSA libre/PSA total + BPES) ha sido elegida como la mejor (indicador coste-efectividad menor) en el apartado anterior. Ésta se ha analizado en el estudio con un punto de corte de 21 ng como indicador para la realización de la biopsia prostática ecodiri-

gida. A continuación se analiza cómo se comporta el punto de corte de 21 ng frente a los puntos de corte de 18, 19, 20, 22 y 23 ng, respectivamente.

Del análisis coste-efectividad surgen los resultados que se presentan en el gráfico 4.5 y en el cuadro 4.7.

Gráfico 4.5

Análisis coste-efectividad para los diferentes puntos de corte del % PSA



Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 4.7

Coste-efectividad modificando el punto de corte de la estrategia 1

Estrategia	Coste	Coste marginal	Efectividad	Efectividad marginal	Coste-efectividad	Coste-efectividad marginal
Prueba % PSA corte 18 ng	14,2		0,1876		75.495	
Prueba % PSA corte 19 ng	15,2	1,0K	0,1988	0,0112	76.396	91.476
Prueba % PSA corte 20 ng	15,8	0,6K	0,2071	0,0083	76.087	68.748
Prueba % PSA corte 21 ng	16,7	0,9K	0,2114	0,0042	78.825	212.401
Prueba % PSA corte 22 ng	16,9	0,2K	0,1995	(0,0119)	84.638	Dominada
Prueba % PSA corte 23 ng	18,0	1,4K	0,2144	0,0030	84.108	451.226
BPES	20,5	2,5K	0,2200	0,0056	93.123	437.987

Fuente: Elaboración propia.

El cuadro 4.8 excluye las estrategias que dominan a las demás (directamente o de manera extendida)

En el informe de dominio aparece lo siguiente:

- La estrategia «Prueba % PSA corte 22» es dominada por la «Prueba % PSA corte 21».
- La estrategia «Prueba % PSA corte 19» es dominada de sentido extendido por la «Prueba % PSA corte 18» y la «Prueba % PSA corte 20».

- La estrategia «Prueba % PSA corte 23» es dominada de sentido extendido por la «Prueba % PSA corte 21» y la «BPES».

De acuerdo con este análisis, la estrategia de punto de corte 18 es la seleccionada por tener un valor de coste-efectividad menor.

Analizando los casos encontrados, se encuentra un coste-efectividad marginal de la alternativa de corte 21 con respecto a la de corte 18 de 212.401 pesetas, lo cual significa que elegir la alternativa de corte en lugar de la 1 implica un coste por caso encontrado adicional de 212.401 pesetas.

Cuadro 4.8

Coste-efectividad sin estrategias dominadas modificando el punto de corte de la estrategia 1

Estrategia	Coste	Coste marginal	Efectividad	Efectividad marginal	Coste-efectividad	Coste-efectividad marginal
Prueba % PSA corte 18 ng	14,2		0,1876		75.495	
Prueba % PSA corte 20 ng	15,8	1,6	0,2071	0,0195	76.087	81.772
Prueba % PSA corte 21 ng	16,7	0,9	0,2114	0,0042	78.825	212.401
BPES	20,5	3,8	0,2200	0,0086	93.123	442.645

Fuente: Elaboración propia.

5. Discusión y conclusiones

5.1. Discusión

5.1.1. Limitaciones y otros aspectos relacionados con la metodología

5.1.1.1. Estimación de costes

La metodología para la estimación de costes utilizada en el estudio es una combinación del Sistema de Costes Basado en las Actividades (ABC) y el esquema de *full cost* habitual en los hospitales públicos españoles.

Como se ha comentado, en el esquema de *full cost*, los criterios de asignación de los costes indirectos no permiten alcanzar un buen grado de fiabilidad, ya que éstos no representan el consumo real, sino que son claves de reparto basadas en volúmenes de producción (número de estancias, número de pruebas), o claves de reparto basadas en el tamaño de los centros (metros cuadrados, número de personas, etc.).

El ABC aumenta la precisión de los cálculos de los costes por medio de la utilización de criterios de imputación basados en relaciones causa-efecto, al utilizar diferentes criterios de reparto según la actividad. Así, el método de las actividades es más preciso y flexible que la contabilidad de gestión tradicional (Finkler SA, 1994), entendiéndose el término precisión no por el nivel de detalle, sino por la calidad de la representación del funcionamiento de cada proceso.

De esta manera, al utilizar la metodología *full cost* en una parte del trabajo, el estudio recoge las dificultades de precisión mencionadas, que pueden afectar a los resultados al sobreestimar o infraestimar los costes de alguna o de ambas estrategias.

Por otro lado, para costear la actividad de extracción de la biopsia prostática ecodirigida sextante, no se han incluido los costes de depreciación del equipo ni los costes de estructura, los primeros por no disponer de la información y los segundos por ser de difícil imputación, con lo cual los costes totales de la fase de biopsia prostática ecodirigida sextante se han infravalorado.

Aunque esta fase de «biopsia prostática ecodirigida sextante» está presente en ambas es-

trategias y el coste total de ambas se estaría infravalorando, esta infravaloración sería más aguda para la estrategia de la BPES sola.

Por último, hay que tener en cuenta que en el estudio sólo se han calculado los costes incurridos por el proveedor del servicio y no se han incluido los costes por el paciente. Para concluir, sobre el coste-efectividad de un procedimiento clínico deben tenerse en cuenta ambas perspectivas si se quiere tener el coste total real del mismo (Naglak, 1998).

5.1.1.2. Valoración de la efectividad

Las medidas utilizadas para la efectividad de las estrategias diagnósticas para el cáncer de próstata fueron la utilidad de las pruebas y el número de casos encontrados.

Según Mushlin (Mushlin A, 2001), la medida más real para este tipo de análisis son los años de vida salvados de cada estrategia, ya que éstos representan el resultado final que se espera conseguir. Sin embargo, la información para efectuar los cálculos que requeriría este indicador es inherentemente dispendiosa y compleja, con lo cual las medidas utilizadas en este estudio son una aproximación al problema que igual trata de considerar el objetivo del clínico y el objetivo del gestor tal como lo recomienda Naglak (Naglak, 1998). Las medidas utilizadas son, por tanto, un resultado intermedio que es válido.

5.1.2. Discusión de los resultados

5.1.2.1. Costes directos tangibles

El coste por paciente de la estrategia 1 (PSA libre/PSA total + BPES) fue de 22,007 pesetas en el caso de pacientes que tuvieron prueba PSA positiva, pues recibieron la prueba PSA y la BPES. Mientras que para los que tuvieron prueba PSA negativa fue de 1,520 pesetas solamente. El coste de la estrategia 2 (BPES) fue de 20,487 por paciente y fue igual para todos los pacientes.

La diferencia de costes entre la estrategia 2 y la 1 es bastante amplia (14 veces más costo-

sa) en el caso de los pacientes que tuvieron prueba negativa de PSA. En el caso de los pacientes con prueba positiva de PSA, la diferencia entre la estrategia 1 y la 2 no es muy relevante (7% mayor). Estas diferencias entre las estrategias se originan, evidentemente, porque el valor unitario de la prueba PSA es muy pequeño en relación a la BPES.

Los estudios disponibles sobre costes de las pruebas diagnósticas para el cáncer de biopsia no son comparables con estos resultados, principalmente por tener metodología desconocida o diferente.

5.1.2.2. Efectividad

Los resultados que presentan los diferentes estudios no distan demasiado entre sí; por lo tanto, la utilización de cualquiera de ellos hubiera proporcionado resultados similares en el estudio coste-efectividad. Se utilizó el estudio de Martínez-Piñeiro por ser éste un estudio efectuado en el entorno español y poseer todos los parámetros que se requerían para el estudio coste-efectividad.

5.1.2.3. Coste-efectividad

La estrategia 1 (PSA libre/PSA total + BPES) fue la seleccionada por tener un valor de coste-efectividad menor para todos los indicadores utilizados.

Aunque hay diferencias en la efectividad dependiendo del indicador utilizado para su medición, su valor no alcanza a compensar las diferencias en costes entre las estrategias, con lo cual el indicador coste-efectividad resulta siempre mayor en el caso del PSA libre/PSA total + BPES como alternativa diagnóstica para detectar el cáncer de próstata.

A pesar del debate abierto sobre el reducido valor predictivo positivo del PSA (Peven, 1998), la efectividad de la estrategia que utiliza el PSA no alcanza a ser tan diferente a la que no lo utiliza (entre un 4,5 y un 13,1%, dependiendo del indicador de efectividad). Mientras que los costes sí que difieren (la estrategia 2 es un 21% más costosa que la estrategia 1). Este resultado es consecuente con el estudio de Catalana (Catalana, 1998), que afirma que el PSA pierde un número mínimo de pacientes, despreciable frente a la cantidad de biopsias que se ahorra.

Para valores de la BPES inferiores a 6.900 pesetas, y con las mismas condiciones actuales,

la estrategia 2 (BPES) resultaría mejor (un indicador de coste-efectividad menor); éste es un valor muy distante del valor actual de la BPES, más aún si se tiene en cuenta que el coste de la BPES calculado no incluye costes de estructura. Por otro lado, los estudios publicados de costes en BPES tienen todos costes mayores que éste.

Para valores del PSA libre/PSA total superiores a 3.600 pesetas, y con las mismas condiciones actuales, la estrategia 2 (BPES) resultaría mejor (un indicador de coste-efectividad menor). Aunque hay datos publicados de costes del PSA mayores a este valor (Litrupp, 1994; Coley, 1997), el coste calculado en este estudio dista mucho de este valor (4,5 veces mayor)

Para valores de la prevalencia superiores a 26%, y con las mismas condiciones actuales, la estrategia 2 (BPES) resultaría mejor (un indicador de coste-efectividad menor).

Se conoce que la prevalencia del cáncer de próstata varía bastante entre regiones geográficas y entre etnias y, aunque los únicos factores de riesgo demostrados son la edad, raza y antecedentes familiares, hay indicios de que está relacionada con factores ambientales y estilos de vida, susceptibles a cambios a través del tiempo.

Por otra parte, el límite de 26% no dista demasiado del 22% de nuestro estudio; incluso Catalana (Catalana, 1998) encuentra una prevalencia de 25% para hombres americanos de la misma edad y raza que el presente estudio, aunque es sabido que la prevalencia de cáncer de próstata en Estados Unidos es mayor a la española. Es de mencionar también que en casi todos los países la tendencia ha sido creciente en los últimos diez años.

Con respecto al punto de corte, si bien el de corte 21 tiene la mejor efectividad (0,2114), el coste-efectividad resulta mejor para el de corte 18. Así que la decisión de utilizar el corte 21 responde más al interés clínico y el interés por el paciente.

Los cortes 22, 19 y 23 son dominados por diferentes estrategias, con lo cual no fueron considerados en el análisis.

5.2. Conclusiones

- 1) En el coste total de la estrategia 1 (prueba PSA libre/PSA total + BPES) se pueden identificar dos costes por paciente diferentes, según si se le realiza sólo la prue-

- ba PSA libre/PSA total o si se le realizan ambas pruebas. Los costes totales de los pacientes que reciben sólo la prueba PSA libre/PSA total son 1.520 pesetas, mientras que los costes totales de los que reciben las dos pruebas son 22.007 pesetas. El coste total por paciente para la estrategia 2 (BPES) es 20.487 pesetas por paciente.
- 2) La efectividad para la estrategia 1 (prueba PSA libre/PSA total + BPES), considerando como indicador los casos encontrados, es del 94,8%, y para la estrategia 2 (BPES) es del 100%, considerada como *gold standard*.
 - 3) La estrategia 1 (PSA libre/PSA total + BPES) es la estrategia más coste-efectiva globalmente. El coste-efectividad marginal de la alternativa 2 con respecto a la 1 es de 378.936 pesetas por caso encontrado, es decir, que la alternativa 1 es la que debería seguirse si se mantienen las condiciones actuales.

