



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de costo-utilidad en Colombia del tratamiento integral del carcinoma de seno con reconstrucción inmediata frente a la reconstrucción diferida

Ana Helena Perea¹, Diego Rosselli²

¹ Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La reconstrucción mamaria inmediata o diferida hace parte del tratamiento del cáncer de mama. Cada país y sistema de salud costea y evalúa estos procedimientos de forma diferente. Es importante determinar cuál estrategia resulta de mayor costo-utilidad en Colombia.

Objetivo. Evaluar la costo-utilidad del tratamiento del cáncer de mama con reconstrucción inmediata, comparada con la reconstrucción diferida.

Materiales y métodos. Se utilizó un modelo de árbol de decisiones con un plazo previsto de un año desde la perspectiva del tercer pagador. Los datos de costos se tomaron del manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales de 2001 más un ajuste del 30 % según la metodología del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y el modelo de facturación del Centro Javeriano de Oncología del Hospital Universitario San Ignacio. Las probabilidades de transición y las utilidades se obtuvieron de médicos especialistas, de las pacientes y de la literatura médica. Se hicieron los análisis univariado y probabilístico de sensibilidad.

Resultados. Los costos esperados per cápita fueron de COP\$ 26'710.605 (USD\$ 11.165) para la reconstrucción inmediata y de COP\$ 6'459.557 (USD\$ 11.060) para la diferida. La reconstrucción inmediata generó un costo incremental de COP\$ 251.049 (USD\$ 105), así como 0,75 años de vida ajustados por calidad (AVAC), en tanto que la diferida generó 0,63 AVAC, con una relación de costo-utilidad incremental de COP \$2'154.675 por AVAC (USD\$ 901).

Conclusiones. El costo por AVAC no superó el umbral de aceptabilidad del producto interno bruto (PIB) per cápita. Los costos durante el primer año resultaron similares y ambas técnicas son favorables para el sistema de salud colombiano, pero la utilidad de la reconstrucción inmediata reportada por los pacientes y en la literatura médica, es mayor.

Palabras clave: neoplasias de la mama; mastectomía radical modificada; mamoplastia, análisis costo-beneficio, calidad de vida, Colombia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3705>

Immediate versus delayed breast reconstruction in breast cancer patients in Colombia: A cost-utility analysis

Introduction. Breast reconstruction, either immediate or delayed, is part of the treatment of breast cancer. Each country and health system pays for and evaluates these procedures in different ways. Thus, it is important to determine which strategy is most cost-effective in Colombia.

Objective: To evaluate the cost-utility of breast cancer treatment with immediate reconstruction compared with delayed reconstruction.

Materials and methods: We used a decision tree model and a one-year time horizon from the perspective of the third-party payer; the cost data were taken from the Colombian *Instituto de Seguros Sociales* 2001 rate manual plus a 30% adjustment according to the methodology of the *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud*, IETS, and the billing model of the *Centro Javeriano de Oncología* at the *Hospital Universitario San Ignacio*. The transition probabilities and profits were obtained from medical specialists, patients, and the medical literature. We also conducted univariate and probabilistic sensitivity analyses.

Results: The expected costs per capita were COP\$ 26,710,605 (USD\$ 11,165) for the immediate reconstruction and COP\$ 26,459,557 (USD\$ 11,060) for the deferred reconstruction. Immediate

Contribución de los autores:

Ana Helena Perea: búsqueda de literatura y lectura crítica, contacto y entrevista con las pacientes y los expertos médicos
Ambos autores participaron en la creación de la propuesta de investigación, la conformación de los modelos analíticos y matemáticos y la escritura del manuscrito.

reconstruction generated an incremental cost of COP\$ 251,049 (USD\$ 105) and 0.75 quality-adjusted life years (QALY), while deferred reconstruction generated 0.63 QALYs, with an incremental cost-utility ratio of COP\$ 2,154,675 per QALY (USD\$ 901).

Conclusions: The cost per QALY did not exceed the acceptability threshold of the Gross Domestic Product (GDP) per capita. The costs for the first year were similar. Both techniques are favorable for the Colombian health system, but the utility reported by patients and the literature is greater with the immediate reconstruction.

Key words: Breast neoplasms; mastectomy, modified radical; mammoplasty; cost-benefit analysis; quality of life, Colombia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3705>

El cáncer de mama es el segundo más frecuente en la población general y el más frecuente en mujeres; es la quinta causa general de muerte por cáncer en el mundo (522.000 muertes en 2012), la más frecuente en mujeres de regiones menos desarrolladas (324.000 muertes, 14,3 % del total) y la segunda en mujeres de países más desarrollados (1).

En el período de 2002 a 2006, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia reportó una incidencia cuatrienal nacional de cánceres de mama en mujeres (CIE-10: C50.9) de 6.999 casos (tasa ajustada por edad de 36,4 por 100.000 habitantes) y, en el 2011, la tasa de mortalidad fue de 10,01 por 100.000 habitantes y de 9,78 por 100.000 habitantes en el 2012 (2).

Entre los tratamientos quirúrgicos con intención curativa, se describen dos tipos principales: aquellos en los que únicamente se reseca el tumor (usualmente limitada en tamaño y acompañada de vaciamiento axilar) y aquellos en los que se hace la resección oncológica y, posteriormente, se reconstruye la mama.

La reconstrucción, para la cual se puede usar tejido autólogo, expansores tisulares o prótesis (3-5), puede hacerse de manera inmediata o diferida (4). En este sentido, hay estudios sobre los costos de las dos alternativas de reconstrucción (6-16), sobre la relación costo-efectividad de los dos procedimientos (17-19), sobre el cambio en la calidad de vida y los efectos psicológicos de los procedimientos en las pacientes (20-28), y sobre el efecto general de una u otra conducta terapéutica (29-31). Los estudios de costos varían

según el grupo investigador y las circunstancias de los costos, en tanto que los que exploran los efectos psicológicos o la calidad de vida no tienen uniformidad en los enfoques ni en las escalas.

En la actualidad, las valoraciones centradas en los resultados percibidos por el paciente han adquirido una mayor relevancia (32), pues aportan datos útiles para los responsables de las decisiones en salud (27,33-37). Los análisis de costo-utilidad son una forma de evaluación económica centrada en la calidad de los resultados de un programa o tratamiento (17,18,38). La medición del cambio en la calidad de vida se hace en años de vida ajustados por calidad (AVAC), lo que permite comparaciones con otros estudios que reportan sus resultados en unidades similares (39).

En este contexto, el objetivo del estudio fue determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, el costo-utilidad de la reconstrucción mamaria inmediata y de la diferida, como parte del tratamiento integral de las pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía reconstructiva.

Materiales y métodos

Los pasos y la metodología empleados fueron los sugeridos en el "Manual para elaboración de evaluaciones económicas en salud", del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (40). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones de la Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio.

Revisión de la literatura científica

Inicialmente, se hizo una revisión de estudios sobre pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y en tratamiento integral con intención curativa, sometidas a reconstrucción mamaria inmediata o diferida como parte de las intervenciones realizadas. Los estudios debían estar disponibles en texto completo impreso o en formato electrónico en inglés, portugués, francés o español, y haber sido publicados entre el 2000 y el 2014.

Correspondencia:

Ana Helena Perea, Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (310) 322 4956
perea.a@javeriana.edu.co

Recibido: 29/11/16; aceptado: 12/03/18

Se incluyeron ensayos clínicos controlados (con evaluación económica o sin ella), estudios de cohortes (con evaluación económica o sin ella), estudios de costos, estudios de costo-efectividad, estudios de costo-utilidad y estudios descriptivos de la calidad de vida. Se excluyeron los reportes de caso y las cartas al editor.

La búsqueda de la literatura se ajustó a los estándares de calidad establecidos por la Colaboración Cochrane (41) en las bases de datos de Medline (plataforma Pubmed), Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley), LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS (plataforma Ovid) y Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry), Tufts Medical Center.

En las bases de datos de Medline, CDSR y DARE se usaron los términos MeSH *breast*, *breast cancer*, *immediate breast reconstruction*, *delayed breast reconstruction*, *TRAM flap*, *latissimus dorsi flap*, *costs*, *cost-effectiveness*, *cost-utility*, *utility*, *complication* y *quality of life*. En la base de datos de BIREME-LILACS, Biblioteca Virtual en Salud, se usaron los términos MeSH anotados y los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): cáncer, cáncer de seno, reconstrucción mamaria, costos, costo-utilidad, costo-efectividad, TRAM, dorsal ancho, calidad de vida; asimismo, se hicieron búsquedas por autores. En todos los casos se hicieron las búsquedas combinando los términos con los operadores booleanos *and/or* e *y/o*. La búsqueda se restringió a estudios en humanos publicados en español, portugués, inglés y francés. Para la búsqueda en la base de datos del CEA Registry, se usaron los términos *breast reconstruction*, *breast cancer* y *cost-utility* (42).

Se empleó la metodología de bola de nieve con los términos MeSH y DeCS generales, según las instrucciones de cada plataforma. A continuación, se hizo una búsqueda más específica con una mezcla de términos MeSH y DeCS más delimitados. A partir de los artículos hallados, se ajustó la búsqueda en las plataformas por terminología, autores o centros de estudio, y se hizo una búsqueda manual en las referencias. Por último, se hizo una búsqueda específica de temas y términos faltantes, orientada principalmente a la construcción del modelo matemático (cuadro 1).

