



## **Frecuencia y costos asociados al uso del Antígeno Prostático Específico en un asegurador colombiano**

### **Estudiante**

Sara Paula Gueirsman Martínez  
Residente de Urología  
Fundación Universitaria Sanitas

### **Co-investigador**

Sara Rocío Peralta Pizza  
Residente de Urología  
Fundación Universitaria Sanitas

### **Tutor**

Jorge Eduardo Gómez Meza  
Urólogo - Coordinador de investigación  
Fundación Universitaria Sanitas

### **Asesor metodológico**

Sofía Elizabeth Muñoz Medina  
Investigadora/Docente - Unidad de Investigación  
Fundación Universitaria Sanitas

Fundación Universitaria Sanitas  
Grupo de Investigación INURA  
Especialización en Urología  
Bogotá, agosto 2020

## Contenido

1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Intrucción	6
4. Marco teórico	7
5. Planteamiento del problema	11
1.1. Pregunta de investigación	12
6. Justificación	13
7. Estado del arte	13
8. Objetivo general	15
8.1 Objetivos específicos	15
9. Metodología	16
9.1 Tipo y diseño de estudio	16
9.2 Ubicación espacio-temporal	16
9.3 Población blanco	16
9.4 Población de estudio	16
9.5 Criterios de inclusión	16
9.6 Criterios de exclusión	16
9.7 Tamaño de la muestra	16
9.8 Selección de la muestra	17
9.10 Matriz de variables	17
9.14 Control de calidad de la información	19
9.15 Conducción del estudio	20
9.15 Análisis de la información	21
9.16 Control de sesgos	21
10. Consideraciones éticas	22
11. Resultados	23
12. Discusión	26
13. Referencias	29

## Abreviaciones

PSA Antígeno específico de próstata

MEC Matriz extracelular

CaP Cáncer de próstata

PLCO *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*

ERSPC *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

FDA *Food and Drug Administration*

NCCN *National Cancer Center Network*

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El uso de marcadores tumorales en el cribado del diagnóstico temprano de los pacientes con cáncer es uno de los ejes fundamentales dentro de los programas de manejo de estos pacientes. El antígeno específico de la próstata (PSA), sintetizado exclusivamente en tejido prostático, es utilizado como marcador para el tamizaje de cáncer de próstata. Las indicaciones aceptadas incluyen: hombres asintomáticos entre 50-75 años en un periodo no inferior a 5 años. Los resultados de los marcadores tumorales llevan a estudios diagnósticos y procedimientos terapéuticos adicionales, su uso debe realizarse de forma racional teniendo en cuenta los recursos limitados del sistema de salud y los posibles riesgos de estas intervenciones.

**Objetivo:** Describir las características del uso del PSA como marcador tumoral en un hospital de alta complejidad y determinar si realiza un uso adecuado o no de acuerdo con los criterios basados en la evidencia.

**Metodología:** Estudio de corte transversal retrospectivo descriptivo, a partir de los registros de la historia clínica y del laboratorio clínico de los afiliados a la organización Keralty. Durante el período de enero del 2017 hasta junio del 2017. Se describirán las características de las variables mediante medidas de tendencia central para las variables continuas y frecuencias en las variables nominales. Se realizará un estudio de costos directos en los casos en los que el PSA no estaba indicado.

**Resultados:** Se obtuvo una muestra aleatorizada de 631 PSA tomados en los laboratorios de una EPS en Colombia en los meses de enero y febrero del 2017. El valor promedio fue de 8,24 ng/ml, el 67% de estos valores fueron tomados y procesados en la ciudad de Bogotá. El 25% de los PSA fueron no indicados, sobre este porcentaje se pudo evidenciar que el principal motivo por el cual no estaba indicado era la edad en un 90%.

**Discusión:** El antígeno específico de la próstata (PSA) de acuerdo con las guías internacionales, se indica como marcador para tamizaje en cáncer de próstata. En nuestra experiencia clínica, se ha observado un uso inapropiado dado por la solicitud de esta prueba para otros escenarios clínicos en los cuales no tiene ningún valor diagnóstico o en situaciones en las cuales carece de significado clínico, así como por fuera de los rangos de edad establecidos.