Referencias bibliográficas

- Badía X, Rovira J. Evaluación Económica de Medicamentos: un instrumento para la toma de decisión en la practica clínica y política sanitaria. Madrid: Du Pont Pharma; 1994.
- Benoit R, Gröenberg H. A quantitative analysis of the costs and benefits of prostate cancer screening. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 4(3): 145.
- Bissoli E, Fandella A, La Torre E, Faggiano L, Anselmo G, Frasson F. Cost Analysis of ultrasound guided trans-rectal needle biopsy in prostatic carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 1998 Apr; 95: 353-356.
- Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health Economics* 1995; 4:355-371.
- Cantor SB. Cost-effectiveness analysis, extended dominance and ethics, a quantitative assessment. *Med Analysis Making* 1994; 14: 259-65.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the presentaje of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostate disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-1547.
- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG. Early detection of prostate cancer: Part II: Estimating the risks, benefits and costs. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 468-79.
- De la Taille A, Houlgatte P, Berlizot P, Ramirez J, Ricordel I. Value of free/total prostate cancer (study of 105 patients). *Prog Urol* 1997 Apr; 7(2): 45-49.
- Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Methods for economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford Medical Publications; 1987.
- Finkler SA. New approaches to cost accounting, *Cost Accounting for Health Care Organizations*. New York: Aspen Publications; 1994.
- Grover S, Zowall H, Coupal L, Krahn M. Prostate cancer: 12. The economic burden. *Canadian Medical Association Journal* 1999;160 (5): 685-694.
- Grover SA, Coupal L, Zowall H, Rajan R, Trachtenberg J, Elhilali M, Chetner M, Goldenberg L. The economic burden of prostate cancer in cancer in Canada: Forecasts from the Montreal Prostate Cancer Model. *Canadian Medical Association Journal* 2000; 162(7): 987-999.
- Gustafsoon O, Carlsson P, Norming U, Nyman CR, Svennsson H. Cost-effectiveness analysis in early detection of prostate cancer: an evaluation of six screening strategies in a randomly selected population of 2,400 men. *Prostate* 1995 Jun; 26(6): 299-309.
- Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J., Pauker SG. Screening for prostate cancer: a decision analitic view. *JAMA* 1994; 272:781-6.
- Litrupp PJ Cost-Effective Prostate cancer detection. Reduction of low yield biopsies. *JAMA* 1995 Jun; 456-458.
- Litrupp PJ. Economic considerations of prostate cancer. The role of detection specificity and biopsy reduction. *JAMA* 1994 Aug; 458-489.
- Martínez-Piñeiro L, Tabernero A, Contreras T, Madero R, Lozano D, López-Tello J, et al. Determination of the percentage of free prostate-specific antigen helps to avoid unnecessary biopsies in men with normal rectal examinations and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *Eur Urol* 2000 Mar; 37(3):289-96.
- Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, Torres I, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. *J Urol* 1997 Aug; 158(2): 502-4.
- Morote Robles J, Raventos Busquets CX, Lorente Garin JA, Encabo G, Lopez M, de Torres I. Analysis of biologic changes in PSA blood concentration and free PSA percentage in patients with normal rectal examination. *Actas Urol Esp* 2000 Jan; 24(1):3-9.
- Mushlin A, Ruchlin HS, Callahan MA. Cost effectiveness of diagnostic test. *Lancet* 2001; 358 (9290): 1353-1355.

Naglak M, Mitchell DC, Kris-Etherton PK, Harkness W, Pearson TA. What to consider when conducting a cost-effectiveness analysis in a clinical setting. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(10): 1149-1154.

Oesterling JE. Using prostate specific antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests: significant worldwide economic implications. *Urology* 1995; 46: 26-33.

Peven DR. Letters: Free PSA for detecting prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (21): 1825-1836.

Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000; 284 (11): 1399-1405.

Sacristán JA, Badía X, Rovira J. *Farmacoeconomía: Evaluación Económica de Medicamentos*. Madrid: Editores Médicos; 1995.

Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology* 1999 Sep; 54(3): 486-489.

Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: Entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 1997 Apr; 72 (4): 337-340.

Vis AN, Boerma MO, Ciatto S, Hoedemaeker RF, Schroder FH, van der Kwast TH. Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology* 2000; 56: 617-621.

Otra bibliografía consultada

1. Anonymous. PSA component detects cancer in low-risk men minimizes biopsies. *Geriatrics* 1999 Nov; 54(11): 11-15.
2. Anonymous. Two PSA measures help differentiate prostate cancer from BPH. *Geriatrics* 1998 Oct; 53(10): 88.
3. Asociación Española de Contabilidad y Administración de Empresas. Comisión de Contabilidad de Gestión. La contabilidad de gestión en los centros sanitarios. Madrid: Asociación Española de Contabilidad y Administración de Empresas. 1997. p. 14-79.
4. Baker JJ, Chiverton P, Hines V. Identifying costs for capitation in psychiatric case management. *J Health Care Finance* 1998; 24(3): 41-44.
5. Blanco Gómez A. Contabilidad de gestión: concepto evolución y tendencias más significativas: [Tesis doctoral]. Castilla-La Mancha: Área de economía financiera y contabilidad, Universidad de Castilla-La Mancha; 1992.
6. Brawer MK. Prostate-specific antigen: Critical issues. *Urology* 1994; Apr: 455-457.
7. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL et al. Evaluation of porcentaje of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1996 Mar; 275(11): 837-8.
8. Chan YC. Improving hospital cost accounting with activity-based costing. *Health Care Manage Rev* 1993; Q(18): 71-77.
9. Estaugh S. Financial issues in defining levels for HIV/AIDS research. *J Health Care Finance* 1998; 25(1): 19-25.
10. Fink KG, Hutarew G, Lumper W, Jungwirth A, Dietze O, Schmelle NT. Prostate cancer detection with two sets of ten-core compared with two sets of sextant biopsies. *Urology* 2001 Nov; 58(5): 735-9.
11. Grant C. Cervical screening interval: costing the options in one health authority. *J Public Health* 1996; 21(2): 140-144.
12. Gregory T. What you can learn from percent free PSA testing. *Patient Care* 2000 Mar; 34(5): 94-100.
13. Herranz Amo F, Verdú Tarajo F, Díez Cordero JM, Leal Hernández F, Bielsa Carrillo A, García Burgos J et al. Usefulness of free PSA/Total PSA ratio in the diagnosis of prostatic cancer in symptomatic patients with PSA levels ranging from 2.5 to 20 ng/ml. *Actas Urol Esp* 2000 Jan; 24(1):24-30.
14. Jiménez Cruz JF. *Urología Geriátrica*. Madrid: Aula Médica Ediciones; 1999.
15. Joines JD, McNutt RA, Carey T, Deyo RA, Rouhani R. Finding cancer in primary care outpatients with low back pain: A comparison of diagnostic strategies. *J Gen Intern Med*. 2001; 16(1): 14-23.
16. Kaplan RM, Bush JW. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychol* 1982; 1: 61-80.
17. Kusnar W. Refined testing and targeted therapy lead new fight against prostate cancer. *Geriatrics* 1999; 54(9): 49-57.
18. Mayayo T. Biopsia prostática trasrectal ecodirigida. *Arch Esp de Urol* 1993; 46(10): 849-853.
19. Mitchell I, Croall BL, Dickie N, Cohen P. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 1549-1553.
20. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997 Oct; 50(4): 562-6.
21. Pelling M, Gimeno C, Barril J, Climent J, Vilanova E. Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(5): 171-173.
22. Tejedor M, Jiménez L. El coste de los procesos clínicos en los servicios de urgencias y emergencias. *Emergencias* 1998; 10(6): 393-405.

23. Woodrum D, Brawer M, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *The Journal of Urology* 1998; 159(1): 5-12.
24. Zeller T, Siegel G, Kaciuba G, Amy H. Using activity based costing to track resource use in group practices. *Healthc Financ Manage* 1999; 53(9): 46-50.

ANEXO: Plantilla de recogida de información de tiempo, fungible, fármacos y pruebas de biopsia prostática ecodirigida sextante

Historia clínica

Fecha

TIEMPO DE PERSONAL

	Número	Tiempo (en minutos)
Urólogo		
Enfermero/a		
Auxiliar		
Otros (especificar)		

MATERIAL FUNGIBLE

	Número (cantidad)	Unidad de medida usada
Papel térmico		Pliego metro
Papel camilla		Pliego metro
Guantes un solo uso		Pares
Frasco biopsia		
Formol		
Aguja biopsia		
Preservativo		
Gel		Aplicación (50 cc)
Gasas		
Compresas		

FÁRMACOS

	Número (cantidad)	Unidad de medida
Paracetamol		
Aspirina		
Otros (especificar)		

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Nombre de la prueba	Número de pruebas realizadas

II. CRIBADO FAMILIAR EN EL CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE UN REGISTRO HOSPITALARIO. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD

Investigadora principal:

M.^a Carmen Alonso Muñoz
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Equipo Investigador:

Orlando Díez Gibert
Servicio de Genética*

Antonio Gómez Gómez
Jefe de la Unidad de Radiodiagnóstico Oncológico*

Montserrat Rué Monne
Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública*

Judith Balmaña Gelpi
Unidad de Consejo Genético en Cáncer Familiar, del Servicio de Oncología Médica*

Judit Sanz Buxó
Servicio de Oncología Médica*

Ignasi Gich Saladich
Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública*

Xavier Bonfill Cosp
Jefe del Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública*

Montserrat Baiget Bastús
Jefe del Servicio de Genética*

* Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

1. Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia con mayor incidencia en la población femenina y la causa de muerte más habitual en mujeres de 35 a 65 años. El CM comprende el CM esporádico, que corresponde aproximadamente a un 80-85% del total; el CM familiar (CMF), que representa un 10-15% del total, y el CM hereditario (CMH), que representa aproximadamente entre el 5-10% del total de CM. Este último presenta una frecuencia aumentada de CM bilateral, aparición en edades jóvenes y un patrón de herencia autosómica dominante.

El cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común en las mujeres y la tasa de supervivencia a los 5 años es sólo del 30% en global, y del 75% en aquellos casos diagnosticados en fases iniciales. Sin embargo, solamente un 25% de los casos se diagnostican en estadios precoces. Pertenecer a una familia con antecedentes de cáncer de ovario es uno de los factores de riesgo de mayor fuerza para desarrollarlo. Aquellas mujeres portadoras de una mutación específica con predisposición al cáncer de ovario pueden llegar a tener un riesgo acumulado de desarrollar esta neoplasia de hasta el 50-60% a lo largo de la vida (Easton DF, 1995). Estos datos han iniciado un interés por los métodos de cribado y diagnóstico precoz de estas neoplasias, pues podría conllevar un diagnóstico precoz y reducir tanto la morbilidad como la mortalidad.

La incidencia del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) en Cataluña es de 150-200 casos nuevos al año. En las pacientes diagnosticadas de CM antes de los 45 años, hasta un 15% de los casos pueden ser debidos a una predisposición hereditaria. Los genes que actualmente se asocian a la agregación familiar de CM son el BRCA1 y el BRCA2, aunque se sospecha que deben existir otros genes, aún no identificados, con predisposición a esta neoplasia.

Las mutaciones germinales de los genes BRCA1 y BRCA2 parecen causar la mitad de los síndromes de CMH. Parece que las mutaciones en BRCA1 se asocian a síndromes familiares con presencia de cáncer de mama y de ovario en diferentes mujeres de la familia; y las mutaciones en BRCA2 a la presencia de

cáncer de mama masculino. Las estimaciones iniciales sobre la participación de ambos genes en el CMH se calcularon en familias seleccionadas de alto riesgo y con múltiples parientes afectados en distintas generaciones. Sin embargo, estas familias, muy útiles para los estudios de ligamiento, no son representativas de los síndromes familiares que habitualmente se observan en la práctica clínica.

Se ha estimado que una de cada 150 mujeres tiene predisposición al CMH. El riesgo estimado de padecer cáncer de mama en portadoras de una mutación en BRCA1 o BRCA2 varía entre un 50 y un 80% a lo largo de la vida. Ambos genes incrementan a su vez la frecuencia de cáncer de ovario, con un riesgo acumulado entre el 16 y el 40% a lo largo de la vida; y ligeramente la frecuencia de otros tipos de neoplasias, como CM masculino, próstata, colon o páncreas, en estas familias.

En su gran mayoría, las mutaciones son específicas de cada familia y muy heterogéneas. Aunque existe una relación causal entre las mutaciones y la predisposición al cáncer, la diversidad de tumores asociados a distintos alelos mutados de BRCA1 o BRCA2 en familias afectadas indica variaciones en las relaciones entre genotipo y fenotipo y en la penetrancia, así como la participación de genes moduladores o agentes ambientales.

Hasta el momento, se han descrito alrededor de mil mutaciones y variantes distintas en BRCA1 y BRCA2. Sólo se han encontrado mutaciones recurrentes en algunos grupos poblacionales genéticamente definidos, como la población de los países escandinavos y judíos de origen Ashkenazi. La frecuencia y el tipo de mutaciones varían según el distinto origen geográfico o étnico de la población estudiada, por lo que estos datos no son extrapolables a nuestro medio.

La baja frecuencia y la elevada heterogeneidad de mutaciones identificadas hasta el momento no favorecen el desarrollo de estrategias de cribado molecular poblacional, puesto que éstas deberían basarse en la detección de un número limitado de mutaciones recurrentes. Por lo tanto, el estudio del CMH requiere establecer unos criterios clínicos de inclusión, ajustados a las características de nuestra po-

blación, para el análisis de familias o individuos afectados presuntamente por una susceptibilidad heredada (Díez Gilbert O, 1996; Díez Gilbert O, 1999).

La detección de alteraciones en BRCA1 o BRCA2 permite identificar mujeres portadoras de una mutación con predisposición a padecer CM y/o cáncer de ovario, y también individuos a riesgo que podrían beneficiarse de medidas preventivas, de vigilancia o terapéuticas. Supone, además, la posibilidad de racionalizar las exploraciones clínicas y el tratamiento en estas mujeres y diseñar estrategias de detección precoz en estos grupos de alto riesgo. Teniendo en cuenta el gran tamaño de los genes y que deben analizarse en su totalidad, la detección de mutaciones es muy laboriosa y requiere el uso de metodologías distintas (Díez O, 1999; Díez O, 2000). Esto hace que el proceso diagnóstico molecular lleve mucho tiempo y, entretanto, deba incluirse a todas las personas a riesgo de ser portadoras en un programa de cribado y vigilancia. Sólo si el estudio de laboratorio detecta una mutación patológica en la familia podrá realizarse el

análisis en otros miembros de la familia, e identificar portadores de dicha susceptibilidad y, por lo tanto, candidatos a un seguimiento estricto, versus no portadores, y candidatos a las recomendaciones de cribado de la población general.