Las referencias encontradas se almacenaron y se manejaron con el programa para referenciación bibliográfica Mendeley™. El nivel de la evidencia

encontrada se evaluó mediante la herramienta del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford (43). Para cada artículo incluido se anotó, además, el grado de recomendación asociado según las indicaciones del grupo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (44). Para calificar los artículos de costo-efectividad y costo-utilidad, se usó la lista de chequeo del *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement* (45) y, para los artículos incluidos en la base de datos del CEA Registry, se tuvo en cuenta la calificación de calidad usada por ellos.

Estudio de costo-efectividad

Se hizo un estudio de costo-efectividad o utilidad desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, comparando la reconstrucción mamaria diferida con la inmediata, como opción quirúrgica posterior al tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano.

Para evaluar el nivel de costo-efectividad o utilidad, se construyó un modelo de árbol de decisiones del tratamiento integral de cáncer temprano de mama con intención curativa (quimioterapia, radioterapia, cirugía oncológica, cirugía reconstructiva inmediata o diferida, terapia hormonal).

Teniendo en cuenta que el objetivo de hacer la reconstrucción mamaria inmediata es mejorar la calidad de vida de las pacientes desde el primer año de tratamiento, se utilizó un plazo previsto de un año en el que se registraron los costos y los eventos de interés relacionados con la calidad de vida, en este caso, la aparición de complicaciones (46,47) (cuadro 2). Este modelo contempla las probabilidades relacionadas con cada evento registrado y los costos asociados.

Como medida de costo-efectividad, se usaron los AVAC asociados con cada tipo de reconstrucción (temprana o tardía) y la razón de costo-efectividad o utilidad incremental. Dichas medidas se asociaron con la aparición de las complicaciones posoperatorias consideradas como indicadores de la calidad de vida (cuadro 2).

Las probabilidades de la reconstrucción con una u otra técnica quirúrgica, se tomaron de datos locales (Clínica de Seno, Hospital Universitario San Ignacio-Centro Javeriano de Oncología, HUSI-CJO). Las probabilidades de presentar complicaciones relacionadas con cualquiera de los procedimientos, de presentar complicaciones mayores o menores,

Cuadro 1. Estrategia de búsqueda en las bases de datos

<p>Medline (plataforma Pubmed)</p> <p>-cancer AND breast ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]): 357776 -cancer[ti] AND breast[ti]: 151611 -breast cancer[ti] AND (immediate [All Fields] AND ("mammoplasty"[MeSH Terms] OR "mammoplasty"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "reconstruction"[All Fields]) OR "breast reconstruction"[All Fields])): 425 -breast cancer[ti] AND immediate breast reconstruction[ti]: 80 -breast cancer[ti] AND delayed breast reconstruction[ti]: 8 -breast cancer[ti] AND costs[ti]: 178 -breast cancer[ti] AND cost-effectiveness[ti]: 341 -breast cancer[ti] AND cost-utility[ti]: 45 -breast cancer[ti] AND immediate breast reconstruction[ti] AND complication[ti]: 0 -breast cancer [ti] AND immediate reconstruction [ti] AND complication [ti]: 0 -breast cancer[ti] AND delayed breast reconstruction[ti] AND complication[ti]: 0 -breast cancer[ti] AND delayed reconstruction[ti] AND complication[ti]: 0 -delayed breast reconstruction [ti] AND quality of life [ti]: 3 -immediate breast reconstruction [ti] AND quality of life [ti]: 14 -immediate breast reconstruction [ti] AND latissimus dorsi flap [ti]: 15 -delayed breast reconstruction [ti] AND latissimus dorsi flap [ti]: 6</p>
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)</p> <p>http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/index.html <i>Breast cancer</i>: 76 Protocolos: 27 Revisiones sistemáticas: 49 Resultado: Se revisan <i>Abstracts</i> y se incluye una revisión sistemática. N: 1 <i>Breast reconstruction</i>: 5 Protocolos: 5 Revisiones sistemáticas: 0 Resultado: No se incluye ninguno. N: 0</p>
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma OVID)</p> <p>http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/index.html Breast reconstruction: 1 Protocolos: 0. Revisiones sistemáticas: 1. Resultado: No se incluye ninguno N: 0</p>
<p>Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)</p> <p>Breast: 22 Títulos revisados: 22 Texto completo revisados: 2. Resultado: Se revisan los textos completos y se incluyen los pertinentes. N: 2</p>
<p>LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS (plataforma Ovid)</p> <p>- DeCS *(ti:(reconstrucción mamaria)) *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (ti:(costos)) *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (tw:(costo-utilidad)) *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (ti:(costo-efectividad)) *tw:(tw:(reconstrucción mamaria) AND (tw:(costos))) AND (instance:"regional") *(ti:(cáncer de seno) AND (ti:(reconstrucción mamaria)) *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (tw:(calidad de vida) AND (instance:"regional") *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (ti:(colgajo) AND (tw:(cáncer de seno) AND (instance:"regional"). Desde 2000-2014 Jun *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (ti:(colgajo TRAM)) *(ti:(reconstrucción mamaria) AND (ti:(dorsal ancho)) - MeSH terms *(ti:(breast cancer)) AND (ti:(cost-effectiveness)) AND (ti:(tram flap))) AND (instance:"regional") *(ti:(breast cancer) AND (ti:(cost-effectiveness)) AND (tw:(reconstruction)) AND (instance:"regional") *(ti:(breast reconstruction)) AND (tw:(cost-effectiveness)) AND (instance:"regional")</p>
<p>Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry) - Tufts Medical Center</p> <p>Breast reconstruction: 4 Duplicados: 1 Retirados tras revisar resumen: 1 Retirados tras revisar texto completo: 0 Resultado: Se revisan texto completo y se incluyen. N: 2</p>

Se anotan los términos usados en la primera búsqueda en cada base de datos; a partir de allí, se derivan otras búsquedas detalladas, pero no anotadas. Los detalles sobre la tamización de los artículos aparecen en el diagrama general PRISMA (para los diagramas PRISMA de cada búsqueda, contactar a los autores).

Cuadro 2. Complicaciones definitivas consideradas para construir el modelo (estados de salud)

Menores o leves (de menor a mayor gravedad)
Hematoma
Seroma
Linfedema
Necrosis parcial de la herida de seno o abdomen
Mayores o graves (de menor a mayor gravedad)
Hernia ventral
Dehiscencia de la herida de seno o abdomen
Contracción del seno o de la cápsula de la prótesis
Infección de la herida de seno o abdomen
Extrusión de prótesis
Neutropenia febril
Necrosis total del colgajo mamario

La ausencia de complicaciones también fue incluida como un estado de salud (ver el árbol de decisiones en la figura 2).

y cada una de las complicaciones finales establecidas como relevantes, se tomaron de la literatura médica (cuadro 3).

Se hizo un análisis desde la perspectiva del tercero pagador, en este caso el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia, y se utilizaron los costos del sistema de salud ajustados al modelo de facturación del HUSI-CJO de los casos de las 48 mujeres intervenidas entre 2013 y 2014 quienes, además, fueron contactadas con el fin de recabar información para la elaboración del modelo (figura 1).

En cuanto a los costos, para la estimación del caso base, es decir, el procedimiento oncológico integral exceptuando la reconstrucción mamaria, se incluyeron los costos de las citas y las juntas médicas, de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, la radioterapia, la terapia hormonal, y las intervenciones quirúrgicas oncológicas y reconstructivas, según el código de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) del manual tarifario del ISS 2001 (54) (cuadro 4).

En la estimación de los costos de los estados de salud o complicaciones con un código de CUPS específico, se tuvo en cuenta el costo del tratamiento de cada uno (cuadro 5).

Tanto los costos del caso base como los de los estados de salud, se ajustaron con un 30 % adicional al elaborar el modelo, según la recomendación del IETS (40). Para los análisis de sensibilidad, se usaron las tarifas del manual tarifario del ISS 2001 más un 25 % y un 48 % adicionales en pesos colombianos (COP) de 2014 (1 USD=COP\$ 2.000,3) (cuadros 4 y 5). Los costos de los

medicamentos incluidos fueron los manejados por el HUSI-CJO, los cuales son el resultado del ajuste de la tarifa del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (Sismed) (55) a los de la institución y a los datos de los proveedores específicos de algunos insumos. El origen de los datos de los costos fue el mismo para los procedimientos oncológicos mayores y para las complicaciones.

Para la estimación de costos del caso base y las complicaciones, se partió de los siguientes supuestos: las mujeres incluidas tenían un cáncer de mama en estadio temprano (máximo IIIA), y todas recibieron tratamiento integral, incluidas quimioterapia, radioterapia, cirugía oncológica y reconstructiva, y terapia hormonal. Se asumió que el costo de la complicación era igual en ambos tipos de intervención quirúrgica. Cuando se requirió tratamiento ambulatorio, el costo se calculó máximo para tres semanas; en casos de tratamiento quirúrgico, se calculó un tiempo de hospitalización promedio de tres días; en casos de tratamiento quirúrgico por una complicación, el procedimiento quirúrgico resultante se facturó al 100 %; en casos de infección, se facturaron los medicamentos contemplados en el protocolo de manejo del HUSI-CJO.