**Palabras clave:** “antígeno específico de próstata”, “idoneidad”, “detección temprana de cancer”

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** The use of tumor markers in the screening of the early diagnosis of cancer patients is one of the fundamental axes within the management programs of these patients. Prostate specific antigen (PSA), synthesized exclusively in prostate tissue, is used as a marker for prostate cancer screening. Accepted indications include asymptomatic men between 50-75 years of age in a period not less than 5 years. The results of tumor markers lead to additional diagnostic studies and therapeutic procedures; their use should be carried out in a rational way, considering the limited resources of the health system and the possible risks of these interventions.

**Objective:** To describe the characteristics of the use of PSA as a tumor marker in a high-complexity hospital and to determine if it is used appropriately or not according to the criteria based on evidence.

**Methodology:** A descriptive retrospective cross-sectional study, based on the records of clinical history and the clinical laboratory of the members of the Keralty organization. During the period from January 2017 to June 2017. The characteristics of the variables will be described through measures of central tendency for continuous variables and frequencies in nominal variables. A direct cost study will be carried out in cases where PSA was not indicated.

**Results:** A randomized sample of 631 PSA was obtained taken in the laboratories of an EPS in Colombia in the months of January and February 2017. The average value was 8.24 ng / ml, 67% of these values were taken and processed in the city of Bogotá. 25% of the PSA were not indicated, on this percentage it could be evidenced that the main reason why it was not indicated was age in 90%.

**Discussion:** The prostate specific antigen (PSA) according to international guidelines, is indicated as a marker for prostate cancer screening. In our clinical experience, an inappropriate use given by the request of this test has been observed for other clinical scenarios in which it has no diagnostic value or in situations in which it has no clinical significance, as well as outside the age ranges established.

**Key Word:** “Prostate-Specific Antigen”, “appropriateness”, “Early Detection of Cancer”.

### 3. INTRODUCCIÓN

El antígeno específico de la próstata (PSA) es una kalicreína que se sintetiza casi exclusivamente en el tejido prostático tanto benigno como maligno. Actualmente es usada en el tamizaje de cáncer de próstata dada su elevación asociada. Durante varios años, el tamizaje de cáncer de próstata ha sido controversial debido a los daños que se generan derivados del diagnóstico (biopsia de próstata) y tratamiento (incontinencia e impotencia sexual secundarios a prostatectomía radical y radioterapia), con un alto porcentaje de sobre diagnóstico (21-50%) y una baja reducción absoluta del riesgo en la mortalidad (1.28:1000 diagnósticos para evitar 1 muerte por cáncer de próstata) (1).

Las recomendaciones actuales a nivel mundial limitan su aplicación a la población entre los 50 y 75 años. En poblaciones mayores, a pesar de la mayor frecuencia de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo, únicamente el 41% son candidatos a manejo con intención curativa, por lo que se ha considerado no realizar tamizaje en esta población (2, 3, 4). Las recomendaciones actuales en Colombia según las Guías del Ministerio de Salud para el tamizaje de Cáncer de Próstata son: pacientes asintomáticos mayores de 50 años que accedan a los servicios de salud (5).

Por la experiencia clínica, se conoce que actualmente se realiza un uso indiscriminado de PSA para tamizaje de Cáncer de Próstata, sin adherencia a las recomendaciones planteadas en las guías de práctica clínica, lo cual, lleva a sobrecostos para el sistema de salud que podrían ser evitados. En la literatura se han publicado estudios relacionados con el uso inadecuado del PSA, encontrando porcentajes desde el 16% hasta 24% de solicitudes inapropiadas relacionadas con la edad, tanto en menores de 40 o mayores de 75 años (6, 7).

Como consecuencia del uso inapropiado del PSA, se observa una tendencia al aumento de falsos positivos y sobre diagnóstico, que generará en muchos casos estudios y tratamientos innecesarios, llevando a sobrecostos para el sistema de salud. Así mismo, los pacientes estarán más expuestos a este tipo de intervenciones, exponiéndose a riesgos y compromiso de su calidad de vida que en estos casos serían innecesarios. Por lo anterior, este estudio pretende describir la frecuencia del uso inapropiado del PSA, de acuerdo con las recomendaciones actuales, y los costos derivados que pueden generar los casos en los cuales no se encuentra indicado dicho estudio.