En el año 1995 se inició en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau un registro de CMOH, en colaboración entre los Servicios de Oncología Médica y de Genética Molecular. Actualmente se dispone de la información completa de 143 familias, que incluye alrededor de 300 tumores, de los cuales 239 son neoplasias de mama, 28 de ovario y el resto otras neoplasias. Esta base de datos contiene información sistematizada y rigurosa sobre las características de la población estudiada y la incidencia de cáncer de mama en las familias diagnosticadas de CMOH. El análisis de dicho registro permitirá evaluar la práctica del cribado familiar y los costes y beneficios de dicha actividad. Dicho análisis puede ser de gran ayuda para los servicios de salud, investigadores y clínicos, con el objetivo de establecer las bases del cribado familiar en cáncer de mama.

2. Objetivos

- 1) Describir las características demográficas, epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama familiar.
- 2) Estimar la incidencia de cáncer de mama en familiares de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Comparar esta incidencia con la de la población general.
- 3) Evaluar el coste de realizar el cribado familiar (radiológico y genético) por persona cribada. Estimar los costes de cribar a toda la población de riesgo.
- 4) Estimar el coste-efectividad del cribado familiar expresado en coste por año de vida salvada.

3. Pacientes y métodos

I. Diseño

Análisis de la base de datos sobre pacientes diagnosticadas de cáncer de mama/ovario familiar y sobre los miembros de sus familias.

Ámbito de estudio

Registro hospitalario de familias diagnosticadas de cáncer de mama/ovario familiar, creado por el Servicio de Oncología Médica del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, desde el año 1995 hasta ahora, y continúa actualizándose.

Sujetos

Individuos pertenecientes a familias con cáncer de mama/ovario familiar diagnosticado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Hasta la fecha actual (octubre 2001) se han registrado 225 familias que cumplen criterios clínicos de cáncer de mama y ovario familiar, y se ha completado e informatizado la información en 143 de las mismas. En todos los casos se ha proporcionado consejo genético y se han obtenido muestras biológicas (ADN, ARN y/o material tumoral) para estudio de los genes BRCA1 y BRCA2.

II. Recogida de datos y registro de los casos clínicos

El proceso de selección de las familias y métodos utilizados son los siguientes:

En la *primera visita* se realiza el árbol genealógico y se recoge el máximo de información clínica y anatomopatológica disponible de los tumores. Los datos más importantes son: la edad al diagnóstico, la presencia de cáncer de ovario en algún miembro de la familia, la presencia de cáncer de mama masculino y los tumores de mama metacrónicos en una misma paciente. Se procede a una valoración del tipo de agregación familiar.

Los criterios de inclusión para la realización de un estudio genético son los siguientes:

Familias con 3 o más miembros afectados:

- 3 o más casos de cáncer de mama, 2 de ellos con parentesco de 1.º grado, mínimo 1 caso diagnosticado antes de los 50 años;
- 2 o más casos de cáncer de mama y mínimo 1 caso de cáncer de ovario.

Familias con 2 miembros afectados:

- 1 caso de cáncer de mama y 1 caso de cáncer de ovario, al menos 1 diagnosticado antes de los 40 años;
- 2 o más casos de cáncer de ovario, al menos 1 diagnosticado antes de los 50 años;
- 2 casos de cáncer de mama, y uno de ellos masculino (1.º o 2.º grado).

Pacientes sin historia familiar:

- Cáncer de ovario diagnosticado antes de los 45 años.
- Cáncer de mama y cáncer de ovario, al menos 1 diagnosticado antes de los 50 años.
- Cáncer de mama bilateral, ambos diagnosticados antes de los 40 años.
- Cáncer de mama masculino.

En una *segunda visita* se completa la información clínica y se expone la indicación de realizar o no un estudio genético. Se explican los riesgos y beneficios del análisis, sus limitaciones y el significado de los resultados posibles. Asimismo, se administran las recomendaciones de seguimiento a la paciente y de diagnóstico precoz a todos los familiares. Previo consentimiento informado, se realiza la extracción sanguínea para el estudio genético y se rellena un cuestionario sobre datos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos en aquellas pacientes en las que se realiza dicho estudio. Posteriormente, se registra la información recogida en una base de datos informatizada.

El *cuestionario* clínico-epidemiológico recoge los siguientes datos:

Datos epidemiológicos: familiares y personales: filiación, dietéticos, ginecológicos, hormonales, patológicos y tóxico-farmacológicos.

Datos clínico-histológicos: localización del tumor, histología, estadio tumoral, receptores hormonales, tratamiento y seguimiento.

La tercera visita se ofrece de manera individualizada para informar del resultado del estudio de los genes BRCA1 y BRCA2. El algoritmo de actuación es el siguiente:

1) Si se ha identificado una mutación en el probando:

Hay un incrementado riesgo de cáncer de mama y ovario para las familiares susceptibles de ser portadoras.

Se aconseja el estudio de determinación genética a los familiares mayores de edad con riesgo de ser portadores, ofreciéndoles previamente una sesión de asesoramiento genético, según se ha descrito anteriormente.

El familiar que resulte portador de la mutación recibirá en función de su edad unas recomendaciones de seguimiento estricto, entrando en un programa de cribado de CM y CO, con mamografías anuales, ecografía transvaginal y marcadores tumorales de ovario.

El familiar que resulte no ser portador de la mutación no tiene un riesgo incrementado de CM y/o CO, y saldrá del programa de cribado familiar, para seguir un programa de cribado poblacional.

2) Si no se ha identificado una mutación en el probando:

No es posible descartar una etiología genética (hereditaria) en estas familias; cabría la posibilidad que se tratara de un falso negativo de las técnicas de biología molecular actuales, o que la alteración genética se localizara en algún gen aún por descubrir.

En estos casos se estima el riesgo de CM a partir de las tablas de Claus y se proporcionan las recomendaciones adecuadas a la edad, sexo y riesgo obtenido del familiar.

Se mantiene un contacto bianual con las familias para actualización de datos y modificación de las recomendaciones en caso necesario.

La información detallada sobre los sujetos incluidos se recoge en un formulario específico que incluye los siguientes apartados:

1) Datos epidemiológicos:

- Datos personales, estudios, procedencia.
- Hospital de la cirugía (biopsias).
- Consumo de tabaco, alcohol, café/té.
- Características de la dieta.
- Estado menstrual al diagnóstico de la neoplasia de mama, edad de menarquia.
- Embarazos, abortos, número de hijos, fechas de las gestaciones, lactancia materna.
- Menopausia natural, menopausia quirúrgica y tipo.
- Anticonceptivos orales.
- Tratamientos hormonales.
- Enfermedades asociadas.
- Otras medicaciones de forma regular.
- Mamografías previas al diagnóstico, motivo de las mamografías, edad de la primera.
- Patología mamaria benigna y/o premaligna previa.
- Método diagnóstico.
- Tratamiento.
- Otras enfermedades neoplásicas.

2) Historia familiar:

- Antecedentes familiares de cáncer de mama:
 - Número de parientes de primer grado.
 - Número de parientes de segundo grado.
 - Número de parientes de tercer grado o más.
 - Edad del cáncer de mama más joven de la familia.
 - Edad media del cáncer de mama de los parientes.
- Antecedentes familiares de otras neoplasias.

3) Datos clínicos y evolución:

- Fecha de diagnóstico de la neoplasia de mama.
- Primer síntoma.
- Características mamográficas, lateralidad, cuadrante.
- Tratamiento, fecha del primer tratamiento.
- Evolución, recidivas, metástasis.
- Estado en el último control y fecha, macro y micro.

Se garantiza en todo momento la confidencialidad de la información, utilizándola exclusivamente para cumplir los objetivos del estudio.

III. Análisis de la base de datos

La primera fase del trabajo consistió en actualizar la base de datos informatizada. Para ello se precisó reestructurar la base de datos para incorporar nuevas variables que se querían registrar y revisar los datos recogidos hasta el momento. Se han incorporado nuevos campos de registro respecto a datos epidemiológicos, cuestionarios de cáncer de mama y ovario y cuestionario de cribado de cáncer. Cabe destacar la creación de un nuevo «código individual» que permite identificar exactamente al individuo de forma confidencial y anónima mediante un código numérico.

Análisis de calidad de la información

Se seleccionó una muestra aleatoria del 10% de los individuos incluidos en el registro y se contrastó la información de la base de datos con la que consta en las historias clínicas y en las hojas de recogida de datos.

Análisis estadístico

Objetivo 1. Para el análisis descriptivo de las características de las pacientes diagnóstica-

das de cáncer de mama familiar se han utilizado los métodos de estadística descriptiva habituales (medias, proporciones y distribución de frecuencias, y sus intervalos de confianza).

Objetivo 2. La incidencia de cáncer de mama en familiares se ha estimado dividiendo el número de casos nuevos de cáncer de mama entre las mujeres libres de la enfermedad al entrar en estudio por el número de personas-año a riesgo. Para comparar esta incidencia con la de la población general se han utilizado las tasas de incidencia de los registros de cáncer poblacionales de Tarragona y Girona. El método de comparación ha sido el de la tabla de vida.

Objetivos 3 y 4. Para estimar el coste del cribado se han evaluado los costes directos asociados a la detección. Estos costes incluyen el coste de las visitas, de las pruebas de detección precoz, de las pruebas genéticas, de la recogida de datos específica. En base a los datos de la literatura y nuestra experiencia personal, se ha obtenido una estimación de la prevalencia poblacional de mujeres susceptibles de padecer cáncer de mama familiar y que podrían beneficiarse de un programa de cribado. Esta cifra, junto al coste por persona cribada, permitiría estimar el coste del cribado familiar generalizado.

Para evaluar la efectividad del cribado de cáncer de mama se ha estimado los años de vida ganados debido al cribado.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS.

4. Resultados

4.1. Descripción de las características demográficas, epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y ovario familiar

El registro de cáncer de mama y ovario familiar del Hospital de Sant Pau se inició en 1995, en colaboración entre los Servicios de Oncología Médica y de Genética. Desde entonces se han registrado e informatizado, con información completa de sus individuos afectados, 143 familias.

El mayor porcentaje de estas familias (60%) tiene su lugar de nacimiento en el área de Barcelona, el 12% en el resto de Cataluña, y el 28% en otras Comunidades Autónomas. Sin embargo, el lugar de residencia se ubica en su mayoría en Cataluña: 89% residen en el área de Barcelona, el 4% en Lleida, el 2% en Girona, el 1,4% en Tarragona, y el resto en otras provincias españolas (tablas 1 y 2).

La clasificación clínica de estas familias se ha realizado siguiendo los siguientes criterios:

Cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH): mínimo 3 mujeres diagnosticadas de CM y/o CO, 2 familiares de primer grado, y 1 diagnosticada antes de los 50 años.

Cáncer de mama hereditario (CMH): mínimo 3 mujeres con CM, 2 familiares de primer grado, mínimo 1 caso diagnosticado antes de los 50 años.

Cáncer de mama hereditario en mujeres menopáusicas: presencia de 3 o más casos de CM, 2 familiares de primer grado, y todos los diagnósticos después de los 50 años.

Agregación de cáncer de mama: 2 mujeres con CM, donde al menos 1 de ellas fue diagnosticada antes de los 50 años.

Agregación de CM/CO: 1 caso de CM diagnosticado antes de los 50 años, y 1 caso de CO.

Cáncer de mama masculino: 1 caso de CM masculino asociado o no a CM/CO en otras familiares de primer grado.

Agregación de cáncer de ovario: mínimo 2 CO en la familia diagnosticados a cualquier edad.

Cáncer de mama en mujer joven: 1 caso de CM diagnosticado antes de los 40 años.

Según los anteriores criterios clínicos, la distribución de nuestras familias ha sido la siguiente (tablas 3 y 4): 28 familias con CMOH (20%); 69 familias con CMH (48%); 19 familias con agregación de CM (13%); 8 familias con agregación de CM/CO (6%); 11 familias agrupadas como CM masculino (8%); 1 familia con CMH en menopausia (<1%); 2 familias con agregación de CO (1,4%); 4 familias registradas como CM en mujer joven, y 1 familia con criterios clínicos del síndrome de Li-Fraumeni (3,5%).

Se ha realizado extracción de sangre para estudio genético de BRCA1 y BRCA2 en un probando de cada familia. El estudio genético se ha realizado mediante la técnica de SSCP (*single-strand conformation polymorphism*) y PTT (test de la proteína truncada) y posterior secuenciación de las bandas anómalas. En 29 familias (20%) se ha identificado una mutación en uno de los dos genes, y en 114 familias (80%) no se ha identificado ninguna mutación por el momento, y se están revisando nuevamente mediante una técnica de cromatografía de alta resolución (HPLC).

De todas las mutaciones identificadas, el 41% (12) pertenecen al gen BRCA1 y el 59% (17) al gen BRCA2 (figuras 1 y 2, tabla 5).

La mayor frecuencia de mutaciones se ha identificado en el grupo de mujeres que pertenecen al síndrome de CMOH, con un estudio genético positivo en el 43% de estas familias; del grupo clasificado como CMH, un 13% son mutación positiva; del grupo con CM masculino, un 27% presentan mutación, y todas identificadas en el gen BRCA2; y, finalmente, se ha identificado alguna mutación en un 10% de las familias con agregación de CM y/o CO ($p=0,013$, test estadístico de Fisher) (tabla 6).