En el supuesto de contracción de la prótesis mamaria, se consideró que en todas las pacientes se cambiaba la prótesis por la de costo medio ofrecida por el prestador de servicios, al igual que en los casos de hernia ventral, en los que se consideró que en todos se colocaba una malla de Prolene™ (no se presentan los datos).

Cuando se presentaba pérdida total del colgajo, se consideró que la segunda reconstrucción se hacía con un colgajo pediculado del músculo recto abdominal transverso (*Transverse Rectus Abominis Myocutaneous*) (TRAM-2), o con uno pediculado del dorsal ancho (*Latissimus Dorsi Musculocutaneous*) más una prótesis (DA-2); según ponderación de la casuística del HUSI-CJO entre el 2013 y el 2014, cerca de 60 % del primero y de 40 % del segundo.

Los costos de las complicaciones, cuya presentación se consideró un estado de salud, se estimaron de igual forma, tanto si se presentaban tras la reconstrucción inmediata o tras la tardía, pues su aparición se registra con respecto al procedimiento más cercano, es decir, la reconstrucción mamaria, y no tras la mastectomía (cuadro 5). El costo de cada estado de salud se ponderó por su duración en fracciones de un año (un mes=1/12 de año).

Cuadro 3. Probabilidades estimadas en el modelo para las complicaciones* de la reconstrucción inmediata y diferida

Evento clínico	Situación basal (media)**	Rango del análisis de sensibilidad**		Referencia
Reconstrucción inmediata				
Reconstrucción inmediata con TRAM	0,600	0,550	0,650	HUSI-CJO
Reconstrucción inmediata con DA más prótesis	0,400	0,350	0,450	HUSI-CJO
Ausencia de complicaciones	0,546	0,500	0,592	(48)
Complicaciones	0,454	0,408	0,500	(48,49)
Complicaciones mayores	0,276	0,236	0,315	(49)
Complicaciones menores	0,724	0,684	0,764	Calculado por el autor
Dehiscencia de la herida de seno o abdomen	0,069	0,048	0,089	(48,49)
Infección de la herida de seno o abdomen	0,126	0,109	0,142	(4,48)
Contracción del seno o de la cápsula de prótesis	0,494	0,368	0,620	(48)
Extrusión de la prótesis	0,031	0,026	0,035	(48)
Necrosis total del colgajo	0,052	0,032	0,070	(4,48)
Hernia ventral	0,123	0,114	0,132	(50)
Neutropenia febril	0,105	0,055	0,153	(51)
Seroma	0,079	0,076	0,082	(48)
Hematoma	0,125	0,111	0,137	(48)
Necrosis parcial del colgajo	0,428	0,384	0,470	(48,50)
Linfedema	0,368	0,336	0,400	(52)
Reconstrucción diferida				
Reconstrucción diferida con TRAM	0,600	0,550	0,650	HUSI-CJO
Reconstrucción diferida con DA más prótesis	0,400	0,350	0,450	HUSI-CJO
Ausencia de complicaciones	0,623	0,583	0,663	(48)
Complicaciones	0,376	0,366	0,416	(48)
Complicaciones mayores	0,320	0,280	0,359	(48)
Complicaciones menores	0,680	0,640	0,720	(48)
Dehiscencia de la herida de seno o abdomen	0,085	0,064	0,106	(48)
Infección de la herida de seno o abdomen	0,057	0,040	0,073	(48)
Contracción del seno o de la cápsula de la prótesis	0,403	0,277	0,529	(48)
Extrusión de la prótesis	0,041	0,037	0,046	(48)
Necrosis total del colgajo	0,107	0,087	0,125	(48)
Hernia ventral	0,165	0,156	0,173	(48)
Neutropenia febril	0,140	0,091	0,189	(51)
Seroma	0,029	0,026	0,031	(48)
Hematoma	0,143	0,130	0,156	(48)
Necrosis parcial del colgajo	0,474	0,431	0,517	(48)
Linfedema	0,353	0,321	0,385	(53)

HUSI-CJO: Hospital Universitario San Ignacio – Centro Javeriano de Oncología; TRAM: *Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous*; DA: dorsal ancho
 *La probabilidad media de someter a una paciente a reconstrucción inmediata o diferida fue la calculada para las pacientes registrados en la base de datos del HUSI-CJO: 0,798 (0,758-0,838) y 0,202 (0,162-0,242), respectivamente.

**Los datos de probabilidad media y los límites inferior y superior, se obtuvieron de la literatura y se ajustaron según la frecuencia de presentación de las complicaciones o estados de salud. Se usaron la máxima variación y la variación promedio para hacer el cálculo de esos límites cuando no se hallaron datos en la literatura consultada.

Por último, el costo de cada estado de salud anotado e introducido en el modelo, correspondió a la suma de los costos del tratamiento integral oncológico registrado, del procedimiento reconstructivo (teniendo en cuenta su temporalidad), y de la complicación correspondiente.

El producto interno bruto (PIB) per cápita de Colombia en el 2014, se estableció como el umbral de aceptabilidad de los costos, y se tomó del reporte del Banco de la República para ese año: COP\$ 15'558.115 (USD\$ 8.031). La comparación se hizo con uno y tres PIB (COP\$ 46'674.345, USD\$ 24.093).

Para el análisis de los costos se usaron distribuciones gamma, excepto para el de la hernia ventral, en el que se usó una distribución normal logarítmica (56), ya que la distribución gamma estaba sesgada por valores extremos, como los de las mallas especiales para eventrorrafia, por lo que se decidió hacer la transformación con el fin de tener una distribución similar a la de los otros parámetros.

Las utilidades se obtuvieron de forma híbrida: pacientes, literatura médica e imputación de datos. Las utilidades obtenidas de las pacientes se levantaron con la muestra de quienes se sometieron

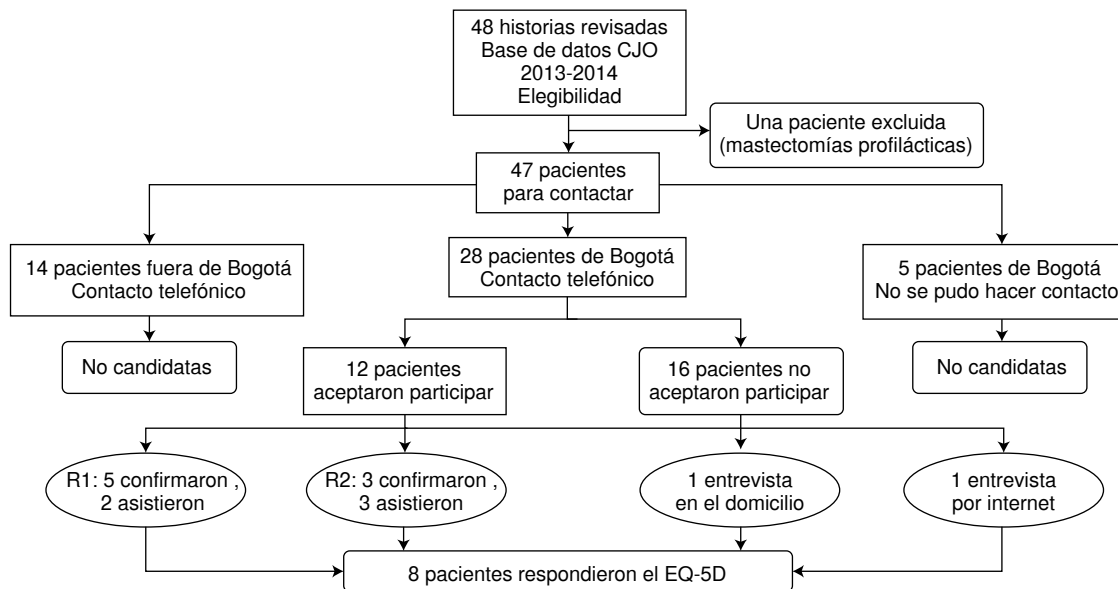


Figura 1. Flujo de contacto y entrevista de las pacientes

Cuadro 4. Costos del caso base

Procedimiento	Costo* ISS 2001 (COP\$)	Costo* ISS+30 % (COP\$)	Costo* ISS+25 % (COP\$)	Costo* ISS+48 % (COP\$)
Consulta especial por primera vez	12.510	16.263	15.637	18.514
Consulta especial de control	25.020	32.526	31.275	37.029
Consulta especial de junta médica	5.935	7.715	7.418	8.783
PQAR (procedimiento)	247.455	321.691	309.318	366.233
PQARDC	126.036	163.846	157.545	186.533
MQ (procedimiento)	95.730	124.449	119.662	141.680
MQP	4.072.632	5.294.421	5.090.790	6.027.495
Teletarapia conformacional en 3D	3.077.333	4.000.532	3.846.666	4.554.452
Radioterapia de intensidad modulada	6.417.207	8.342.369	8.021.508	9.497.466
Acelerador lineal de tipo 1, grupo 4	2.614.415	3.398.739	3.268.018	3.869.334
Día de habitación compartida con tres camas	79.290	103.077	99.112	117.349
MRM unilateral	549.010	713.713	686.262	812.534
Colgajo de piel compuesto de 5 a 10 cm ²	579.910	747.383	718.637	850.866
Total	17.897.483	23.266.727	22.371.853	26.488.274

*Costos en COP de 2014 (1 USD=2.000: 3 COP); PQAR: poli quimioterapia de alto riesgo; PARDC: poli quimioterapia de alto riesgo con doxorubicina/ciclofosfamida; MQ: mono quimioterapia; MQP: mono quimioterapia con paclitaxel; MRM: mastectomía radical modificada; ISS: Instituto de Seguros Sociales (Para mayores detalles, consultar a los autores)

a reconstrucción mamaria. Las obtenidas de la literatura, se detectaron durante la búsqueda de la bibliografía anotada y con la búsqueda secundaria en las referencias de los artículos revisados. Para los estados de salud “extrusión de prótesis” y “dehiscencia de la herida de seno o abdomen”, no se encontraron valores de utilidades con ninguna de las estrategias mencionadas, pero dado que la jerarquización hecha por los médicos expertos y las pacientes fue concordante entre sí y con la literatura, excepto en los casos mencionados, se decidió hacer la imputación de esos datos (cuadro 6).