## 4. MARCO TEÓRICO

El antígeno específico de la próstata (PSA) es una serina proteasa miembro de la familia de la kaliceína glandular humana. Es una glicoproteína de 34 kDa de 237 aminoácidos con un alto porcentaje de homología en secuencia con la kaliceína 2 glandular humana (HK2). Se sintetiza casi exclusivamente en la próstata ductal y el epitelio acinar y se encuentra en el tejido prostático normal, hiperplásico y maligno. El PSA licua el coágulo seminal a través de la proteólisis de las proteínas formadoras de gel, liberando así los espermatozoides (14).

Puede alcanzar el flujo sanguíneo por difusión desde las células luminales a través de la capa de células basales, la membrana basal glandular y la matriz extracelular (MEC). Una vez que el PSA ingresa al flujo sanguíneo, la mayoría permanece unido a inhibidores de serina proteasa. Los 3 inhibidores más reconocidos son alfa-1-antiquimotripsina ( $\alpha$ 1-AT),  $\alpha$ -2-macroglobulina y  $\alpha$ -1-protein inhibidor. Sólo una pequeña porción permanece como fracción libre, siendo inactiva (14).

El PSA es altamente específico del tejido prostático, teniendo una especificidad y sensibilidad como marcador de diferenciación de linaje prostático hasta del 97.4%. Rara vez se ha reportado su producción en tejido extraprostático, estando descrita su producción en algunos tumores como adenocarcinoma periuretral, uretral, carcinoma basaloide o cloacogénico, adenoma pleomórfico, carcinoma de conducto salivatorio, carcinomas de mama (14).

Dadas las características anteriormente descritas del PSA se ha estudiado en diversas aplicaciones de la práctica urológica:

- **En la hiperplasia prostática benigna**

Su elevación se ha asociado a mayor riesgo de retención urinaria y progresión de los síntomas del tracto urinario inferior. Se ha establecido de acuerdo con el nivel basal, igualmente, el aumento del PSA esperado por año. De esta forma, la elevación esperada del PSA dependiendo de su línea de base y analizando por tertiles: 0.2-1.3 ng/ml; 1.34-3.2 ng/ml y 3.3 a 9.9 ng/ml, con un aumento de 0.7 ng/ml, 2.1 ng/ml y 3.3 ng/ml por año respectivamente (15).

- **PSA en pacientes en manejo con inhibidores de la 5-alfa reductasa**

La cinética del PSA cambia con el manejo con inhibidores, por lo cual, después de 6 meses de tratamiento se debe establecer una nueva línea de base. Por el contrario, cuando se confirma un aumento del PSA, incluso cuando se encuentra dentro de los rangos normales por encima de 0.3 ng/ml con respecto al nadir, se debe sospechar cáncer de próstata.

**- Como tamizaje de cáncer de próstata**

El PSA fue aprobado por la FDA en 1994 para tamizaje de cáncer de próstata después de un estudio realizado por Catalona et al., que mostró efectividad en uso conjunto con tacto rectal. La medición de los niveles totales de PSA en suero es actualmente el pilar de la detección de Cáncer de Próstata (CaP) y numerosos estudios han demostrado que los pacientes con CaP tienen, en general, niveles elevados de PSA en suero. El corte más utilizado para el PSA es 4ng / mL, que ha mostrado una sensibilidad del 67 al 80%. Cuando las concentraciones séricas de PSA son de 4 a 10 ng / ml, la incidencia de detección de cáncer en la biopsia de próstata en hombres con un examen rectal digital normal (DRE) es aproximadamente del 25%. Con niveles de PSA en suero superiores a 10 ng / ml, la incidencia de PCa en la biopsia aumenta hasta aproximadamente el 67%. Sin embargo, el riesgo de cáncer es proporcional al nivel de PSA en suero incluso a valores inferiores a 4 ng / ml. Como lo han demostrado los grandes ensayos de detección, los cánceres clínicamente significativos se producen en hombres con niveles de PSA en suero de 2.5 a 4.0ng / ml; por lo tanto, la NCCN ha propuesto reducir el corte de PSA a 2.5ng / ml para mejorar la detección temprana del cáncer en hombres más jóvenes. (15)

**- Evidencia sobre tamizaje por PSA.**

Desde su aparición como marcador para el tamizaje de cáncer de próstata, se ha mantenido gran controversia sobre su utilidad y su impacto real en la mortalidad por cáncer de próstata y la aparición de enfermedad metastásica, teniendo en cuenta los costos y el impacto en calidad de vida que pueden llevar el sobre diagnóstico de pacientes que podrían continuar asintomáticos.