Tabla 1
Provincia de nacimiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Albacete	1	0,7	0,7	0,7
	Alicante	1	0,7	0,7	1,4
	Almería	1	0,7	0,7	2,1
	Badajoz	2	1,4	1,4	3,5
	Barcelona	81	56,6	57,4	61,0
	Burgos	1	0,7	0,7	61,7
	Castellón	1	0,7	0,7	62,4
	Ciudad Real	2	1,4	1,4	63,8
	Córdoba	4	2,8	2,8	66,7
	Girona	6	4,2	4,3	70,9
	Granada	4	2,8	2,8	73,8
	Guadalajara	1	0,7	0,7	74,5
	Huesca	3	2,1	2,1	76,6
	Jaén	2	1,4	1,4	78,0
	León	1	0,7	0,7	78,7
	Lleida	9	6,3	6,4	85,1
	Lugo	1	0,7	0,7	85,8
	Madrid	2	1,4	1,4	87,2
	Málaga/Melilla	2	1,4	1,4	88,7
	Murcia	2	1,4	1,4	90,1
	Navarra	1	0,7	0,7	90,8
	Asturias	1	0,7	0,7	91,5
	Salamanca	1	0,7	0,7	92,2
	Sevilla	2	1,4	1,4	93,6
	Soria	1	0,7	0,7	94,3
	Tarragona	4	2,8	2,8	97,2
	Teruel	2	1,4	1,4	98,6
	Zamora	1	0,7	0,7	99,3
	Zaragoza	1	0,7	0,7	100,0
	Total	141	98,6	100,0	
Perdidos		2	1,4		
Total		143	100,0		

Tabla 2
Provincia de residencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Alicante	1	0,7	0,7	0,7
	Baleares	1	0,7	0,7	1,4
	Castellón	1	0,7	0,7	2,1
	Córdoba	1	0,7	0,7	2,8
	Girona	3	2,1	2,1	4,9
	Huesca	1	0,7	0,7	5,6
	Lleida	6	4,2	4,2	9,8
	Tarragona	2	1,4	1,4	11,2
	Barcelona	127	88,8	88,8	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Tabla 3
Clasificación de las familias según criterios clínicos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CMOH	28	19,6	19,6	19,6
	CMH	69	48,3	48,3	67,8
	CMpostmH	1	0,7	0,7	68,5
	CM MASC con CO	1	0,7	0,7	69,2
	CM MASC sin CO	10	7,0	7,0	76,2
	Agregación CM	19	13,3	13,3	89,5
	Agregación CM/CO	8	5,6	5,6	95,1
	Agregación CO	2	1,4	1,4	96,5
	Otros	5	3,5	3,5	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Tabla 4
Frecuencia y porcentaje de las familias por tipos agrupados

Tipo familia	Frecuencia	Porcentaje
CMOH	28	19,6
CMH	69	48,3
CM MASC	11	7,7
Agregaciones	29	20,3
Otros	6	4,2
Total	143	100,0

Figura 1
Resultados del estudio genético

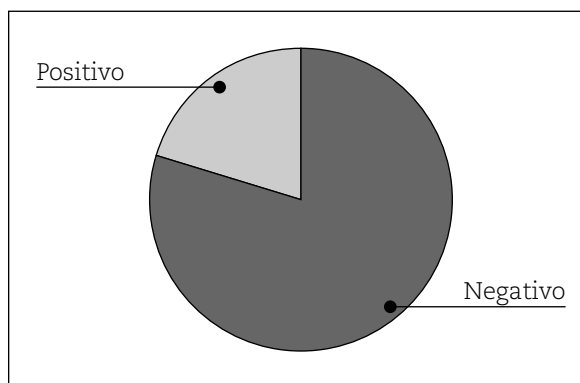


Tabla 5
Resultados del estudio genético

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	114	79,7	79,7	79,7
	Positivo	29	20,3	20,3	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Figura 2
Relación de mutaciones en BRCA1 y BRCA2

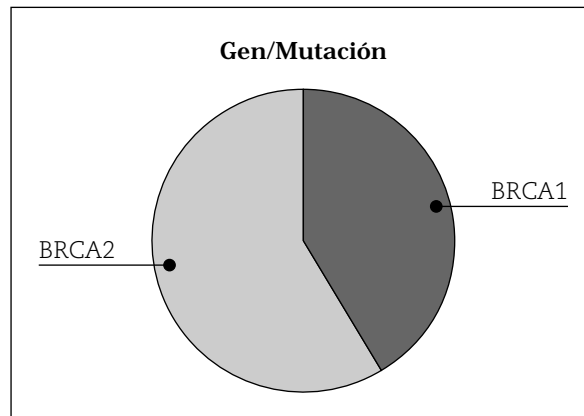


Tabla 5 bis
Relación de mutaciones en BRCA1 y BRCA2

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	BRCA1	12	8,4	41,4	41,4
	BRCA2	17	11,9	58,6	100,0
	Total	29	20,3	100,0	
Perdidos		114	79,7		
Total		143	100,0		

Tabla 6
Resultado estudio genético - tipo familia

			Resultado estudio genético		Total
			Negativo	Positivo	
Tipo Familia Agrupado	CMOH	Recuento	16	12	28
		Frecuencia esperada	22,3	5,7	28,0
		% de Tipo Familia Agrupado	57,1	42,9	100,0
		% de Resultado estudio genético	14,0	41,4	19,6
	CMH	Recuento	60	9	69
		Frecuencia esperada	55,0	14,0	69,0
		% de Tipo Familia Agrupado	87,0	13,0	100,0
		% de Resultado estudio genético	52,6	31,0	48,3
	CM MASC	Recuento	8	3	11
		Frecuencia esperada	8,8	2,2	11,0
		% de Tipo Familia Agrupado	72,7	27,3	100,0
		% de Resultado estudio genético	7,0	10,3	7,7
	Agregaciones	Recuento	26	3	29
		Frecuencia esperada	23,1	5,9	29,0
		% de Tipo Familia Agrupado	89,7	10,3	100,0
		% de Resultado estudio genético	22,8	10,3	20,3
	Otros	Recuento	4	2	6
		Frecuencia esperada	4,8	1,2	6,0
		% de Tipo Familia Agrupado	66,7	33,3	100,0
		% de Resultado estudio genético	3,5	6,9	4,2
Total		Recuento	114	29	143
		Frecuencia esperada	114,0	29,0	143,0
		% de Tipo Familia Agrupado	79,7	20,3	100,0
		% de Resultado estudio genético	100,0	100,0	100,0

Del total de las 29 mutaciones identificadas, un 41% pertenecen a familias con CMOH, un 31% a CMH, un 10% a CM masculino, un 10% a familias con agregación de CM o

CM/CO y un 7% a CM en mujeres jóvenes (tabla 7).

Las distintas mutaciones encontradas se presentan en la tabla 8.

Tabla 7
Resultado del estudio genético - tipos de familia agrupados

			Resultado estudio genético		Total
			Negativo	Positivo	
Tipo Familia Agrupado	CMOH	Recuento	16	12	28
		% de Resultado estudio genético	14,0	41,4	19,6
	CMH	Recuento	60	9	69
		% de Resultado estudio genético	52,6	31,0	48,3
	CM MASC	Recuento	8	3	11
		% de Resultado estudio genético	7,0	10,3	7,7
	Agregaciones	Recuento	26	3	29
		% de Resultado estudio genético	22,8	10,3	20,3
	Otros	Recuento	4	2	6
		% de Resultado estudio genético	3,5	6,9	4,2
Total		Recuento	114	29	143
		% de Resultado estudio genético	100,0	100,0	100,0

Tabla 8
Relación de mutaciones

Número de familia	Gen	Descripción
0004	BRCA2	9254delATCAT exón 23 (codón 3009)
0005	BRCA1	BRCA1 243delA exón 3 (codón 42)
0012	BRCA1	BRCA1 5537delA exón 23 (codón 1806)
0014	BRCA1	BRCA1 189insTGTC exón 2 (codón 24)
0018	BRCA2	BRCA2 3492 insT exon11 (codón 1088)
0023	BRCA2	BRCA2 6857delAA exón 11 (codón 2210)
0033	BRCA2	BRCA2 E3096X (G>T nucleótido 9514) exón 25
0037	BRCA2	BRCA2 9254delATCAT exón 23 (codón 3009)
0044	BRCA1	BRCA1 1241delAC exón 11 (codón 374)
0047	BRCA1	BRCA1 185delAG exón 2 (codón 23)
0067	BRCA1	BRCA1 185delAG exón 2 (codón 23)
0071	BRCA2	BRCA2 3374delA exón 11 (codón 1049)
0076	BRCA2	BRCA2 8297^8300insTT exón 18 (codón 2690)
0079	BRCA1	BRCA1 3598del11pb exón 11 (codón 1160)
0081	BRCA1	BRCA1 A>G nucleótido 330 exón 5
0094	BRCA2	BRCA2 1823^1825delA exón 10 (codón 532)
0104	BRCA1	BRCA1 lle42X (243delA) exón 3
0105	BRCA2	BRCA2 9538-9539delAA exón 25
0107	BRCA1	BRCA1 5625G>T exón 24
0119	BRCA2	BRCA2 9254delATCAT exón 23 (codón 3009)
0120	BRCA2	BRCA2 4082^4088delA exón 11
0121	BRCA2	BRCA2 3034^3039del4pb exón 11 (codón 936)
0123	BRCA2	BRCA2 9254delATCAT exón 23 (codón 3009)
0127	BRCA2	BRCA2 6076del4 exón 11 (codón 1970)
0147	BRCA1	BRCA1 3958del5ins4 exón 11 (codón 1280)
0148	BRCA2	BRCA2 6857delAA exón 11 (codón 2210)
0162	BRCA2	BRCA2 9254delATCAT exón 23 (codón 3009)
0178	BRCA2	BRCA2 9254delATCAT exón 23 (codón 3009)
0095	BRCA1	BRCA1 2031delG exón 11 (codón 638)
0122	BRCA2	BRCA2 3034^3039del4pb exón 11 (codón 936)

Se ha identificado una mutación recurrente en el gen BRCA2 (9254 del ATCAT exón 23, codón 3009) en 6 familias, que tras realizar un estudio de haplotipos con microsatélites intra y extragénicos se ha visto que definen un haplotipo común que indica un origen único y puede tratarse de un efecto fundador.

De las familias con CMOH y estudio genético positivo, un 50% (6 familias) tienen la mutación en el gen BRCA1 y un 50% en el gen BRCA2; en el grupo de CMH, 2 familias (22%) tienen la mutación en el gen BRCA1 y 7 (78%) en el gen BRCA2; en el grupo de CM masculino, todas las mutaciones (3) se han identificado en el gen BRCA2; en el grupo de agregaciones de CM y/o CO, 2 mutaciones (67%) se han identificado en BRCA1 y 1 en BRCA2 (33%); finalmente, las 2 mutaciones halladas en mujeres con CM <40 años están en el gen BRCA1 (tabla 9).

En estas familias se han documentado y registrado 227 diagnósticos de neoplasia de mama sola, 16 neoplasias de ovario, y 12 mujeres con neoplasia de mama y ovario (tabla 10).

Características de las neoplasias de mama

Se dispone de la información de 236 tumores de mama, confirmada mediante informe de

anatomía patológica en 215 casos (90%), informe médico en 20 casos (8%), e información oral en 1 caso. Describimos las características de todas las neoplasias de mama y a continuación por grupos según la mutación identificada.

La mediana de edad al diagnóstico de todas las mujeres ha sido de 47 años (21-82). La mediana de edad de las mujeres diagnosticadas de CM en un programa de cribado ha sido de 50 años, y de las mujeres diagnosticadas fuera del cribado de 46 años.

Un 60% de las mujeres fueron diagnosticadas del CM en la premenopausia y un 30% eran menopáusicas (tabla 11).

El 70% de las neoplasias se diagnosticaron por exploración clínica o autodetección por palpación mamaria, el 2% en una mamografía inicial, el 13% en una mamografía programada en un protocolo de cribado anual, y 1 caso diagnosticado como cáncer de intervalo (a los 8 meses de la última mamografía) (tabla 11 bis).

La mamografía diagnóstica no objetivaba ninguna alteración en el 3% de los casos; se observaban microcalcificaciones en un 26% de las mamografías; un patrón nodular en el 40% de los casos; distorsionante en el 7%, y en el resto otros patrones menos específicos (tabla 12).