Se trabajó sobre el supuesto de que las utilidades relacionadas con cada complicación eran similares en ambos tipos de reconstrucción, según lo reportado por Ko, *et al.* (59), quienes encontraron una evolución similar de la percepción de satisfacción para ambos tipos de reconstrucción en el corto plazo, es decir, entre el primer y el tercer año después de la cirugía y el tratamiento integral.

Características específicas del modelo

Se planteó un modelo de árbol de decisiones (figura 2), que incluyó en cada rama el costo del caso base (cuadro 4), el costo de la complicación o

el estado de salud (cuadro 5), la probabilidad de su aparición (cuadro 3) y su utilidad asociada (cuadro 6), lo cual dio como resultado los AVAC asociados con cada tipo de reconstrucción.

Los supuestos del modelo de decisión fueron los siguientes: 1) solo se consideraron dos técnicas quirúrgicas de reconstrucción mamaria: colgajo pediculado TRAM y colgajo pediculado de dorsal

ancho con prótesis mamaria (DA-PM); la probabilidad calculada fue de 60 % de TRAM y de 40 % de DA-PM, según la casuística del HUSI-CJO; 2) las probabilidades de presentación de complicaciones o estados de salud variaban según se tratara de la reconstrucción inmediata o de la diferida (cuadro 3); 3) los costos del procedimiento oncológico y la reconstrucción diferían según se tratara de

Cuadro 5. Costos estimados de los estados de salud

Estado de salud	Costo* ISS+30% (COP\$)	Costo* ISS+25% (COP\$)	Costo* ISS+48% (COP\$)
Necrosis total de colgajo_TRAM_2†	3'314.060	3'186.596	3'772.930.70
Necrosis total del colgajo_DA más prótesis_2†	3'844.953	3'697.070	4'377.331.25
Neutropenia febril	21'569.219	20'739.633	24'555.726
Extrusión de la prótesis‡	2'971.449	2'857.162	3'338.880
Necrosis parcial del colgajo	344.474	331.225	392.170
Infección de la herida seno o abdomen	1'417.156	1'362.650	1'613.377
Contracción del seno o la cápsula de la prótesis‡	2'971.449	2'857.162	3'338.880
Dehiscencia de la herida de seno o abdomen	382.941	368.212	435.963
Hernia ventral	699.946	865.550	1'024.811
Linfedema	152.568	146.700	173.692
Seroma	295.685	284.312	336.626
Hematoma	208.656	200.631	237.547

*Costos en COP\$, 2014 (1 USD=2.000,3 COP\$)

HUSI-CJO: Hospital Universitario San Ignacio – Centro Javeriano de Oncología

ISS: Instituto de Seguros Sociales

† Datos ponderados según la casuística del HUSI-CJO. Se anotaron TRAM_2 y DA más prótesis_2 porque la presentación de esa complicación requiere un segundo procedimiento del mismo tipo.

‡ Se anotó como un solo procedimiento, al encontrarlo reportado de esa forma en la literatura; sin embargo, el costo del manejo de cada uno (contracción de neoseno o de cápsula de prótesis mamaria), es diferente. Se decidió con los expertos introducir el dato del costo del manejo de la contracción de la cápsula de la prótesis mamaria que resultara ser igual al del manejo de su extrusión.

Cuadro 6. Utilidades asociadas a los estados de salud o complicaciones

Estado de salud	Utilidad media	Límite inferior de utilidad	Límite superior de utilidad	Referencia
Reconstrucción diferida*	0,63	0,53	0,72	(4)
Sin complicación con TRAM	0,83	0,70	0,95	(4)
Sin complicación con DA más prótesis	0,74	0,62	0,85	(4)*
Necrosis total del colgajo	0,44	0,39	0,49	(18)
Neutropenia febril	0,47	0,42	0,52	(57)
Extrusión de prótesis†	0,51†	0,46‡	0,56‡	Cálculo según †‡
Necrosis parcial del colgajo§	0,58§	0,53	0,63	(4)*; calculado por los autores
Infección de la herida de seno o abdomen	0,57	0,52	0,62	Calculado por los autores
Contracción del seno o de la cápsula de la prótesis	0,57	0,52	0,62	Calculado por los autores
Dehiscencia de la herida de seno o abdomen†	0,61†	0,56‡	0,66‡	Cálculo según †‡
Hernia ventral	0,66	0,61	0,71	(18)
Linfedema	0,75	0,70	0,80	(58)
Seroma	0,77	0,72	0,82	(17)
Hematoma	0,79	0,74	0,84	(18)

Las utilidades a partir de la "necrosis total del colgajo" están registradas de más grave a menos grave, según la jerarquización dada por las pacientes y los médicos expertos, y la encontrada en la literatura.

*Se obtuvieron también datos del estudio de Chie, *et al.* (52), y del estudio de Ko, *et al.* (59), pero se tomó el de Grover, *et al.* (4), por tener datos más completos.

† Para el cálculo de las utilidades de "extrusión de la prótesis" y "dehiscencia de la herida del seno o abdomen", ver el texto.

‡ Para el cálculo de los límites inferior y superior, se tomó la utilidad media calculada en $\pm 0,05$.

§ Para este estado de salud se obtuvieron dos datos puntuales de utilidades, uno de una paciente del HUSI-CJO, de 0,46, y otro de la serie de Thoma, *et al.* (18), de 0,71. Se decidió obtener el valor medio al sumar la diferencia entre los valores de utilidad hallados al valor dado por la paciente y calcular los intervalos con la fórmula de la utilidad media calculada en $\pm 0,05$.

una reconstrucción inmediata o una diferida, pero los costos de las complicaciones eran similares (46,47) (cuadro 5), y 4) las utilidades levantadas, detectadas e imputadas, se aplicaron por igual en el brazo de reconstrucción inmediata y en el de la tardía (cuadro 5).

Valoración de la incertidumbre

Se valoró la incertidumbre para cada uno de los parámetros numéricos incluidos en el modelo (costos, probabilidades y utilidades), teniendo en cuenta los valores medios y los valores superiores e inferiores de esta media encontrados en la bibliografía, lo que permitió proponer rangos de datos para analizar la sensibilidad. Cuando no se encontraron datos, estos se calcularon teniendo en cuenta la propuesta de Skedgel, *et al.*, de aplicar una desviación estándar de 0,05 a los datos hallados (57).

Se hizo un análisis determinístico univariado para evaluar la incertidumbre, es decir, para determinar el cambio de los valores esperados de la razón de costo-efectividad incremental o la de utilidad incremental.

Se hizo un análisis multivariado para determinar si la efectividad y los AVAC eran diferentes en cada una de las opciones quirúrgicas (reconstrucción inmediata o diferida), y para evaluar las diferencias entre los costos.

Para la organización de los datos del modelo y el análisis estadístico, además de la elaboración del modelo de decisión y de las gráficas y figuras de los resultados, se usó el programa TreeAge, versión 2014 (60).