De esta forma, los estudios principales que se han realizado sobre el tamizaje de PSA son PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) y ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) (tabla 1) (1).

Tabla 1. Comparación de estudios sobre tamizaje de PSA.

Características	PLCO	ERSPC
Tamaño de la muestra	N: 76693 (edad entre 55-74 años)	N= 162.388 (edad: 55-69 años grupo ppal. N=182160 (edad: 50-74 años)
Años de recolección de datos	10 centros de EEUU, 1993-2001	8 países europeos, 1993-2003
Intervalo	Anual	4 (2 años en Suecia)
Umbral de PSA	4 ng/ml	Varía según sitio/año, usualmente 3 ng/mL
Biopsia posterior a tamizaje anormal	44.8%	88.8%
Media de seguimiento	14.8 (mortalidad) 13 años (incidencia de cáncer vs 7) en revisión preliminar	13 años (vs 9 en revisión preliminar)

En estos estudios, se evalúa la mortalidad como principal desenlace. En el estudio PLCO, no se observa reducción en la mortalidad. En el estudio ERSPC se observa una reducción de la mortalidad del 21%. Sin embargo, se presenta una reducción absoluta del riesgo de mortalidad de 1.28/1000 hombres muertes en un seguimiento de 13 años (1).

Por otra parte, el tamizaje de cáncer de próstata lleva a varios daños que deterioran la calidad de vida de los pacientes diagnosticados: dentro de los daños del diagnóstico, se encuentra la biopsia de próstata, realizada en 44% (PLCO) a un 80% (ERSPC) de los pacientes con PSA anormal. Este procedimiento lleva a dolor moderado y severo en el 5-7% de los hombres, asociado al riesgo de infección. Otro daño es el sobre diagnóstico, lo cual significa que el 21-50% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata por tamizaje con PSA no desarrollarán enfermedad clínicamente significativa (1).

En cuanto a los daños del tratamiento, de los pacientes en quienes se confirma el diagnóstico de cáncer de próstata por medio de una biopsia de próstata y que son llevados a prostatectomía radical y radioterapia, un tercio cursará con disfunción eréctil o incontinencia, con deterioro significativo de su calidad de vida.

Sobre la edad, se observa un aumento en la incidencia de cáncer de próstata con el aumento de la edad como de cáncer de próstata clínicamente significativo, sin embargo, sólo el 41% de los pacientes diagnosticados son candidatos a tratamiento curativo comparados con el 88% en las edades entre el 65-74, por lo cual, se ha considerado dado lo anteriormente expuesto, que no se justifica realizar tamizaje en población mayor de 74 años con variación según consensos, dado que se vería un aumento en el sobre diagnóstico con una probabilidad menor de tratamiento (1-5).

- **Recomendaciones actuales en cuanto a tamizaje de cáncer de próstata.**

Debido a lo anterior, no hay un consenso actual sobre las recomendaciones para tamizaje de cáncer de próstata y se encuentran diferencias en cada lugar y asociación.

El Canadian Task Force on Preventive Health Care recomienda en contra del tamizaje con PSA para hombres de 55 a 69 años. Sin embargo, el US Preventive Services Task Force, que anteriormente recomendaba en contra, cambió recientemente su orientación para decir que "la decisión sobre si se debe realizar una prueba de detección del cáncer de próstata debe ser individual ", sin sugerir claramente a favor o en contra de la detección. Las guías del National Cancer Center Network (NCCN) recomiendan iniciar el examen de PSA a los 45 años (2).

Las guías de la Asociación Americana de Urología (AUA) recomiendan que, en pacientes entre 55 y 69 años, se debe tomar la decisión del tamizaje con PSA en conjunto con el paciente (3).

Por otra parte, la Asociación Europea de Urología (EAU) recomienda el tamizaje previamente discutido en conjunto con los pacientes, en hombres mayores de 50 años o de 45 años si presentan alto riesgo para cáncer de próstata (antecedente familiar de cáncer de próstata, raza negra). Adicionalmente, recomiendan suspender tamizaje en pacientes que tengan una expectativa de vida menor de 15 años (4).