Tabla 9
Distribución de las mutaciones

Tipo familia con mutación (n)	BRCA1		BRCA2	
	N	%	N	%
CMOH (12)	6	50	6	50
CMH (9)	2	22	7	78
CM masculino (3)	—	—	3	100
Agregaciones (3)	2	67	1	33
CM <40 años (2)	2	100	—	—
Total (29)	12	41	17	59

Tabla 10
Distribución de las neoplasias de mama y/u ovario

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Ámbos: mama y ovario	12	4,7	4,7	4,7
Neo de mama	227	89,0	89,0	93,7
Neo de ovario	16	6,3	6,3	100,0
Total	255	100,0	100,0	

Tabla 11
Estado menstrual al diagnóstico del cáncer de mama

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Premenopausia	141	59,0	64,1	64,1
	Perimenopausia	8	3,3	3,6	67,7
	Menopausia	71	29,7	32,3	100,0
	Total	220	92,1	100,0	
Perdidos		15	6,3		
	Desconocido	1	0,4		
	Sistema	3	1,3		
	Total	19	7,9		
Total		239	100,0		

Tabla 11 bis
Método de diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Autodetección	163	68,2	70,3	70,3
	Mamografía	4	1,7	1,7	72,0
	Cribado (Mam.)	31	13,0	13,4	85,3
	Cáncer intervalo	1	0,4	0,4	85,8
	Otros	33	13,8	14,2	100,0
	Total	232	97,1	100,0	
Perdidos		2	0,8		
	No consta	2	0,8		
	Sistema	3	1,3		
	Total	7	2,9		
Total		239	100,0		

Tabla 12
Características mamográficas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sin alteraciones	6	2,5	3,1	3,1
	Microcalcificaciones	35	14,6	18,3	21,5
	Nodular	76	31,8	39,8	61,3
	Distorsion. sin Nod.	14	5,9	7,3	68,6
	Fibrodistorcionante	8	3,3	4,2	72,8
	Mixto (con micros)	15	6,3	7,9	80,6
	Mixto (sin micros)	2	0,8	1,0	81,7
	No consta	35	14,6	18,3	100,0
	Total	191	79,9	100,0	
	Perdidos		45	18,8	
Sistema		3	1,3		
Total		48	20,1		
Total		239	100,0		

Doscientos cuatro casos (86%) fueron diagnósticos de neoplasia de mama unilateral, y 32 (14%) eran tumores bilaterales. De estas 32 neoplasias bilaterales, el 25% (8) fueron sincrónicas, el 72% (23) metacrónicas contralaterales, y el 3% (1) metacrónica ipsilateral, que apareció a los 8 años del diagnóstico de la primera neoplasia tratada con cirugía conservadora y radioterapia (tablas 13 y 14).

En cuanto a la localización del tumor en la mama, un 44% se diagnosticaron en cuadrante supero-externo, un 10% en cuadrante infero-externo, un 9% en cuadrante supero-interno, un 7% retroareolar, y multifocal un 5%.

El tipo histológico más frecuente en los diagnósticos ha sido el carcinoma ductal infiltrante, asociado o no a extenso componente intraductal (76%); el carcinoma ductal in situ en un 9%; el carcinoma lobulillar infiltrante en un 7%; y el carcinoma medular en el 3,5% de los casos (tabla 15).

En el grupo de carcinomas intraductales, tanto de aparición aislada como componente asociado a otras histologías, el 54% eran del tipo comedo, el 17% cribiforme, el 17% de tipo

sólido, el 6% micropapilar, el 4% escirro, y el 2% *clinging* (tabla 16).

El grado histológico de los tumores infiltrantes fue grado I en el 7,5% de los casos, grado II en el 54%, y grado III en el 38% restante (tabla 17).

Se recogió la información del estadio tumoral al diagnóstico en 207 neoplasias y la distribución por estadios es la siguiente: 22 carcinoma in situ (11%); 42 estadio I (20%); 115 estadio II (56%); 22 estadio III (11%); 6 estadio IV (3%) (tabla 18).

Respecto a la afectación ganglionar, el 54% eran ganglios negativos, el 44% ganglios positivos, y desconocida en el 2% de los tumores. De los tumores diagnosticados en un programa de cribado, con una mediana de seguimiento de 5,5 años, el 72% (IC 95%: 56-88%) no tenían afectación ganglionar, y el 28% (IC 95%: 12-44) eran tumores con ganglios positivos. De los tumores diagnosticados fuera de un programa de detección precoz, el 53% (IC 95%: 45-61) eran ganglios positivos, y el 47% (IC 95%: 39-54) eran ganglios negativos (tabla 18 bis).

Tabla 13
Afectación unilateral y bilateral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Unilateral	204	85,4	86,4	86,4
	Bilateral	32	13,4	13,6	100,0
	Total	236	98,7	100,0	
Perdidos	Sistema	3	1,3		
Total		239	100,0		

Tabla 14
Estudio de bilateralidad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sincrónica	8	3,3	25,0	25,0
	Metacrónica	23	9,6	71,9	96,9
	Metacr/ipsilateral	1	0,4	3,1	100,0
	Total	32	13,4	100,0	
Perdidos	Sistema	204	85,4		
	Total	3	1,3		
	Total	207	86,6		
Total		239	100,0		

Tabla 15
Resultado del estudio histológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CDIS	21	8,8	9,3	9,3
	CDI	144	60,3	63,7	73,0
	Otros	5	2,1	2,2	75,2
	CLI	15	6,3	6,6	81,9
	CDI+ECID	27	11,3	11,9	93,8
	Medular	8	3,3	3,5	97,3
	Mucinoso	1	0,4	0,4	97,8
	Carc. mal diferenciado	4	1,7	1,8	99,6
	Carc. inflamatorio	1	0,4	0,4	100,0
	Total	226	94,6	100,0	
Perdidos		6	2,5		
	No consta Sistema	4	1,7		
		3	1,3		
	Total	13	5,4		
Total		239	100,0		

CDIS: carcinoma ductal in situ; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDI+ECID: carcinoma ductal infiltrante+extenso componente intraductal.

Tabla 16
Tipos de carcinoma intraductal y frecuencia

Tipo de carcinoma intraductal	Número	Porcentaje
Comedocarcinoma	26	54
Cribiforme	8	17
Sólido	8	17
Micropapilar	3	6
Escirro	2	4
Clinging	1	2
Total	48	100

Tabla 17
Estudio del grado histológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	G. I	9	3,8	7,5	7,5
	G. II	65	27,2	54,2	61,7
	G. III	46	19,2	38,3	100,0
	Total	120	50,2	100,0	
Perdidos		61	25,5		
	No consta Sistema	55	23,0		
		3	1,3		
	Total	119	49,8		
Total		239	100,0		

Tabla 18
Estudio del estadiaje

Estadio	Número	Porcentaje
In situ	22	11
I	42	20
II	115	56
III	22	11
IV	6	3
Total	207	100

Tabla 18 bis
Afectación ganglionar y cribado

	Ganglios + (%)	Ganglios - (%)
Cribado (n=32)	28	72
No cribado (n=163)	53	47

En cuanto a la expresión de receptores hormonales, el 40% eran receptores de estrógeno negativos, el 60% receptores de estrógeno positivos, el 46% receptores de progesterona negativos y el 54% receptores de progesterona positivos (tabla 19).

La información sobre la expresión de receptores de HER 2-neu sólo se obtuvo en 12 neoplasias,

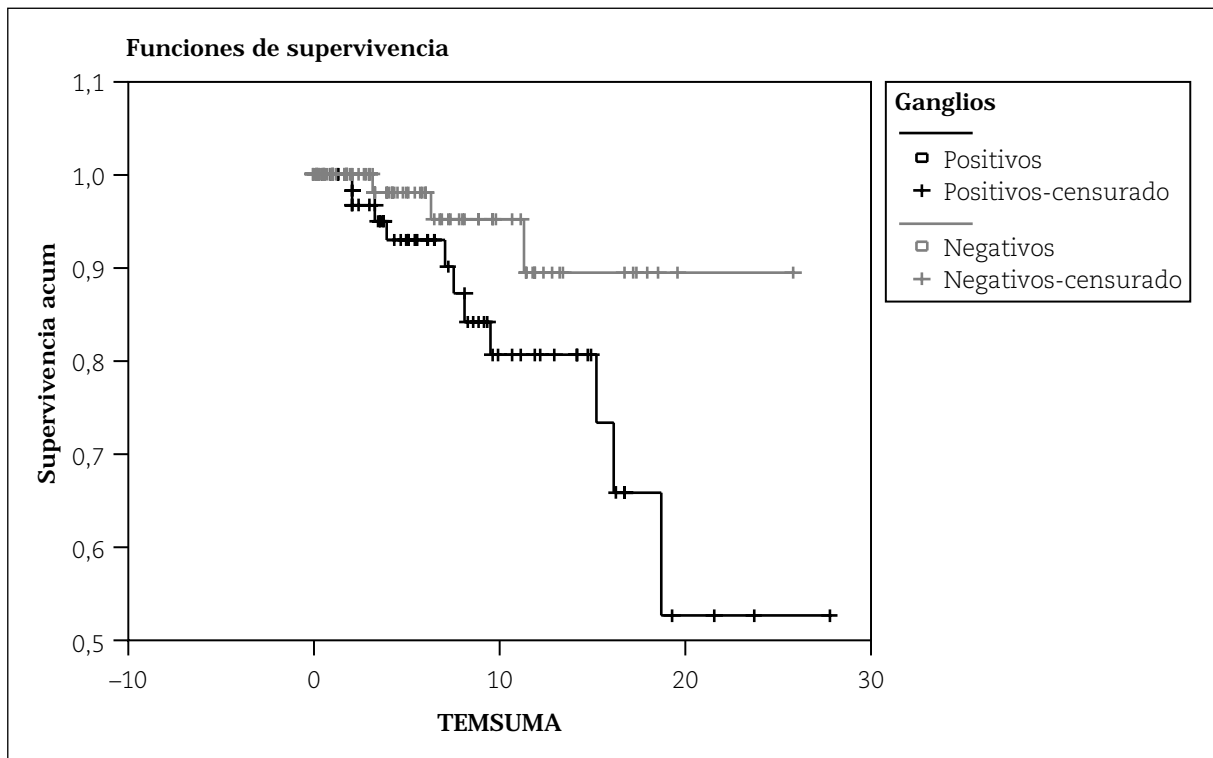
de las cuales 3 tumores no expresaban receptor y 9 tumores eran positivos.

Finalmente, la supervivencia global calculada sobre 185 casos es del 85% a los 10 años, con una mediana de seguimiento de 5 años. En el grupo de ganglios negativos, la supervivencia global a 10 años es del 95%; y en el grupo de ganglios positivos, del 80% a 10 años (figura 3).

Tabla 19
Receptores hormonales y estatus genético

	Receptores estrógeno (%)	Receptores progesterona (%)
Positivos	60	54
Negativos	40	46

Figura 3
Supervivencia a 10 años y afectación ganglionar



Tumores de mama BRCA1 y BRCA2 positivos

Se han registrado 48 neoplasias de mama asociadas a mutación en uno de los dos genes: 19 BRCA1 positivos y 29 BRCA2 positivos. La media de edad al diagnóstico ha sido inferior en los tumores BRCA1 positivos (40 años) respecto a los BRCA2 positivos (45 años), sin que las diferencias sean estadísticamente significativas (tabla 20).

La información de estos tumores se ha obtenido mediante informe de anatomía patológica en el 96% de los casos, y por informe médico en el 4% restante.

El 82% de las mujeres con mutación en BRCA1 eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico, frente a un 77% de las mujeres con mutación en BRCA2; mientras que el

6% BRCA1 positivo eran menopáusicas, frente al 19% BRCA2 positivo (diferencias no significativas) (tabla 21).

En cuanto a las características mamográficas al diagnóstico de los tumores BRCA1 positivos, el 13% no presentaba ninguna alteración, el 60% presentaba un patrón nodular, y el 13% un patrón mixto con microcalcificaciones. Los tumores BRCA2 positivos no presentaban ninguna alteración en el 4% de los casos, microcalcificaciones en el 30%, patrón nodular en el 26%, y fibrodistorcionante en el 13% ($p=0,053$, test estadístico exacto de Fisher; tabla 22).

El 68% de los tumores BRCA1 eran unilaterales, y el 32% bilaterales; mientras que los tumores BRCA2, el 86% eran unilaterales y el 14% bilaterales.

Tabla 20
Neoplasia de mama y mutaciones en BRCA1 y BRCA2

	Gen/Mutación	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad diagnóstico	BRCA1	19	40,11	8,88	2,04
	BRCA2	29	44,90	10,35	1,92

Tabla 21
Estado menstrual y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Estado menstrual al diagnóstico	Premenopausia	Recuento	14	20	34
		% de Gen/Mutación	82,4	76,9	79,1
	Perimenopausia	Recuento	2	1	3
		% de Gen/Mutación	11,8	3,8	7,0
	Menopausia	Recuento	1	5	6
		% de Gen/Mutación	5,9	19,2	14,0
Total	Recuento	17	26	43	
	% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0	

Tabla 22
Características mamográficas y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Caracteres mamográficos pre-diagnóstico	Sin alteraciones	Recuento	2	1	3
		% de Gen/Mutación	13,3	4,3	7,9
	Microcalcificaciones	Recuento		5	5
		% de Gen/Mutación		21,7	13,2
	Nodular	Recuento	9	6	15
		% de Gen/Mutación	60,0	26,1	39,5
	Distorsion. sin Nod.	Recuento		2	2
		% de Gen/Mutación		8,7	5,3
Fibrodistorcionante	Recuento		1	1	
	% de Gen/Mutación		4,3	2,6	
Mixto (con micros)	Recuento	2	2	4	
	% de Gen/Mutación	13,3	8,7	10,5	
No consta	Recuento	2	6	8	
	% de Gen/Mutación	13,3	26,1	21,1	
Total	Recuento	15	23	38	
	% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0	

De los tumores bilaterales BRCA1 positivo, todos fueron metacrónicos contralaterales; y de los BRCA2 positivos, el 50% sincrónicos y el 50% metacrónicos contralaterales (tablas 23 y 24).