Resultados

La revisión de la literatura científica permitió detectar inicialmente 292 artículos que, por su título, podían aportar datos para la elaboración del modelo de análisis. De estos, se descartaron 250 por estar repetidos o porque se consideraron irrelevantes al revisar el título o los resúmenes. De los 42 artículos cuyo texto completo se revisó, se excluyeron 14 y quedaron 28, de los cuales se extrajeron los datos. Se revisaron las referencias de los artículos seleccionados en busca de otros de los mismos autores o de temas similares, con

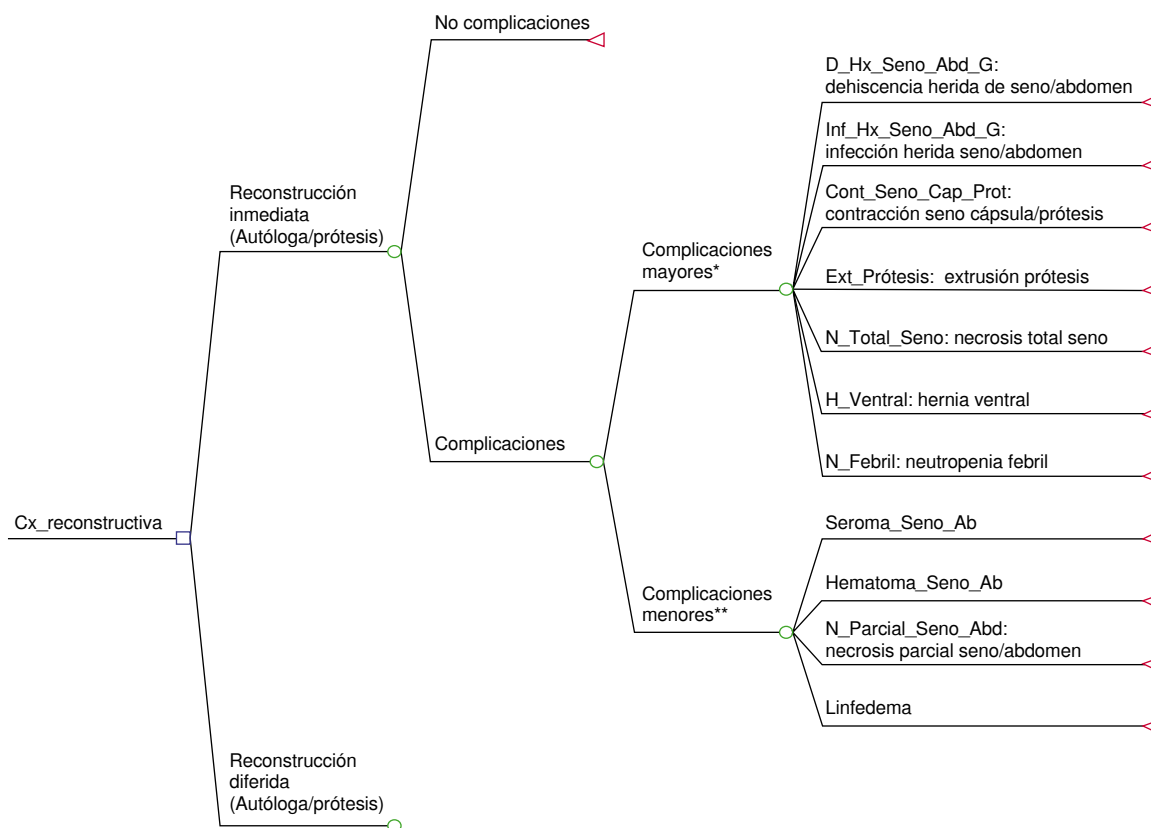


Figura 2. Árbol de decisiones
 Nota: en este modelo simplificado, la rama de reconstrucción diferida (autóloga/prótesis) tiene un árbol idéntico al que se presenta para la reconstrucción inmediata (autóloga/prótesis).

lo cual se localizaron y obtuvieron 40 artículos adicionales. Por último, para detectar datos puntuales sobre las probabilidades o utilidades que no lograron extraerse de la mencionada búsqueda o del trabajo con la cohorte de pacientes, se hicieron búsquedas dirigidas y se adicionaron otros 11 artículos (figura 3).

Los costos obtenidos de las facturas permitieron construir un caso base, tanto para los procedimientos principales como para el manejo de las complicaciones. El costo directo esperado de la reconstrucción mamaria diferida fue de COP\$ 26'459.557 y, el de la reconstrucción inmediata, de COP\$ 26'710.605. En el plazo propuesto de un año, el costo incremental de la reconstrucción diferida fue de COP\$ 251.049, lo que supuso que la reconstrucción diferida resultó menos costosa en el primer año, incluso teniendo en cuenta las potenciales complicaciones.

Comparada con la reconstrucción mamaria diferida, la reconstrucción inmediata generó 0,12 AVAC

adicionales (0,75 Vs. 0,63) (cuadro 7). Aunque la estrategia de la reconstrucción inmediata fue más costosa, el costo por AVAC fue menor con esta (0,12 de utilidad incremental) (cuadro 7). Al comparar el costo-efectividad de las dos estrategias, se encontró que, incluso con las diferencias en costos y en AVAC, ambas se ubicaron en el cuadrante superior derecho del plano de costo-efectividad (figura 4).

En cuanto a la solidez del modelo, en el análisis de sensibilidad univariado (diagrama de tornado), en el que se incluyeron todos los parámetros del modelo para detectar los que variaban más alrededor del valor esperado de la razón de costo-efectividad incremental o de utilidad incremental, se evidenció que aquellos de mayor variabilidad correspondieron a las probabilidades de las pacientes de ser sometidas a uno u otro tipo de reconstrucción mamaria (inmediata o diferida) y a la utilidad de ser sometidas a una reconstrucción diferida (no se muestran los datos).

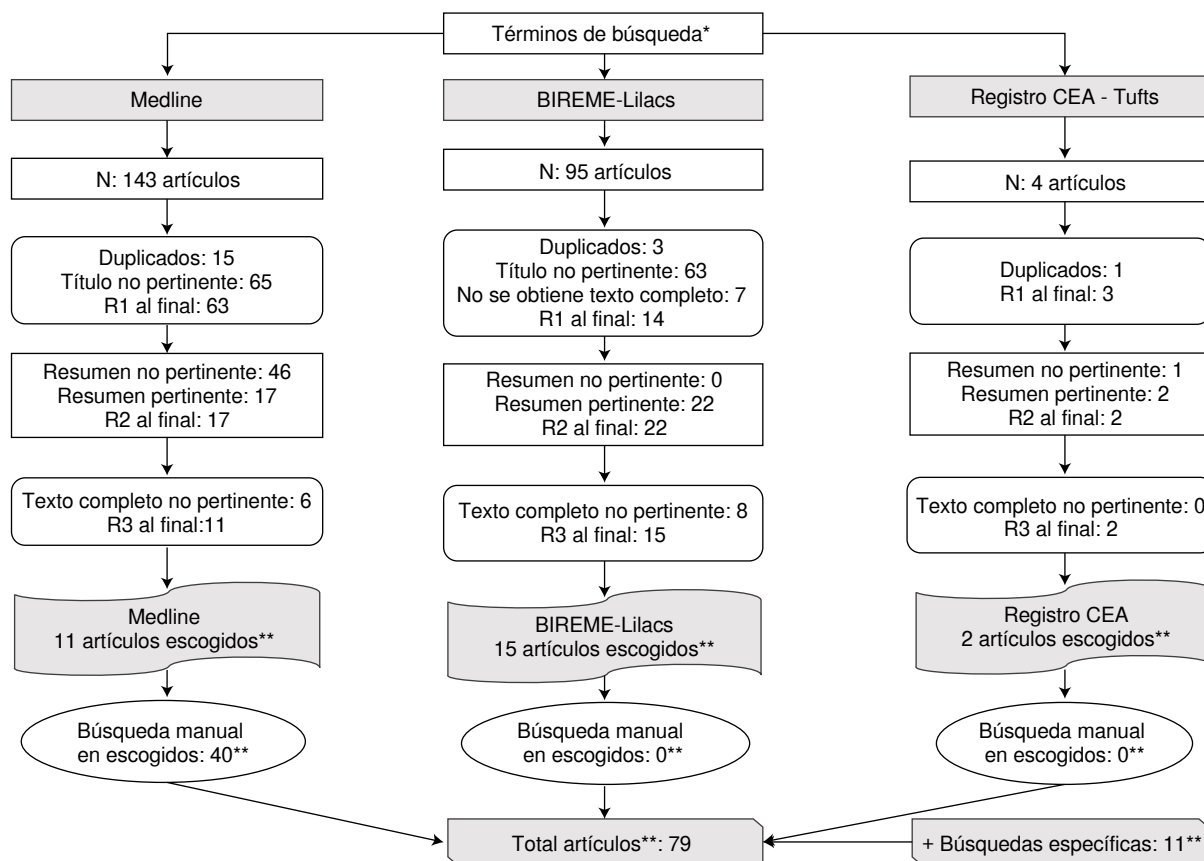


Figura 3. Diagrama de ítems PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) usados en la búsqueda de literatura (61). De las bases de datos de Cochrane, DARE y HTA, se obtuvo únicamente una revisión de la literatura; el resto fueron resúmenes que no estaban asociados con artículos disponibles en texto completo (no se presentan los datos).

Cuadro 7. Análisis de costo-utilidad

Estrategia	Costo (COP)	Costo incremental (COP)	Efectividad (AVAC)	Efectividad incremental (diferencia en AVAC)	Costo-efectividad (C/AVAC)	Costo-efectividad incremental y costo-utilidad incremental
Reconstrucción diferida	\$26'459.557	-	0,63	-	\$41'393.477	-
Reconstrucción inmediata	\$26'710.605	\$251.049	0,75	0,12	\$35'343.927	\$2'154.675

AVAC: años de vida ajustados por calidad

En el análisis de sensibilidad multivariado, se evidenció que la variabilidad de los costos tenía una tendencia similar en ambos tipos de reconstrucción, en tanto que la variabilidad en términos de AVAC fue mínima en las simulaciones con los datos de las alternativas (figura 5).