En Colombia, las recomendaciones actuales sobre cáncer de próstata son las siguientes: "No se recomienda la detección temprana organizada poblacional en cáncer de próstata. Se recomienda la detección temprana de oportunidad como estrategia de detección temprana del cáncer de próstata en hombres mayores de 50 años, asintomáticos, que acudan a consulta médica por diferentes causas. Si se realiza tamización de oportunidad debe hacerse con PSA y tacto rectal en una frecuencia no inferior a 5 años y previa explicación de los potenciales riesgos y beneficios para el

paciente, promoviendo una toma de decisiones concertada. Se recomienda la combinación de tacto rectal y medición del antígeno prostático ajustado por edad, como estrategia de diagnóstico temprano del cáncer de próstata. La detección temprana de oportunidad puede ser realizada por todos los profesionales médicos, independientemente de su nivel de especialización, localización o nivel de atención. En los pacientes en quienes se registre un primer nivel de antígeno prostático alterado acorde con la edad, en presencia de tacto rectal normal, se recomienda la repetición de la prueba en el curso de los siguientes seis meses” (5).

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El término cribado describe el diagnóstico de casos preclínicos de una enfermedad en una etapa temprana para mejorar los resultados de esa afección. El cribado basado en PSA para el cáncer de próstata tiene que justificar varios requisitos importantes para ser aceptable y, por lo tanto, ser ampliamente adoptado por los proveedores de atención médica. Varios estudios recientes han demostrado que los programas de detección de cáncer de próstata basados en la población pueden producir beneficios claros en la supervivencia que utilizan PSA. Durante varios años, el tamizaje de cáncer de próstata ha sido controversial debido a los daños que se generan derivados del diagnóstico (biopsia de próstata) y tratamiento (incontinencia e impotencia sexual secundarios a prostatectomía radical y radioterapia), con un alto porcentaje de sobre diagnóstico (21-50%) y una baja reducción absoluta del riesgo en la mortalidad (1.28:1000 diagnósticos para evitar 1 muerte por cáncer de próstata) (1).

Las recomendaciones actuales a nivel mundial limitan su aplicación a la población entre los 50 y 75 años. En poblaciones mayores, a pesar de la mayor frecuencia de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo, únicamente el 41% son candidatos a manejo con intención curativa, por lo que se ha considerado no realizar tamizaje en esta población (2, 3, 4).

Las recomendaciones actuales en Colombia según las Guías del Ministerio de Salud para el tamizaje de Cáncer de Próstata son (5):

1. Pacientes asintomáticos mayores de 50 años
2. Tamizaje de oportunidad: en pacientes que accedan a los servicios de salud
3. El tamizaje se realizará con el tacto rectal y la toma de PSA
4. Se debe realizar con una frecuencia no inferior a 5 años.

5. En los pacientes en quienes se registre un primer nivel de antígeno prostático alterado acorde con la edad, en presencia de tacto rectal normal, se recomienda la repetición de la prueba en el curso de los siguientes seis meses.

Por la experiencia clínica, se conoce que actualmente se realiza un uso indiscriminado de PSA para tamizaje de Cáncer de Próstata, sin adherencia a las recomendaciones planteadas en las guías de práctica clínica, lo cual, lleva a sobrecostos para el sistema de salud que podrían ser evitados.

En la literatura se han publicado estudios relacionados con el uso inadecuado del PSA, encontrando porcentajes desde el 16% hasta 24% de solicitudes inapropiadas relacionadas con la edad, tanto en menores de 40 o mayores de 75 años (6, 7). Otros factores estudiados y relacionados fueron: solicitud por otros diagnósticos diferentes a Cáncer en el 77,2% (8), porcentaje de pacientes con solicitud de PSA repetido en el 15% aproximadamente (8) y estudios por fuera del rango (2.5 a 1.0 ng/ml) en 38%, entre otros (6-12).

En un estudio realizado en Boston, Estados Unidos, se describe como al tener en cuenta solamente dos criterios como la edad del paciente y la frecuencia para la toma del PSA, se podrían disminuir el 74% de las pruebas usadas inadecuadamente, reduciendo los costos anuales en \$34.696 dólares para una institución de salud. Es importante resaltar que únicamente se encontró este estudio que evalúa costos asociados al uso inadecuado (13).