Tabla 23
Afectación uni/bilateral y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Afectación uni/bilateral	Unilateral	Recuento	13	25	38
		% de Gen/Mutación	68,4	86,2	79,2
	Bilateral	Recuento	6	4	10
		% de Gen/Mutación	31,6	13,8	20,8
Total	Recuento	19	29	48	
	% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0	

Tabla 24
Afectación bilateral y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Afectación bilateral	Sincrónica	Recuento % de Gen/Mutación		2 50,0	2 20,0
	Metacrónica	Recuento % de Gen/Mutación	6 100,0	2 50,0	8 80,0
Total		Recuento % de Gen/Mutación	6 100,0	4 100,0	10 100,0

En cuanto a la localización tumoral en la mama, el 50% de las neoplasias BRCA1 positivas y el 56% de las BRCA2 positivas estaban en cuadrante supero-externo (tabla 25).

El tipo histológico más frecuente en los dos grupos fue el carcinoma ductal infiltrante, en el 76,5 y 85%, respectivamente; el carcinoma medular representa el 23,5% de las neoplasias BRCA1 positivo (4) y no se ha asociado a ningún caso con mutación en BRCA2; y se han registrado 2 casos de carcinoma ductal in situ y BRCA2 positivo (tabla 26).

Los tumores BRCA1 tienen un mayor porcentaje de grado III histológico frente a los tumores BRCA2 (78% versus 61,5%; diferencias no significativas) (tabla 27).

Se dispone del estadio tumoral al diagnóstico de 38 neoplasias con mutación: 2 carcinoma in situ (5%); 7 estadio I (18%); 22 estadio II (58%); 6 estadio III (16%); 1 estadio IV (2,6%) (tabla 28).

De los tumores BRCA1 y BRCA2 positivos, el 45,5% son ganglios negativos y el 50% son

Tabla 25
Localización y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Localización	CS Ext.	Recuento % de Gen/Mutación	8 50,0	15 55,6	23 53,5
	CS Int.	Recuento % de Gen/Mutación	1 6,3	2 7,4	3 7,0
	UC Sup.	Recuento % de Gen/Mutación	3 18,8	1 3,7	4 9,3
	CI Ext.	Recuento % de Gen/Mutación	1 6,3	2 7,4	3 7,0
	CI Int.	Recuento % de Gen/Mutación		1 3,7	1 2,3
	UC Inf.	Recuento % de Gen/Mutación	2 12,5	1 3,7	3 3,7
	Retroareolar	Recuento % de Gen/Mutación		2 7,4	2 4,7
	Multifocal	Recuento % de Gen/Mutación	1 6,3	1 3,7	2 4,7
	UC Inter.	Recuento % de Gen/Mutación		2 7,4	2 4,7
	Total		Recuento % de Gen/Mutación	16 100,0	27 100,0

Tabla 26
Tipo histológico y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Tipo histológico	CDIS	Recuento		2	2
		% de Gen/Mutación		7,4	4,5
	CDI	Recuento	12	20	32
		% de Gen/Mutación	70,6	74,1	72,7
	CLI	Recuento		2	2
% de Gen/Mutación			7,4	4,5	
CDI+ECID	Recuento	1	3	4	
	% de Gen/Mutación	5,9	11,1	9,1	
Medular	Recuento	4		4	
	% de Gen/Mutación	23,5		9,1	
Total	Recuento	17	27	44	
	% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0	

Tabla 27
Grado histológico y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Grado histológico	G. I	Recuento		1	1
		% de Gen/Mutación		7,7	4,5
	G. II	Recuento	2	4	6
% de Gen/Mutación		22,2	30,8	27,3	
G. III	Recuento	7	8	15	
	% de Gen/Mutación	77,8	61,5	68,2	
Total	Recuento	9	13	22	
	% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0	

Tabla 28
Estadios y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Estadio	Ca in situ	Recuento		2	2
		% de Gen/Mutación		9,1	5,3
	G. I	Recuento	2	5	7
		% de Gen/Mutación	12,5	22,7	18,4
	G. II	Recuento	11	11	22
% de Gen/Mutación		68,8	50,0	57,9	
G. III	Recuento	2	4	6	
	% de Gen/Mutación	12,5	18,2	15,8	
G. IV	Recuento	1		1	
	% de Gen/Mutación	6,3		2,6	
Total	Recuento	16	22	38	
	% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0	

ganglios positivos en el momento del diagnóstico (tabla 29).

En cuanto a los receptores estrogénicos, se dispone de la información de 7 tumores BRCA1 y 17 BRCA2. El 71% de los tumores asociados a BRCA1 son negativos y el 29% positivos; mientras que en el grupo de tumores BRCA2, el 35% son negativos y el 65% son positivos (diferencias no significativas) (tabla 30).

En cuanto a los receptores de progesterona, sólo se dispone de la información de 22 casos;

de éstos, el 45,5% son negativos y el 54,5% son positivos, sin observarse diferencias entre BRCA1 y BRCA2 (tabla 31).

Al 65% de las pacientes con mutación en uno de estos dos genes se le realizó mastectomía total como tratamiento quirúrgico y al 30% cirugía conservadora, mientras que un 5% no fue intervenido quirúrgicamente.

No se dispone de los datos referentes a la curva de supervivencia de los tumores con mutación.

Tabla 29
Afectación ganglionar y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
pN	N0	Recuento	8	12	20
		% de Gen/Mutación	47,1	44,4	45,5
	N1	Recuento	7	12	19
		% de Gen/Mutación	41,2	44,4	43,2
N2	Recuento	1	2	3	
	% de Gen/Mutación	5,9	7,4	6,8	
Nx	Recuento	1	1	2	
	% de Gen/Mutación	5,9	3,7	4,5	
Total		Recuento	17	27	44
		% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0

Tabla 30
Receptores estrogénicos y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Receptores estrogénicos agrupados	Negativo	Recuento	5	6	11
		% de Gen/Mutación	71,4	35,3	45,8
	Positivo	Recuento	2	11	13
		% de Gen/Mutación	28,6	64,7	54,2
Total		Recuento	7	17	24
		% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0

Tabla 31
Receptores de progesterona y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Receptores progesterona agrupados	Negativo	Recuento	3	7	10
		% de Gen/Mutación	50,0	43,8	45,5
	Positivo	Recuento	3	9	12
		% de Gen/Mutación	50,0	56,3	54,5
Total		Recuento	6	16	22
		% de Gen/Mutación	100,0	100,0	100,0

Cáncer de mama masculino

Se han registrado 8 neoplasias de mama en hombres, con una mediana de edad de 56 años (43-77). Se dispone de los datos mamográficos de 3 pacientes: 2 presentaban un patrón nodular y 1 paciente microcalcificaciones; 3 tumores tenían una localización retroareolar, 2 en la unión de cuadrantes inferiores y 1 en el cuadrante infero-externo.

El diagnóstico anatomopatológico correspondió a un carcinoma ductal infiltrante en 6 casos.

A todos los pacientes se les realizó mastectomía. No había afectación ganglionar en 4 pacientes, y ganglios positivos en 3. Los estadios tumorales al diagnóstico fueron: 3 estadio I, 3 estadio II, y el resto desconocido. Sólo un paciente requirió tratamiento complementario con quimioterapia (esquema ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluoruracilo).

Características neoplasia de ovario

Se han registrado 27 neoplasias de ovario, documentadas mediante informe de anatomía patológica en 24 casos, informe médico en 2 casos e información oral en 1 caso.

Catorce tumores de ovario se asocian a mutación en BRCA1 o BRCA2 y 13 pertenecen al grupo de mutación no identificada.

Describimos inicialmente al grupo de neoplasias de ovario sin mutación identificada.

La mediana de edad al diagnóstico ha sido de 48 años (36-65). El 83% de los tumores se

diagnosticaron por la aparición de síntomas, y 1 caso al realizar una ecografía transvaginal. El primer tratamiento consistió en cirugía radical en el 67% de las veces, quimioterapia neoadyuvante en 1 caso, y sólo quimioterapia en 1 caso. En cuanto a la histología tumoral, el 67% de las neoplasias correspondieron a adenocarcinoma serosopapilar, 1 adenocarcinoma de células claras, 1 carcinoma escamoso, y el resto desconocido. Se obtuvo el grado histológico sólo en 3 casos, 1 tumor grado II y 2 tumores grado III. Por estadios, 1 neoplasia estadio I, 1 neoplasia estadio II, 3 neoplasias estadio III, y el resto desconocido.

Características de las neoplasias de ovario asociadas a mutaciones en BRCA1 o BRCA2

Se han registrado 14 tumores asociados a mutación en uno de los dos genes, 6 son BRCA1 positivo y 8 BRCA2 positivo. La media de edad al diagnóstico de las mujeres con mutación en BRCA1 ha sido 53 años, y de las mujeres con mutación en BRCA2 de 56,5 años (tabla 32).

Se dispone de la información histológica de 13 neoplasias de ovario: 8 adenocarcinoma serosopapilar (4 BRCA1, 5 BRCA2), 1 carcinoma endometriode (BRCA1), 3 adenocarcinoma mal diferenciado (1 BRCA1, 2 BRCA2). Se obtuvo el grado histológico de 6 tumores y todos son grado III.

La clasificación por estadios es la siguiente: 1 estadio I (BRCA2), 4 estadio II (3 BRCA1, 1 BRCA2), 4 estadio III (1 BRCA1, 3 BRCA2), 2 estadio IV (BRCA1) (tabla 33).

Tabla 32
Edad de diagnóstico CO y mutación

	Gen/Mutación	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad diagnóstico	BRCA1	6	52,83	12,16	4,96
	BRCA2	8	56,50	8,70	3,08

Tabla 33
Estadio tumoral y mutación

			Gen/Mutación		Total
			BRCA1	BRCA2	
Estadio agrupado	I	Recuento % de Gen/Mutación		1 20,0	1 9,1
	II	Recuento % de Gen/Mutación	3 50,0	1 20,0	4 36,4
	III	Recuento % de Gen/Mutación	1 16,7	3 60,0	4 36,4
	IV	Recuento % de Gen/Mutación	2 33,3		2 18,2
Total		Recuento % de Gen/Mutación	6 100,0	5 100,0	11 100,0

4.2. Estimación de la incidencia de cáncer de mama y/u ovario en familiares de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama familiar. Comparación de esta incidencia con la de la población general

La incidencia de cáncer de mama y ovario en familiares se ha estimado dividiendo el número de casos nuevos de cáncer de mama u ovario entre las mujeres a riesgo y libres de enfermedad por el número de casos totales (mujeres mayores de 25 años a riesgo) a partir de la fecha del primer diagnóstico de cáncer de mama u ovario documentado en la familia. En las familias con mutación identificada,

las mujeres no portadoras de la mutación y, por lo tanto, sin riesgo de cáncer de mama familiar no se han incluido en el grupo de mujeres a riesgo ni de casos observados. Los hombres diagnosticados de cáncer de mama tampoco se han contabilizado. Las mujeres en las que se había realizado una mastectomía bilateral profiláctica se han considerado como mujeres a riesgo dado que esta medida preventiva no exime al 100% del riesgo.

La fecha del primer diagnóstico de cáncer de mama documentado es del año 1958, y de cáncer de ovario de 1976. Nuestro cálculo de incidencia no es comparable con el de la población general por grupos de edad, al no disponer de las fechas de nacimiento exactas de todas las mujeres a riesgo ni las fechas de diagnóstico de las neoplasias registradas. Nuestro cálculo corresponde a una incidencia acumulada desde la fecha del primer diagnóstico y se ha realizado sobre 110 familias, que corresponden a 777 familiares a riesgo. Se han contabilizado 191 neoplasias de mama y 6 neoplasias de ovario entre estas familias a riesgo, lo que significa una incidencia acumulada de cáncer de mama de 24,6% y de ovario de 0,8%.

Los resultados quedan resumidos en las tablas 34 y 35.

Tabla 34
Cáncer de mama

Fuente	Período	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada
Registro de cáncer familiar	1958-2001	203	24311,4	—
EUCAN	Est. 1996	14.389	71,3	46,9
GLOBALCAN	Est. 2000	14.934	73,7	47,9
Registro de Tarragona	1980-1992	2.452	71,4	49,9
Registro de Girona	1985-1989	811	71,6	48,7
Registro de Girona	1994-1997	1.066	102,2	64,8

Tasas por 100.000 habitantes. Tasa ajustada por la población mundial.

Tabla 35
Cáncer de ovario

Fuente	Período	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada
Registro de cáncer familiar	1976-2001	6	718,6	—
EUCAN	Est. 1996	2.252	12,5	8,0
GLOBALCAN	Est. 2000	2.635	13,0	8,3
Registro de Tarragona	1980-1992	343	10,0	7,1
Registro de Girona	1985-1989	132	11,7	8,0
Registro de Girona	1994-1997	148	14,2	8,6

Tasas por 100.000 habitantes. Tasa ajustada por la población mundial.