Las curvas de aceptabilidad se cruzaron en el valor de COP\$ 2'154.675, que es el punto en el que la costo-efectividad se estimó como similar para ambos procedimientos, y que estaba por debajo del umbral de tres PIB sugerido por el IETS (figura 6).

Con este modelo analítico de árbol de decisiones, se demostró que tanto la reconstrucción mamaria inmediata como la diferida son costo-efectivas para el sistema de salud colombiano. La estrategia dominante en cuanto a costos fue la reconstrucción diferida, con un costo de COP\$ 26'459.557 y una razón de utilidad incremental final de COP\$ 2'154.675. Teniendo en cuenta los costos de los procedimientos de reconstrucción mamaria en otros sistemas de salud, este resultado es favorable, incluso si se presentan complicaciones.

Por otro lado, la estrategia dominante en términos de AVAC fue la reconstrucción inmediata (0,75 Vs. 0,63). Esto significa que, aunque cueste más que la reconstrucción diferida, las utilidades relacionadas la favorecen y, dado que tanto en costos como en la relación costo-AVAC las dos estrategias se encuentran dentro del umbral de aceptabilidad, la recomendación sería practicar la reconstrucción inmediata.

Discusión

En mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos sometidas a mastectomía radical modificada y al posterior tratamiento integral, la reconstrucción mamaria es cada vez más frecuente (62,63). La información disponible apunta a que, con los tratamientos integrales actuales, no hay necesidad de esperar meses, o incluso años, para la reconstrucción mamaria (64,65), y que las razones para posponerla o no practicarla responderían a los deseos de la paciente o a las limitaciones

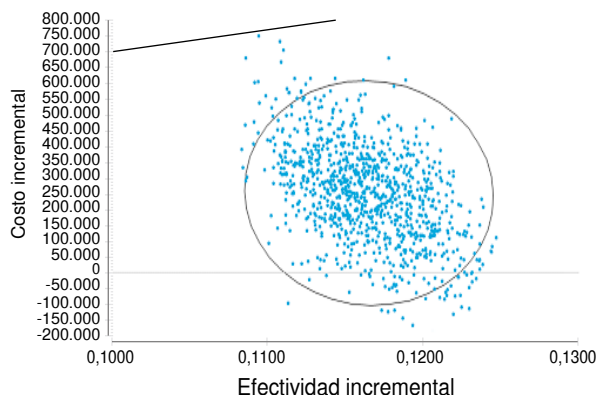


Figura 4. Costo-efectividad incremental de la reconstrucción inmediata Vs. la diferida

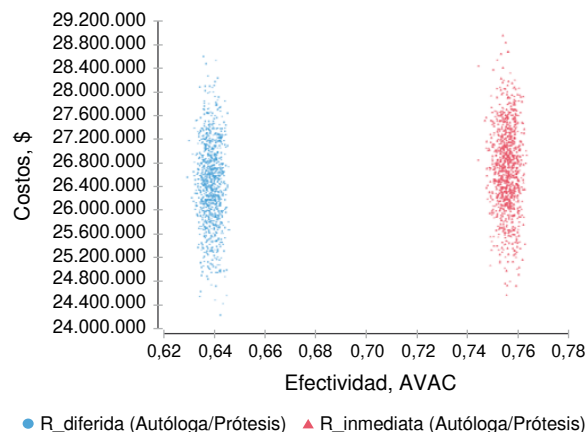


Figura 5. Análisis multivariado de sensibilidad: costos Vs. efectividad en años de vida ajustados por calidad (AVAC)

económicas impuestas por los sistemas de salud. Si bien en el presente modelo la reconstrucción mamaria diferida resultó más económica que la inmediata por una diferencia pequeña, la efectividad incremental fue mayor en el caso de la reconstrucción inmediata en el contexto del sistema de salud colombiano.

Dicho esto, hay varios puntos que deben tenerse en cuenta a la luz del modelo de análisis escogido. En mujeres con cáncer de mama en estadio temprano la reconstrucción mamaria mejora la calidad

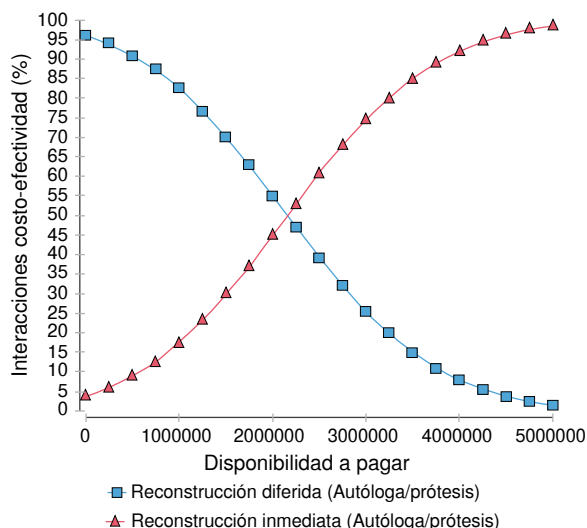


Figura 6. Curva de aceptabilidad: reconstrucción mamaria inmediata Vs. diferida

de vida y no afecta la supervivencia libre de enfermedad (62-65), aunque no se encontraron estudios de costo-utilidad entre los artículos consultados en los que se compararan las preferencias asociadas con la reconstrucción inmediata o diferida.

La diferencia de costos de la reconstrucción mamaria inmediata y la diferida favorece a esta última, aunque no por mucho, y en ambos casos los costos esperados por procedimiento estuvieron por debajo del umbral de aceptabilidad establecido para los análisis económicos hechos en Colombia, correspondientes a tres PIB, en este caso del 2014, es decir, COP\$ 46'674.345. Es este sentido, y únicamente en relación con los costos, ambos procedimientos pueden ser pagados por el sistema de salud (COP\$ 35'343.927 Vs. COP\$ 41'393.477). Ahora, en cuanto a la relación entre el costo y los AVAC, este modelo favorece la reconstrucción inmediata.

En cuanto a la razón de costo-efectividad incremental o la de utilidad incremental, que en este estudio fue de COP\$ 2'154.675 por los AVAC adicionales ganados, comparada con los umbrales de aceptación en el resto del mundo, que pueden llegar a USD\$ 100.000 o £ 30.000 (cerca de COP\$ 200'033.000 al cambio promedio de 2014), este valor está por debajo y casi al nivel del umbral de aceptabilidad más bajo propuesto por el grupo de Laupacis en 1992, el cual es de USD\$ 20.000 (COP\$ 40'006.600 al cambio promedio de 2014). Con relación a los umbrales propuestos para Colombia por el IETS (de uno y tres PIB per cápita a sugerencia de la OMS) para comparar estas dos

razones, el obtenido con este modelo estuvo por debajo de un PIB, por lo que se puede decir que la intervención de la reconstrucción inmediata es costo-efectiva (40).

Se empleó el plazo previsto de un año usando como referencia el estudio de Ko, *et al.*, en el que se menciona que, incluso hasta el tercer año tras la reconstrucción mamaria posterior a una mastectomía, los resultados clínicos generales son similares en las pacientes sometidas a reconstrucción temprana o tardía con colgajos autólogos o con prótesis (59). Sin embargo, cabe mencionar que las reconstrucciones que incluyen prótesis tienden a tener una mayor tasa de complicaciones después de dos años, las cuales se relacionan, precisamente, con los implantes, por lo cual resultarían más costosas a largo plazo (4,19,66). Teniendo en cuenta este dato, si se modifica el plazo de tiempo, se podría tener un resultado diferente de costo-efectividad, pero en ese caso tal vez se tendrían que considerar complicaciones diferentes a las contempladas en este estudio (17,67,68).

Un punto importante que se debe tener en cuenta en este análisis, es la inclusión de pacientes en el proceso de obtención de utilidades. En general, los expertos en economía de la salud y en la evaluación de nuevas tecnologías recomiendan que las utilidades se obtengan directamente de los pacientes, pues son estos quienes reciben el servicio, la tecnología o el medicamento que se ofrece en el mercado como producto de dichos análisis. Sin embargo, también mencionan que lograrlo es muy complicado (18).

En una situación ideal, estas utilidades se deberían obtener de los pacientes mediante cuestionarios validados y diligenciados por ellos mismos, como el HUI (*Health Utility Index*) (69), el SF-36 (*Short Form-36*) (27,70) o el EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions*) (32,71-73), entre otros, y se requeriría hacerlo con pacientes reales y diligenciarlos, ojalá, durante el desarrollo de un estudio prospectivo. Sin embargo, lograr esa situación ideal sería muy laborioso, pues no solo se requeriría tener el estudio prospectivo sino, además, contar con pacientes en cada uno de los estados de salud escogidos, de manera que el cuestionario del caso se puntuara y posteriormente se transformara en una utilidad (72), por no mencionar que esas preferencias podrían cambiar en el tiempo de evolución de la condición en estudio, incluso en un mismo paciente (23,33,74-76).