Como consecuencia del uso inapropiado del PSA, se observa una tendencia al aumento de falsos positivos y sobre diagnóstico, que generará en muchos casos estudios y tratamientos innecesarios, llevando a sobrecostos para el sistema de salud. Así mismo, los pacientes estarán más expuestos a este tipo de intervenciones, exponiéndose a riesgos y compromiso de su calidad de vida que en estos casos serían innecesarios.

Por lo anterior, este estudio pretende describir la frecuencia del uso inapropiado del PSA, de acuerdo con las recomendaciones actuales, y los costos derivados que pueden generar los casos en los cuales no se encuentra indicado dicho estudio.

### **1.1. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia y costos directos del uso de antígenos prostáticos específicos solicitados en la Organización Keralty a nivel nacional, en los últimos 6 meses, que no estarían indicados según las recomendaciones de la guía de cáncer de próstata en Colombia?

## 6. JUSTIFICACIÓN

El antígeno específico de la próstata (PSA) de acuerdo con las guías internacionales, se indica como marcador para tamizaje en cáncer de próstata. En nuestra experiencia clínica, se ha observado un uso inapropiado dado por la solicitud de esta prueba para otras indicaciones en las cuales no tiene ningún valor diagnóstico o en circunstancias en las cuales carece de significado clínico, así como por fuera de los rangos de edad establecidos. Estos hallazgos subjetivos, se confirman en algunos estudios publicados en los que se reporta un porcentaje de uso inapropiado que va desde el 16.8% al 30.1% del total de pruebas solicitadas. De los artículos encontrados en la literatura, únicamente existe un estudio realizado en Estados Unidos donde se describen los costos generados por la toma de PSA inadecuados, pero no se tiene en cuenta otros costos derivados de este proceso. Por lo tanto, este estudio sería el primero en medir los costos directos de las pruebas solicitadas inapropiadamente incluyendo otros procedimientos derivados de esta práctica inapropiada como son biopsias, interconsultas, etc.

El uso indiscriminado posiblemente se presenta por falta de adherencia a las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica y en algunas circunstancias el resultado carece de significado clínico, favoreciendo el sobre diagnóstico, aumento de falsos positivos y un tratamiento excesivo, generando sobrecostos para los pagadores y el sistema de salud. Dada la importancia de un adecuado uso de los recursos en el sistema de salud, teniendo en cuenta que dichos recursos son limitados, es importante abordar este tema. Este trabajo permitirá medir objetivamente la problemática detectada y proponer nuevos estudios de investigación e innovación que permitan disminuir el uso indiscriminado de los recursos, generando un beneficio en los pacientes quienes se verán menos expuestos a sobrediagnóstico y tratamientos excesivos, con sus correspondientes consecuencias en su calidad de vida.

## 7. ESTADO DEL ARTE

El uso “apropiado” de los recursos, se considera como el desenlace de un proceso de toma de decisiones que maximiza las ganancias individuales con los recursos disponibles por la sociedad y es un aspecto central dentro de los sistemas de salud (9).

Las pruebas de laboratorio son un campo especialmente sensible para el estudio del uso apropiado de los recursos, teniendo en cuenta que hasta el 70% de las conductas en la clínica se basan en los resultados de pruebas de este tipo. Se han descrito seis componentes importantes en la selección adecuada de una prueba: selección de la prueba, selección del método para realizar el test, tiempo de realización dentro de la historia natural de la enfermedad, selección del paciente, costos asociados y desenlace adecuado (8).

En el caso del uso del antígeno prostático específico, se realizó una búsqueda en Pubmed, utilizando la estrategia de búsqueda: "Prostate-Specific Antigen"[Mesh] AND appropriateness [All Fields]. Se obtuvieron 37 artículos los cuales fueron evaluados en su título y resumen para definir si evaluaban el uso apropiado del PSA, adicionalmente, se revisaron las referencias y las citaciones de los estudios incluidos para identificar estudios adicionales. De los 37 artículos evaluados, finalmente se encuentran 5 artículos que corresponden con el tema de investigación, los cuales se describirán a continuación.

Gion y col. (6) realizaron un estudio en el cual evaluaron los indicadores de desempeño de seis marcadores tumorales en una población de Italia, utilizando la base de datos de registros médicos estatal. Dentro de los resultados, encontraron que en el 77.2% de los exámenes del PSA se realizó sin diagnóstico de cáncer, los cuales corresponderían a solicitud por indicación de tamizaje de CaP.