4.3. Evaluación del coste de realizar el cribado familiar (radiológico y genético) por persona cribada. Estimación de los costes de cribar a toda la población de riesgo

Para calcular el coste del cribado de cáncer de mama familiar se han considerado los costes directos derivados de dicho procedimiento. Los valores se han obtenido del Departamento de Control de Gestión del Hospital de Sant Pau. Se han aplicado a las 143 familias registradas, lo que supone un total de 858 mujeres candidatas a incluir en un programa de cribado familiar. El número de mujeres a cribar por familia es de 6, estimación obtenida en una muestra aleatoria de 15 familias (GRAMO 5.0, $n=143$, $\alpha=0.05$, $\sigma=2$ y precisión de ± 1). Para evaluar este coste se ha considerado la visita familiar en una Unidad de Consejo Genético, la realización de un estudio genético de BRCA1 y BRCA2 en un

miembro afecto de cáncer de mama/ovario de la familia (probando), las propias recomendaciones de cribado (mamografía y exploración clínica anual desde los 30 años hasta los 80), y la realización de un análisis de determinación del estatus genético en otros individuos de la familia si se ha identificado la mutación en el probando. No se han tenido en cuenta los gastos derivados de la ecografía y resonancia magnética mamaria debido a que no son exploraciones realizadas de forma rutinaria actualmente. La estrategia de cribado en esta población de riesgo varía en función de si se ha identificado una mutación en el probando de la familia. Si el estudio genético no es informativo, a todas las mujeres a riesgo de esa familia se les recomienda un protocolo de vigilancia acorde con el riesgo estimado de cáncer de mama por los antecedentes familiares. Por otro lado, si se identifica una mutación en el probando, posteriormente se ofrece la determinación del estatus genético a otras mujeres de la familia y permite diferenciar a las mujeres portadoras de la predisposición genética de las no portadoras y no candidatas a recomendaciones de cribado familiar.

Las 143 familias registradas se diferencian por el resultado del estudio genético, el cual clasifica a las mujeres en cribado en tres grupos (tabla 36):

Tabla 36
Tipo de familias y estrategia de cribado

Grupo	N.º mujeres (n.º familias)	Estrategia de cribado
Grupo 1: mujeres en edad de cribado de familias sin mutación identificada	684 (114)	Consejo Genético (CG) Estudio genético del probando (EGP) Exploración clínica (EC) y mamografía (Mx) anual (de los 30 a los 80 años)
Grupo 2: mujeres portadoras de mutación	87 (29)	CG+EGP Determinación de estatus genético EC y Mx anual (de los 30 hasta el diagnóstico de cáncer de mama, o hasta los 80 años si no desarrollan cáncer de mama)
Grupo 3: mujeres no portadoras de mutación	87 (29)	CG+EGP Determinación de estatus genético EC y Mx anual (hasta salir del cribado familiar)

- Grupo 1: mujeres pertenecientes a familias de alto riesgo sin mutación genética identificada (114 familias).
- Grupos 2 y 3: mujeres portadoras y no portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2 (29 familias).

Para evaluar el coste del cribado por persona y año se ha valorado el coste familiar y el coste individual en cada uno de los grupos y se ha calculado la media (tablas 37-40).

El coste familiar engloba el procedimiento del Consejo Genético (187.000 ptas/familia) y el estudio genético del probando (200.000 ptas/familia), que dividido entre 6 mujeres por familia es un coste de 64.583 ptas/persona el primer año de inclusión de la familia en el programa. El coste del Consejo Genético engloba los costes del personal médico y administrativo, las visitas médicas y el trabajo derivado de la recogida de documentación

Tabla 37
Coste de los procedimientos

Procedimiento	Coste por persona (ptas.)
Consejo Genético+estudio genético del probando	64.583
Primera visita de exploración clínica	8.000
Visitas de control	4.500
Mamografía	4.500
Biopsia mamaria	8.000
Determinación estatus genético	20.000

médica familiar. El estudio genético del probando incluye los costes del material y equipamiento y los costes del laboratorio.

Para el cálculo del coste del grupo 1 (mutación no identificada) se ha estimado la inclusión de 684 mujeres en cribado (114 familias, 6 mujeres en cribado/familia). Se ha estimado que el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de mama en estas mujeres es del 48% (Claus EB, 1994) y que, por lo tanto, 328 mujeres desarrollarán cáncer de mama y 356 no. Las mujeres que desarrollen cáncer de mama estarán en cribado desde los 30 años hasta la media de edad al diagnóstico (47 años según nuestros datos), y las que no desarrollen cáncer de mama estarán en cribado desde los 30 hasta los 80.

Para el cálculo del coste de los grupos 2 y 3 (portadoras y no portadoras de mutación) se ha estimado la inclusión de 174 mujeres (29 familias, 6 mujeres/familia), de las cuales 87 serán portadoras de mutación y 87 no portadoras (probabilidad del 50% de heredar la mutación). El riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de mama en portadoras de mutación de BRCA1 o BRCA2 se ha estimado en un 60% (Easton DF, 1995; Ford D, 1998; Struwing JP, 1997; Breast Cancer Linkage Consortium, 1999; Fodor FH, 1998; Warner E, 1999; Moslehi R, 2000; Thorlacius S, 1998). Por lo tanto, 52 mujeres desarrollarían cáncer de mama y 35 no. Se establece que las no portadoras de mutación salen del programa de cribado familiar cuando se identifica su estatus genético, ya que tienen el riesgo de la población general de desarrollar cáncer de

Tabla 38
Coste del grupo 1 (mutación no identificada)

N.º mujeres	EC+Mx	Biopsia diagnóstica	Años de cribado	Coste (ptas/año)
328	4.500+4.500	8.000	17	3.106.353
356	4.500+4.500	—	50	3.204.000

EC: exploración clínica; Mx: mamografía.
 328 [(4500+4500)17+8000]=52808000/17=3.106.353 ptas/año.
 356 (4500+4500)=3.204.000 ptas/año.

Tabla 39
Coste de los grupos 2 y 3 (portadoras y no portadoras de mutación)

N.º mujeres	Determinación estatus genético	EC+Mx	Bx	Años de cribado	Coste (ptas/año)
52	20.000	4.500+4.500	8.000	17	553.647
35	20.000	4.500+4.500	—	50	329.000
87	20.000	4.500+4.500	—	2	1.653.000

52 [(4500+4500)17+20000+8000]=9412000/17=553.647 ptas/año.
 35 [(4500+4500)50+20000]=16450000/50=329.000 ptas/año.
 87 [(4500+4500)2+20000]=3306000/2=1.653.000 ptas/año.

Tabla 40
Coste global del cribado

N.º mujeres	Coste/año	Coste/persona/año
328	3.106.353	9.470
356	3.204.000	9.000
52	553.647	10.647
35	329.000	9.400
87	1.653.000	19.000
Total 858	8.846.000	10.310

mama. Actualmente, el tiempo medio para identificar una mutación es de 2 años, que será el tiempo que una mujer no portadora de mutación estará en programa de cribado familiar ante el desconocimiento de su estatus genético.

El coste por persona y año se ha calculado sumando los costes de cada uno de los grupos/año y dividiendo por el número total de mujeres en cribado.

En resumen, los costes estimados del cribado radiológico y genético de cáncer de mama familiar son 74.893 ptas/persona el primer año de inclusión de la familia en el programa de Consejo Genético, y 10.310 ptas. los años sucesivos (tabla 41).

Tabla 41
Coste del cribado por persona y año

Coste del primer año	74.893 ptas/persona
Coste años siguientes	10.310 ptas/persona

Actualmente, en nuestra Unidad de Consejo Genético visitamos anualmente un promedio de 32 familias nuevas con criterios de cáncer de mama familiar, lo que significa unas 192 mujeres en edad de riesgo y candidatas a cribado. Esto supondría un coste total de 12.399.936 ptas. el primer año de inclusión de la familia (Consejo Genético y estudio genético del probando) y 1.979.520 ptas/año a partir del momento que se inicia el cribado (exploración clínica, mamografía, y determinación del estatus genético si se ha identificado mutación en el probando).

El cribado familiar se abarataría si aumentara la tasa de identificación de mutaciones. Como se ha dicho anteriormente, las mujeres que pertenecen a familias de alto riesgo y no se ha identificado mutación en el probando siguen un programa de cribado de alto riesgo a pesar de desconocer su estatus genético. En cambio, cuando se identifica una mutación patológica en el probando, esto permite determinar el

estatus de portadora o no en las mujeres de dicha familia y diferenciar a las mujeres de alto riesgo. Las mujeres no portadoras de la mutación tienen el riesgo de cáncer de mama de la población general y se les indica el programa de cribado poblacional. Mostramos con un ejemplo el ahorro que significaría tener en cribado a 10 familias con mutación identificada frente a 10 familias de alto riesgo sin mutación conocida.

Mutación no identificada	
10 × 6 = 60 mujeres a cribar	
Según el 48% riesgo de CM:	
29 con CM: 29 × 9.470 × 17 años =	4.668.710
Según el 52% no riesgo CM:	
32 sanas: 31 × 9.000 × 50 años =	13.950.000
	<u>18.618.710</u>
Mutación identificada	
10 × 6 = 60 mujeres (30 mutación positiva y 30 mutación negativa)	
30 mut+ 60% riesgo CM = 18 CM	
18 × 10.647 × 17 =	3.257.982
40% no CM = 12 no CM	
12 × 9.400 × 50 =	5.640.000
30 mut- no CM =	
30 × 19.000 × 2 =	1.140.000
	<u>10.037.982</u>

Si se identifica la mutación a los 2 años de la fecha de inclusión, se podría obtener una reducción en costes de 858.072 pesetas por familia (sin utilizar tasa de descuento).

4.4. Estimación del coste-efectividad del cribado familiar expresado en coste por año de vida ganado

Se ha desarrollado un árbol de decisión para estimar los efectos potenciales sobre la esperanza de vida y los costes de dos estrategias: el cribado del cáncer de mama familiar versus el no cribado. Los cálculos se han aplicado a una hipotética mujer de 30 años con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama por su historia familiar. El primer paso ha sido identifi-

car las posibles alternativas y los resultados de las mismas.

El árbol de decisiones se muestra en la figura 4.

Las estimaciones del riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en una mujer de 30 años de alto riesgo se han extraído del modelo de Claus (Claus EB, 1994). Según este modelo, una mujer de 30 años con 2 familiares de primer grado con cáncer de mama entre los 40 y 60 años, o con 2 familiares diagnosticadas de cáncer de ovario, tendría un riesgo acumulativo del 30% de desarrollar cáncer de mama a los 79 años. Si tuviera un familiar con cáncer de ovario y un familiar con CM diagnosticado antes de los 40, tendría un riesgo acumulativo de 40% a los 79 años. La existencia de 2 familiares con cáncer de mama entre los 20 y los 30 años supondría un riesgo acumulativo del 48% a los 79 años. Se ha considerado que nuestra población de estudio tiene un riesgo promedio del 48% de desarrollar cáncer de mama, bien por sus características clínicas (familiares afectos jóvenes o presencia de cáncer de ovario en la familia) o por la identificación de mutación en BRCA1 o BRCA2. Este riesgo no se ve modificado por el cribado radiológico con mamografía. No se han tenido en cuenta las reducciones de riesgo derivadas de la realización de una ovariectomía profiláctica, la quimioprevención con tamoxifeno, o la mastectomía total bilateral profiláctica. Se ha considerado que el programa de cribado de cáncer de mama de alto riesgo consistía en exploración clínica y mamografía anual de los 30 a los 80 años. La distribución de la afectación ganglionar al diagnóstico se basa en nuestra propia experiencia, descrita en este proyecto. Las mujeres con cáncer de mama diagnosticado durante el cribado, con una mediana de seguimiento del mismo de 5,5 años, tienen ganglios positivos en el 28% de los casos. Las mujeres diagnosticadas fuera del cribado tienen afectación ganglionar en el 53% de los casos. Para calcular la esperanza de vida se han usado datos propios sobre la supervivencia a 10 años de las mujeres con ganglios positivos y ganglios negativos. Se ha considerado que el cáncer de mama asociado a mutación en BRCA1 o BRCA2 tiene el mismo pronóstico que las neoplasias sin mutación identificada (Lee JS, 1999; Johannsson O, 1998; Verhoog LC, 1998).

Los gastos del cribado derivan de nuestra experiencia personal en esta población de riesgo, sin que la tasa de descuento se haya tenido en cuenta en este proyecto. El resumen de los gastos estimados se encuentra en la siguiente tabla (tabla 42).

Figura 4
Árbol de decisiones

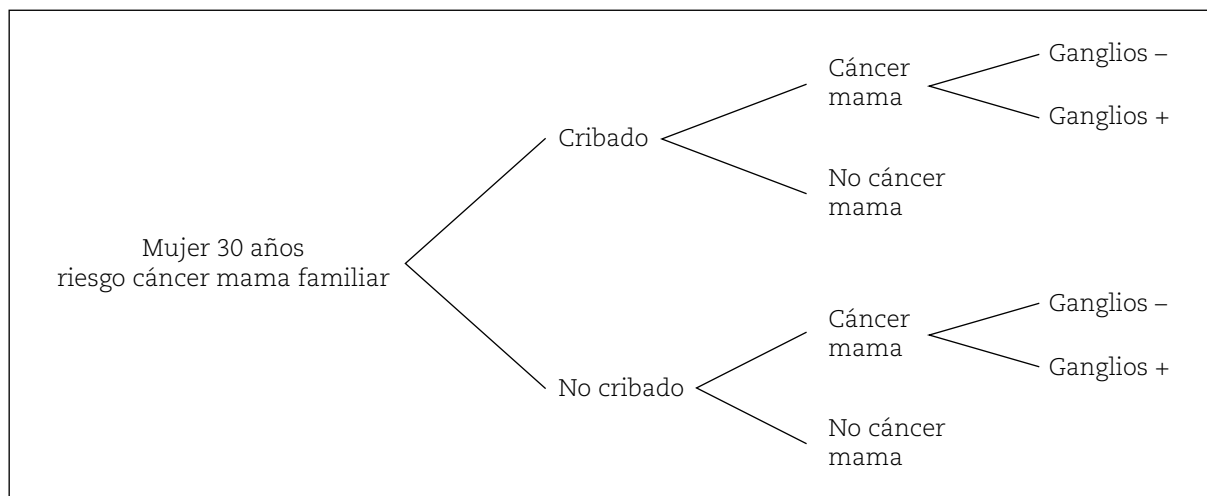


Tabla 42
Gastos estimados del programa de cribado

Estrategia	Coste asociado (ptas/persona y año)	N.º de años en cribado	Coste total del programa por mujer (ptas.)
Cribado CM familiar			
Mujeres que desarrollan CM	74.214	17	1.261.638
Mujeres sanas	73.619	50	3.680.950
No cribado CM familiar			
Mujeres que desarrollan CM	20.500*	0	20.500
Mujeres sanas	4.675**	20	93.500

* Mamografía diagnóstica+biopsia+visita=4.500+8.000+8.000=20.500 ptas/mujer.