En este estudio se empleó el EQ-5D-3L y se obtuvieron tres utilidades, correspondientes a los estados de salud “necrosis parcial del colgajo”, “infección de la herida de seno o abdomen” y “contracción del seno o cápsula de la prótesis mamaria”, las cuales se incluyeron en el modelo y resultaron ser diferentes a las reportadas por los médicos expertos en otras series. Esto pone en evidencia que la valoración de los estados de salud no solo se diferencia según el instrumento empleado para su medición (70,71,77,78), sino, según la población que responda los cuestionarios, y más aún, según el estado de la enfermedad, salvedades aplicables en este caso al cáncer pero, seguramente, también a otras condiciones.

En otros países, la intervención quirúrgica cada vez más común es la reconstrucción mamaria mediante la técnica del colgajo microvascular libre (SIEA o DIEP) (17,67,79), lo que supone costos de derechos de sala quirúrgica, de insumos y de honorarios médicos que superan por mucho a los contemplados en esta revisión. Téngase en cuenta que los procedimientos con colgajo libre se facturan de forma diferente por sus necesidades de tiempo, insumos y subespecialidad médica. Esta revisión no incluyó esos procedimientos en el modelo, dada su poca frecuencia en nuestro país; aunque, existiendo su posibilidad, la elaboración de un modelo que los incluya podría convertirse en una necesidad.

Por otro lado, fue evidente que los AVAC fueron sensibles a las complicaciones incluidas en el modelo, pero en ninguno de los casos las opciones dejaron de tener una relación costo-utilidad adecuada, incluso con complicaciones de alto costo como la neutropenia febril, lo que se compensa con su baja probabilidad (51,80-83) y una utilidad variable en los datos recolectados. La percepción de esta situación pone en evidencia la importancia de alimentar los modelos con la mayor cantidad posible de datos de buena calidad provenientes de la literatura, o de los medidos de forma más precisa cuando provienen de cohortes de pacientes.

En Colombia, no se han hecho análisis similares de estas intervenciones, por lo que, hasta donde se sabe, este es el único estudio disponible sobre la costo-utilidad de estos procedimientos con las anotaciones hechas.

Se sugiere a los grupos multidisciplinarios que estudian el tratamiento de pacientes con cáncer de seno, que se esfuercen por obtener datos más sólidos provenientes de cohortes prospectivas, o

de experimentos clínicos en los que, además de los datos sobre el diagnóstico y el tratamiento de las pacientes, se recolecten los correspondientes a los costos y la probabilidad de los eventos de interés y las utilidades relacionadas, de manera que puedan servir a todos los grupos de estudio dedicados a este tema o a temas similares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

La propuesta, el desarrollo del estudio y la preparación del manuscrito final, no tuvieron ninguna fuente de financiación externa.

Referencias

1. **International Agency for Research on Cancer.** Cancer fact sheets. Fecha de consulta: 1 de junio de 2014. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=15&type=0&sex=2>
2. **Instituto Nacional de Cancerología.** Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. p. 39. Fecha de consulta: 1 de junio de 2014. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/a9412b1cdfdfb228e09f7d31e9e124_Incidencia%20Estimada%20Y%20Mortalidad%202002-2006.pdf
3. **Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, et al.** Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:496-506. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000438056.67375.75>
4. **Grover R, Padula WV, van Vliet M, Ridgway EB.** Comparing five alternative methods of breast reconstruction surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:709e-23. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182a48b10>
5. **Giachero-Castaño V, Jacobo-Bastreri O, Grattarola-Rizzo G, Carriquiry-Kayel C.** Reconstrucción mamaria con colgajo músculo-cutáneo transverso de recto abdominal [TRAM] y simetrización simultánea. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2010;36:135-44.
6. **Neyt MJ, Blondeel PN, Morrison CM, Albrecht JA.** Comparing the cost of delayed and immediate autologous breast reconstruction in Belgium. *Br J Plast Surg.* 2005; 58:493-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2004.12.002>
7. **Thomas RJ, Williams M, Marshall C, Glen J, Callam M.** The total hospital and community UK costs of managing patients with relapsed breast cancer. *Br J Cancer.* 2009; 100:598-600. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604911>
8. **Knaut FM, Arreola-Ornelas H, Velázquez E, Dorantes J, Méndez Ó, Ávila-Burgos L.** El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Mex.* 2009;51(Supl.2):s286-95.
9. **Palit TK, Miltenburg DM, Brunicardi FC.** Cost analysis of breast conservation surgery compared with modified radical mastectomy with and without reconstruction. *Am J Surg.* 2000;179:441-5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00383-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00383-4)

10. **Alderman AK, Storey AF, Nair NS, Chung KC.** Financial impact of breast reconstruction in academic practice. *Plast Reconstr Surg.* 2010;123:1408-13. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181a0722d>
11. **Campbell JD, Ramsey SD.** The costs of treating breast cancer in the US. *Pharmacoeconomics.* 2009;27:199-209. <https://doi.org/10.2165/00019053-200927030-00003>
12. **Kaliks RA, Pontes LD, Bognar CL, Santos KC, Bromberg SE, do Amaral PG, et al.** Treatment of breast cancer patients from a public healthcare system in a private center: Costs of care for a pilot public-private partnership in oncology. *Einstein (Sao Paulo).* 2013;11:216-23. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000200014>
13. **Atherton DD, Hills AJ, Moradi P, Muirhead N, Wood SH.** The economic viability of breast reconstruction in the UK: Comparison of a single surgeon's experience of implant; LD; TRAM and DIEP based reconstructions in 274 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:710-5. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.11.001>
14. **Albornoz CR, Cordeiro PG, Mehrara BJ, Pusic AL, McCarthy CM, Disa JJ, et al.** Economic implications of recent trends in U.S. immediate autologous breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:463-70. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000039>
15. **Israeli R, Funk S, Reaven NL.** Comparative analysis of 18-month outcomes and costs of breast reconstruction flap procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:471-9. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000064>
16. **Paget JT, Young KC, Wilson SM.** Accurately costing unilateral delayed DIEP flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2013;66:926-30. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.03.032>
17. **Thoma A, Veltri K, Khuthaila D, Rockwell G, Duku E.** Comparison of the deep inferior epigastric perforator flap and free transverse rectus abdominis myocutaneous flap in postmastectomy reconstruction: A cost-effectiveness analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1650-61. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000117196.61020.FD>
18. **Thoma A, Khuthaila D, Rockwell G, Veltri K.** Cost-utility analysis comparing free and pedicled TRAM flap for breast reconstruction. *Microsurgery.* 2003;23:287-95. <https://doi.org/10.1002/micr.10138>
19. **Spear SL, Mardini S, Ganz JC.** Resource cost comparison of implant-based breast reconstruction versus TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:101-5. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000066007.06371.47>
20. **Rosenqvist S, Sandelin K, Wickman M.** Patients' psychological and cosmetic experience after immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol.* 1996;22:262-6.
21. **Rowland JH, Katherine A, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA.** Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1422-9. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:68.
22. **Mullan MH, Wilkins EG, Goldfarb S, Lowery JC, Smith DM, Wickman M, et al.** Prospective analysis of psychosocial outcomes after breast reconstruction: Cross-cultural comparisons of 1-year postoperative results. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60:503-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2005.10.033>
23. **Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG.** Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: Two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Ann Surg.* 2008;247:1019-28. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181728a5c>
24. **Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, Landsverk J.** The sooner the better: A study of psychosocial factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psychiatry.* 1985;142:40-6. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.9.A40>
25. **Guyomard V, Leinster S, Wilkinson M.** Systematic review of studies of patients' satisfaction with breast reconstruction after mastectomy. *Breast.* 2007;16:547-67. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.04.004>
26. **Soares PB, Carneiro JA, Rocha LA, Gonçalves RC, Martelli DR, Silveira MF, et al.** The quality of life of disease-free Brazilian breast cancer survivors. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47:69-75. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342013000100009>
27. **Elder EE, Brandberg Y, Björklund T, Rylander R, Lagergren J, Jurell G, et al.** Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: A prospective study. *Breast.* 2005;14:201-8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.10.008>
28. **Rute de Oliveira R, Morais SS, Sarian LO.** Efeitos da reconstrução mamária imediata sobre a qualidade de vida de mulheres mastectomizadas. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2010;32:602-8. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010001200007>
29. **Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW.** The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:17-9. <https://doi.org/10.1053/ejso.1999.0733>
30. **Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW.** Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer.* 2000;36:1938-43. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00197-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00197-0)
31. **Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, van De Sijpe KA, Daems KK, Monstrey SJ, et al.** Better cosmetic results and comparable quality of life after skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction compared to breast conservative treatment. *Br J Plast Surg.* 2003;56:462-70. [https://doi.org/10.1016/S0007-1226\(03\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S0007-1226(03)00198-X)
32. **Sullivan PW, Green V.** Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Mak.* 2006;26:410-20. <https://doi.org/10.1177/0272989X06290495>
33. **Alderman AK, Kuhn LE, Lowery JC, Wilkins EG.** Does patient satisfaction with breast reconstruction change over time? Two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *J Am Coll Surg.* 2007;204:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.022>
34. **Contant CM, van Wersch AM, Wiggers T, Wai RT, van Geel AN.** Motivations, satisfaction, and information of immediate breast reconstruction following mastectomy. *Patient Educ Couns.* 2000;40:201-8. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(99\)00078-6](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(99)00078-6)