Gion y col. consideran que la solicitud del PSA no cumple los estándares teniendo en cuenta que el examen se realiza fuera de los rangos de edad recomendados por las guías de práctica clínica, en el caso del estudio en mayores de 70 años. Adicionalmente, la solicitud de PSA se realiza en relación con diagnóstico de cáncer a cualquier edad, lo cual indica un inadecuado uso del examen (6).

En otro estudio, se evaluó el uso apropiado teniendo en cuenta la edad y el valor del PSA. Los resultados del estudio mostraron que un 24% de estudios realizados en mayores de 75 años y un 38% de los estudios por fuera del rango de 2.5 a 10 ng/m (7)

Por otro lado, Kerfoot y col. realizaron un estudio en el cual buscaron los factores relacionados con el uso inapropiado el PSA en 7 hospitales de EEUU. Identificaron que el 16.1% de las solicitudes fueron inapropiadas, teniendo en cuenta que se realizaron en menores de 40 años o mayores de 75 años, o cuando la expectativa de vida fue menor de 10 años. Las variables relacionadas con la mala prescripción del estudio fueron el sexo masculino del prescriptor, especialidad en urología, baja frecuencia de

uso de la prueba y afiliación con un hospital especializado. Finalmente, a mayor edad del solicitante del PSA, aumentaba el riesgo de un uso inapropiado de esta prueba (10, 11).

Un estudio adicional de Kuo y col. realizado en Taipei, encontró una tasa de uso inadecuado de la prueba en 30.8%. Los factores relacionados incluyeron el uso infrecuente de la prueba y los médicos en los rangos de edad menor de 30 años y entre 31 y 40 años de edad (12). Poteat y col. realizaron un estudio en el cual construyeron unos criterios de uso apropiado a partir de la revisión de la evidencia y de un consenso de expertos, identificaron que, de 87 estudios realizados de forma inapropiada, solo 1 generó cambios en la conducta del paciente. En este mismo estudio se realiza un análisis de costos, observando cómo teniendo únicamente en cuenta dos criterios como la edad del paciente y la frecuencia para la toma del PSA, se podrían disminuir el 74% de las pruebas usadas inadecuadamente, reduciendo los costos anuales en \$34.696 dólares para una institución de salud. Este es el único artículo encontrado que realiza un análisis de costos con los datos encontrados (13)

## **8. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la frecuencia y costos directos del uso de antígenos prostáticos específicos solicitados en la Organización Keralty a nivel nacional, en los últimos 6 meses, que no estarían indicados según las recomendaciones de la guía de cáncer de próstata en Colombia.

### **8.1 Objetivos específicos**

1. Describir las características de la población de estudio.
2. Calcular la proporción de PSA solicitados en la organización a nivel nacional en los últimos 6 meses que no se encuentran indicados de acuerdo con las recomendaciones de la guía de cáncer de próstata en Colombia.
3. Describir la frecuencia de uso de servicios derivados de la realización de PSA no indicados.
4. Calcular los costos directos aproximados, desde el punto de vista del pagador, generados por el número de PSA solicitados que no se encuentran indicados y los servicios adicionales derivados.

## **9. METODOLOGÍA**

### **9.1 Tipo y diseño de estudio**

Estudio de corte transversal con evaluación económica parcial, tipo análisis de costo.

### **9.2 Ubicación espacio-temporal**

El estudio se desarrollará por investigadores de la Clínica Universitaria Colombia, teniendo en cuenta los exámenes de antígeno prostático específico que son solicitados en instituciones prestadores de servicios de salud y registrados en el laboratorio de la Organización Keralty. El estudio se desarrollará durante los meses de marzo hasta agosto de 2019.

### **9.3 Población blanco**

Pacientes de sexo masculino que se realizan prueba de PSA.

### **9.4 Población de estudio**

Pacientes de sexo masculino que se realizan PSA en instituciones de la Organización Keralty y que son procesadas por el Laboratorio Clínico Colsanitas.

### **9.5 Criterios de inclusión**

- Hombres con edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes que se realizan PSA entre enero 1 de 2017 y junio de 2017.