** Cribado poblacional (mamografía bianual de los 50 a los 70 años).

Se ha utilizado el software DATA TreeAge Release 3.5 para el análisis de coste-efectividad y estimación de esperanza de vida por rama. Se ha realizado un análisis de sensibilidad en diferentes parámetros de efectividad para valorar el impacto de ciertas incertidumbres.

La media de edad al diagnóstico del CM familiar sintomático es de 46 años (datos propios), y del CM diagnosticado durante el cribado es de 50 años (datos propios). La supervivencia a 10 años del CM con ganglios negativos es del 95%, y con ganglios positivos del 80%, según nuestros datos. La esperanza de vida de una mujer de 30 años en nuestro país es de 50 años. El promedio de esperanza de vida de una mujer de 30 años con riesgo de CM familiar que estuviera en un programa de cribado de alto riesgo de CM y desarrollara una neo-

plasia con ganglios negativos sería: $[20 \text{ años (50 (mediana de edad al diagnóstico) - 30 (edad de inicio del cribado))} + (95\% \text{ (porcentaje de supervivencia a 10 años)} \times 30 \text{ años (años restantes de la esperanza de vida total)}) + (5\% \times 5 \text{ años (el promedio de esperanza de vida de aquellos que no viven 10 años)})] = 48,75 \text{ años}$. La esperanza de vida de la mujer si desarrollara una neoplasia con ganglios positivos sería: $[20 + (80\% \times 30 \text{ años}) + (20\% \times 5 \text{ años})] = 45 \text{ años}$. La esperanza de vida en situación de no realizar un cribado de CM de alto riesgo y desarrollar un CM con ganglios negativos sería: $[16 (46-30) + (95\% \times 34) + (5\% \times 5)] = 48,5 \text{ años}$. Si desarrollara un CM con ganglios positivos sería: $[16 + (80\% \times 34) + (20\% \times 5)] = 44,2 \text{ años (tabla 43)}$.

Los resultados del análisis del coste-efectividad se muestran en la tabla 44.

Tabla 43
Esperanza de vida

Opciones (mujer 30 años)	Supervivencia a 10 años (%)	Esperanza de vida (años)
Cribado		
CM ganglios negativos	95	48,75
CM ganglios positivos	80	45
No CM	—	50
No cribado		
CM ganglios negativos	95	48,5
CM ganglios positivos	80	44,2
No CM	—	50

Tabla 44
Análisis coste-efectividad

Estrategia	Coste* (ptas/persona)	Efectividad (esperanza de vida de una mujer de 30 años con riesgo de CM familiar, en años)**	Razón CE (ptas/año)	CE marginal (ptas/año de vida ganado)
Cribado	378.000	48,879	7.736	461.492
No cribado	58.000	48,186	1.213	

* (0% descuento).

** La esperanza de vida de una mujer de 30 años en nuestro país es de 50 años.

Tabla 45
Análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad	Coste (ptas/persona)		Esperanza de vida (años)		Razón CE (ptas/año vida ganado)
	Cribado	No cribado	Cribado	No cribado	
Riesgo de CM					
60%	344.000	50.000	48,6	47,7	339.387
70%	315.000	42.000	48,3	47,35	269.613
Porcentaje ganglios -					
85%	378.000	58.000	49,11	48,19	346.119
95%	378.000	58.000	49,29	48,19	290.293
Riesgo CM/Ganglios -					
60%+85%	344.000	50.000	48,89	47,73	254.540
60%+95%	344.000	50.000	49,11	47,73	213.485
70%+85%	315.000	42.000	48,7	47,35	202.210
70%+95%	315.000	42.000	48,96	47,35	169.595

La opción del cribado con mamografía anual a partir de los 30 años supone un gasto de 7.736 ptas/año, con un incremento en la esperanza de vida de 7 meses, frente a 1.213 ptas. en la opción de no cribado. El coste marginal por año de vida ganado es de 461.492 ptas.

En la tabla 45 se presentan los resultados de coste-efectividad modificando las variables de riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama y probabilidad de diagnosticar un cáncer de mama con ganglios negativos. Se consideran los valores de 60 y 70% de riesgo de desarrollar cáncer de

mama aplicado a portadoras de mutación, y valores de 85 y 95% de afectación ganglionar negativa si mejorara la eficacia del cribado actual.

El análisis de sensibilidad muestra que el riesgo de desarrollar cáncer de mama es una variable crítica, al igual que la probabilidad de diagnosticar neoplasias sin afectación ganglionar. La situación más favorable en

términos de coste-efectividad aparece cuando el programa de cribado se indica en una población seleccionada de muy alto riesgo de desarrollar cáncer de mama (70%) y con una alta probabilidad de diagnosticar neoplasias sin afectación ganglionar (95%), con una esperanza de vida de 48,9 años y una razón coste-efectividad por año de vida ganado de 169.595 ptas.

5. Conclusiones

Este proyecto ha permitido actualizar la base de datos de cáncer de mama familiar e informatizar de manera detallada la información de 143 familias. Se ha mejorado el registro existente de cáncer de mama y ovario hereditario y se han introducido modificaciones que permiten recoger nuevos datos. Así, por ejemplo, se ha incorporado un campo alfanumérico que identifica al individuo de manera confidencial y permite su uso entre la Unidad de Consejo Genético y el Servicio de Genética de forma anónima; se recoge a partir de ahora el tipo de familia al que pertenece un individuo concreto, lo que permitirá saber qué características clínicas tienen las familias y cuáles se asocian con mayor frecuencia a presencia de mutaciones en BRCA1 y/o BRCA2. Esto puede ayudar a precisar la indicación de estudio genético según las características clínicas de la familia (Vahteristo P, 2001). Finalmente, se inicia la recogida prospectiva de datos del protocolo de cribado de cáncer de mama y ovario, lo que permitirá analizar la eficacia de dicho protocolo y los resultados de las intervenciones preventivas.

Se ha informatizado la documentación de 236 neoplasias de mama y 27 de ovario referente a características clínicas y anatomopatológicas. Se ha hecho una descripción de todos los tumores y de forma separada los asociados a mutación en uno de los dos genes BRCA1 o BRCA2, comparándolos entre ellos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los tumores BRCA1 y BRCA2, probablemente debido al tamaño pequeño de la muestra; sin embargo, sí se ha observado una tendencia en cuanto a edad más joven al diagnóstico, bilateralidad, diagnóstico del tipo carcinoma medular, grado histológico III, y receptores de estrógeno negativos en los tumores BRCA1, acorde con los datos de otras series (Verhoog LC, 1998; Marcus JN, 1996; Johannsson OT, 1997; Loman N, 1998; Lynch BJ, 1998; Marcus JN, 1997; Naguchi S, 1999).

El segundo objetivo del proyecto se ha realizado con ciertas limitaciones. Al no disponer de las fechas de nacimiento y diagnóstico de todas las mujeres a riesgo y de las afectas de cáncer de mama, respectivamente, no se ha podido hacer un cálculo de la incidencia por

grupos de edad. Nuestro análisis corresponde a una incidencia acumulada desde la fecha del primer diagnóstico documentado en la familia. Sería interesante un nuevo proyecto para poder recoger estos datos y realizar un estudio de los riesgos relativos de incidencia por grupos de edad y compararla con la de la población general. Esto permitiría objetivar qué incremento de riesgo relativo se asocia a esta población y dirigir las estrategias de diagnóstico precoz y cribado.

El coste del cribado del cáncer de mama familiar se ha centrado en los costes directos y no se ha aplicado en este proyecto una tasa de descuento anual. Se ha visto que los costes varían en función de si se identifica o no una mutación en el probando de la familia. La no identificación conlleva que todos los individuos a riesgo de dicha familia se incluyan en un programa de cribado de cáncer de mama familiar por sus antecedentes, y no por su estatus genético. En cambio, la identificación de una mutación permite diferenciar a los portadores de los no portadores y excluir del programa de cribado a estos últimos, lo cual abarata el coste final. Se puede concluir que sería importante incluir en un programa de cribado de cáncer hereditario a aquellas familias con mayor probabilidad de identificar una mutación y mejorar las técnicas de laboratorio para aumentar su eficacia y disminuir la tasa de falsos negativos.

Finalmente, los resultados obtenidos en el estudio de coste-efectividad podrían ayudar en el proceso de toma de decisiones sobre el desarrollo de un programa de detección precoz de cáncer de mama familiar en Cataluña. Nuevamente, se han considerado sólo los costes directos del programa y no se ha aplicado tasa de descuento anual. El coste por año de vida ganado es de 461.492 ptas. y el incremento en la esperanza de vida es de 7 meses, respecto al no cribado. Estos resultados no son de extrañar si se tiene en cuenta el poco tiempo del inicio del cribado y que éste se ha basado únicamente en la mamografía. Hay datos que apoyan la hipótesis de que la ecografía mamaria y/o la resonancia magnética pueden ser pruebas más sensibles para realizar un diagnóstico precoz de cáncer de mama en mujeres jóvenes y/o de alto riesgo (Warner

E, 2001; Brekelmans CT), las cuales presentan una mayor densidad mamaria de difícil visualización mamográfica. Sería muy interesante poder iniciar un estudio de la eficacia de estas pruebas para el cribado del cáncer de mama familiar en nuestra población, como objetivo principal de un futuro proyecto de investigación. No se han considerado en el análisis de coste-efectividad las opciones preventivas de cirugía o quimioprevención, que pueden disminuir esta razón y aumentar la

esperanza de vida (Schrag D, 2000; Grann V, 1998). El análisis de sensibilidad ha mostrado que la mejor razón coste-efectividad de nuestro programa se obtendría si el riesgo de cáncer de mama de la población fuera del 70% (población muy seleccionada), y el porcentaje de neoplasias con ganglios negativos diagnosticado fuera del 95% (mejora de las técnicas de diagnóstico precoz), con una razón de coste-efectividad de 169.145 ptas. por año de vida ganado.

6. Bibliografía

- Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CMG, van Geel AN, Menke M, Verhoog L, van den Ouweland A, Obdeijn IM, Klijn JG. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 924-30.
- Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: the Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
- Díez Gilbert O, del Río E, Domenech M, Hernández EM, Sanz J, Brunet J, Alonso MC, Baiget M. Mutaciones en el gen BRCA1 en mujeres españolas jóvenes con cáncer de mama. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 51-4.
- Díez Gilbert O, Machuca Cordano I, Ángel Navarro M. Caracterización del gen BRCA1 y su interés en el cáncer de mama hereditario. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 623-7.
- Díez O, Campos B, Baiget M. Diagnóstico molecular del cáncer hereditario. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 190-7.
- Díez O, del Río E, Domenech M, Sanz J, Cortés J, Brunet J, Alonso M, Baiget M. Identificación de una nueva mutación en el gen BRCA2 mediante análisis de la proteína truncada en una familia española con cáncer de mama hereditario. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 179-81.
- Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 1995; 56: 265-71.
- Fodor FH, Weston A, Bleiweiss J, McCurdy LD, Walsh MM, Tartter PI, et al. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 45-51.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families: the Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998. 62: 676-89.
- Grann V, Panageas KS, Whang W, Antman K, Neugut A. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 979-85.
- Johannsson O, Ranstam J, Borg A, Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from Southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16: 397-404.
- Johannsson OT, Idvall I, Anderson C, Borg A, Barkardottir RB, Egilsson V, and Olsson H. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 362-71.
- Lee JS, Wacholder S, Struewing JP, McAdams M, Pee D, Brody LC, Tucker MA, Hartge P. Survival after breast cancer in Ashkenazi Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 259-63.
- Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, Borg A, Ferno M, Olsson H. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes. *Cancer* 1998; 83: 310-9.
- Lynch BJ, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, Gaffney DK. Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer. *Hum Pathol* 1998; 29: 1140-4.
- Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
- Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM, Serova O, and Lynch HT. BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 275-7.
- Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, Smotkin D, Ben-David Y, Rosenblatt J, Russo D, Schwartz P, Tung N, Warner E, Rosen B, Friedman J, Brunet JS, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1259-72.
- Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 1999; 85: 2200-5.
- Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, and Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-24.

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.

Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998; 352: 1337-9.

Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2001; 84: 704-8.

Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, and Klijn JG. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 351: 316-21.

Warner E, Foulkes W, Goodwin PJ, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1241-7.

Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3524-31.