35. **Veiga DF, Sabino Neto M, Ferreira LM, García EB, Veiga Filho J, Novo NF, et al.** Quality of life outcomes after pedicled TRAM flap delayed breast reconstruction. *Br J Plast Surg.* 2004;57:252-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2003.12.029>
36. **Lee C, Sunu C, Pignone M.** Patient-reported outcomes of breast reconstruction after mastectomy: A systematic review. *J Am Coll Surg.* 2009;209:123-33. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.061>
37. **Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ.** Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: The BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:345-53. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ae807>
38. **Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ.** *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
39. **Preminger BA, Pusic AL, McCarthy CM, Verma N, Worku A, Cordeiro PG.** How should quality-of-life data be incorporated into a cost analysis of breast reconstruction? A consideration of implant versus free TRAM flap procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:1075-82. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000304246.66477.cd>
40. **Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.** Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
41. **Cochrane Training.** Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5. Londres: The Cochrane Collaboration; 2011.
42. **Tufts Medical Center, Institute for Clinical Research and Health Policy.** Cost-effectiveness analysis registry/Searching de CEA registry/Search the CEA Registry / Basic search / Utility Weights / Full Search Contents: Breast reconstruction. Fecha de consulta: 1 de agosto de 2013. Disponible en: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>
43. **Centre for Evidence-Based Medicine.** Resources: Levels of evidence. Fecha de consulta: 2 de abril de 2014. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
44. **GRADE Working Group.** What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336:995. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
45. **Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al.** Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Heal Econ.* 2013;14:367-72.
46. **Lu SM, Nelson JA, Fischer JP, Fosnot J, Goldstein J, Selber JC, et al.** The impact of complications on function, health, and satisfaction following abdominally based autologous breast reconstruction: A prospective evaluation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67:682-92. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.01.017>
47. **Carnevale A, Scaringi C, Scalabrino G, Campanella B, Osti MF, De Sanctis V, et al.** Radiation therapy after breast reconstruction: Outcomes, complications, and patient satisfaction. *Radiol Med.* 2013;118:1240-50. <https://doi.org/10.1007/s11547-013-0947-6>
48. **Sullivan SR, Fletcher DRD, Isom CD, Isik FF.** True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:19-28. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181774267>
49. **Jiménez-Puente A, Prieto-Lara E, Rueda-Domínguez A, Maañón-Di Leo C, Benítez-Parejo N, Rivas-Ruiz F, et al.** Complications in immediate breast reconstruction after mastectomy. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27:298-304. <https://doi.org/10.1017/S026646231100047X>
50. **Tribondeau P, Soffray F.** Reconstruction mammaire par lambeau musculocutané unipédiculé de muscle grand droit de l'abdomen (115 cas consécutifs). *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53:309-17. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2007.05.009>
51. **Weycker D, Edelsberg J, Kartashov A, Barron R, Lyman G.** Risk and healthcare costs of chemotherapy-induced neutropenic complications in women with metastatic breast cancer. *Chemotherapy.* 2012;58:8-18. <https://doi.org/10.1159/000335604>
52. **Chie WC, Huang CS, Chen JH, Chang K.** Utility assessment for different clinical phases of breast cancer in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2000;99:677-83.
53. **Chang DW, Kim S.** Breast reconstruction and lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:19-23. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c49477>
54. **Instituto de Seguros Sociales.** Acuerdo No. 256 de 2001. Fecha de consulta: 2 de junio de 2014. Disponible en: <http://www.hrd.gov.co/documentos/facturacion/MANUAL%20DE%20FACTURACION%202013/TARIFAS%20ISS%20-01%20AC256.pdf>.
55. **Sistema Integral de Información de la Protección Social.** Regulación de precios. Termómetro de precios de medicamentos. Publicación precios reportados 201401a201403 (fecha de creación 2014-06-27). Fecha de consulta: 3 de septiembre de 2014. Disponible en: http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx.
56. **Thompson SG, Nixon RM.** How sensitive are cost-effectiveness analyses to choice of parametric distributions? *Med Decis Making.* 2015;25:416-23. <https://doi.org/10.1177/0272989X05276862>
57. **Skedgel C, Rayson D, Younis T.** Is adjuvant trastuzumab a cost-effective therapy for HER-2/neu-positive T1bN0 breast cancer? *Ann Oncol.* 2013;24:1834-40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt069>
58. **Cheville AL, Almoza M, Courmier JN, Basford JR.** A prospective cohort study defining utilities using time trade-offs and the Euroqol-5D to assess the impact of cancer-related lymphedema. *Cancer.* 2010;116:3722-31. <https://doi.org/10.1002/cncr.25068>
59. **Ko CY, Maggard M, Livingston EH.** Evaluating health utility in patients with melanoma, breast cancer, colon cancer, and lung cancer: A nationwide, population-based assessment. *J Surg Res.* 2003;114:1-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-4804\(03\)00167-7](https://doi.org/10.1016/S0022-4804(03)00167-7)
60. **TreeAge Software, Inc.** Software I. Williamstown: TreeAge Software, Inc.; 2014.
61. **Urrutia G, Bonfill X.** Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

62. **Albornoz CR, Cordeiro PG, Pusic AL, McCarthy CM, Mehrara BJ, Disa JJ, et al.** Diminishing relative contraindications for immediate breast reconstruction: A multicenter study. *J Am Coll Surg.* 2014;219:788-95. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.05.012>
63. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al.** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
64. **Monrigo E, Dauplat J, Gimbergues P, Le Bouedec G, Peyronie M, Achard JL, et al.** Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:864-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.07.009>
65. **Nedumpara T, Jonker L, Williams MR.** Impact of immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence and survival. *Breast.* 2011;20:437-43. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.04.006>
66. **Tsoi B, Ziolkowski NI, Thoma A, Campbell K, O'Reilly D, Goeree R.** Systematic review on the patient-reported outcomes of tissue-expander/ implant vs autologous abdominal tissue breast reconstruction in postmastectomy breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2014;218:1038-48. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.011>
67. **Thoma A, Jansen L, Sprague S, Stat ED.** A comparison of the superficial inferior epigastric artery flap and deep inferior epigastric perforator flap in postmastectomy reconstruction: A cost-effectiveness analysis incremental effectiveness. *Can J Plast Surg.* 2008;16:77-84.
68. **Munhoz AM, Aldrighi CM, Montag E, Arruda EG, Aldrighi JM, Gemperli R, et al.** Clinical outcomes following nipple-areola-sparing mastectomy with immediate implant-based breast reconstruction: A 12-year experience with an analysis of patient and breast-related factors for complications. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140: 545-55. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2634-7>
69. **Ruiz M, Rejas J, Soto J, Pardo A, Rebollo I.** Adaptación y validación del Health Utilities Index Mark 3 al castellano y baremos de corrección en la población española. *Med Clin (Barc).* 2003;120:89-96.
70. **Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G.** The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:54. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-54>
71. **Zarate V, Kind P, Valenzuela P, Vignau A, Olivares-Tirado P, Muñoz A.** Social valuation of EQ-5D health states: The Chilean case. *Value Health.* 2011;14:1135-41. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.09.002>
72. **Herdman M, Badia X, Berra S.** El EuroQoL-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria.* 2001;28:425-9.
73. **Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S.** Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. *Med Care.* 2007;45: 259-63. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000254515.63841.81>
74. **Parker P, Youssef A, Walker S, Basen-Engquist K, Cohen L, Gritz ER, et al.** Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3078-89.
75. **Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al.** Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20:1727-36. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
76. **Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A.** Valuing health states: A comparison of methods. *J Health Econ.* 1996;15: 209-31. [https://doi.org/10.1016/0167-6296\(95\)00038-0](https://doi.org/10.1016/0167-6296(95)00038-0)
77. **Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulskey DS, Lloyd SR, et al.** Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15:974-86.
78. **Pradas-Velasco R, Villar FA, Puy-Martínez-Zárate M.** Utilización del cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) para valorar la variación de la calidad de vida relacionada con la salud debida a la gripe. *Gac Sanit.* 2009;23:104-8.
79. **Cheng MH, Lin JY, Ulusal BG, Wei FC.** Comparisons of resource costs and success rates between immediate and delayed breast reconstruction using DIEP or SIEA flaps under a well-controlled clinical trial. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:2139-42. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000218286.64522.15>
80. **von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Skacel T, Lyman GH, Pousa AL, Bacon P, et al.** Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: Results from an integrated analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:608-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.021>
81. **Bennett CL, Calhoun EA.** Evaluating the total costs of chemotherapy-induced febrile neutropenia: Results from a pilot study with community oncology cancer patients. *Oncologist.* 2007;12:478-83. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-4-478>
82. **Chan A, Chen C, Chiang J, Tan SH, Ng R.** Incidence of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2012;20:1525-32. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1241-6>
83. **Gandhi SK, Arguelles L, Boyer JG.** Economic impact of neutropenia and febrile neutropenia in breast cancer: Estimates from two national databases. *Pharmacotherapy.* 2001;21:684-90. <https://doi.org/10.1592/phco.21.7.684.34568>