### **9.6 Criterios de exclusión**

Pacientes que no tengan información en su historia clínica de Avicena o Sophia de las variables en estudio.

### **9.7 Tamaño de la muestra**

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Proporción esperada de uso inapropiado: 16,1% tomando como referencia los resultados del estudio reportado por Kerfoot y col.
- Nivel de confianza: 95%
- Precisión:

- Porcentaje de pérdidas: 10%
- Tamaño de la muestra: 632

### 9.8 Selección de la muestra

El muestreo será probabilístico y la selección de la muestra se realizará por Muestreo estratificado por afijación proporcional, tomando como marco muestral el total de pacientes con resultado de PSA que reporte el Laboratorio Clínico Colsanitas.

### 9.10 Matriz de variables

Variable	Definición	Nivel y medición	Medición
Identificación	Número o referencia de identificación	Cualitativa nominal	Número de identificación
Edad	Edad en años	Cuantitativa - razón	Años cumplidos
Ciudad de origen	Ciudad de procedencia del paciente según historia clínica	Cualitativa nominal	Nombre de Ciudad
Antecedente familiar de Cáncer de Próstata	Familiar de 1ra generación (padre, hermanos) con antecedente de cáncer de próstata	Cualitativa nominal	0: No 1: Si
Especialidad que solicita PSA	Nombre de especialidad médica que solicita la valoración	Cualitativa Nominal	1: Medicina general 2: Cardiología 3: Ortopedia 4: Medicina interna 5: Urología 6: Otra

Servicio de origen	Servicio desde el cual se solicita el PSA	Cualitativa Nominal	1: Urgencias 2: Hospitalización 3: Consulta externa
Motivo de solicitud	Motivo por el cual solicitan PSA	Cualitativa Nominal	1. Tamizaje de CaP 2. Diagnóstico y estadificación CaP. 3. Seguimiento tto CaP. 4. IVU 5. Sospecha otros Ca
PSA previo	Se encuentran tomas previas de PSA	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Fecha de toma de PSA	Fecha de anterior toma de PSA	Cualitativa Nominal	dd/mm/aaaa
Valor PSA	Valor del PSA en ng/ml.	Cuantitativa continua	ng/ml
Manipulación de la vía urinaria previa a la toma del PSA, en las últimas 72 horas	Procedimientos en los cuales se realiza manipulación de la vía urinaria (cateterismo vesical, tacto rectal, procedimientos urológicos) en las últimas 72 horas	Cualitativa nominal	0: No 1: Si
Infección de vías urinarias	Diagnóstico en el momento de la toma del examen de infección de vías urinarias	Cualitativa nominal	0: No 1: Si

Indicado o no indicado	Si se encontraba indicado el PSA	Cualitativa nominal	0: No 1: Si
VARIABLES ASOCIADAS A COSTOS ADICIONALES	VARIABLES DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS ADICIONALES DERIVADOS DE UN RESULTADO POSITIVO DEL PSA	Cualitativa nominal	-Consulta por urología ambulatoria o intrahospitalaria. -PSA de control. -Biopsia. -RMN multiparamétrica de próstata. -Gammagrafía ósea. -TAC de abdomen y pelvis.
COSTOS	Pesos convertidos en dólares de acuerdo a la tasa representativa del mercado para el año 2018, de cada variable asociadas a costos adicionales	Cuantitativa razón	Dólares

### 9.11 Fuentes de información

La fuente inicial de información será la base de datos del Laboratorio Clínico Colsanitas con el listado de pacientes con resultados de PSA, posteriormente, se revisarán el sistema Ares (resultados de laboratorio clínico) y las historias clínicas del sistema SOPHIA y Avicena de los pacientes seleccionados para el estudio.

### 9.12 Estandarización de mediciones (si aplica)

Los datos serán recolectados por los investigadores quienes tiene o están en formación de la especialidad de Urología y, por lo tanto, se encuentran capacitados y conocen el protocolo de investigación. Se encuentran vinculados a la Clínica Universitaria Colombia y la Fundación universitaria Sanitas, por lo cual, manejan los programas que son fuente de información para el proyecto.

En relación a la prueba de PSA se aclara que es una prueba que se realiza de forma estandarizada cumpliendo con los parámetros de calidad establecidos por el Laboratorio Clínico y esto contribuirá a la calidad de los datos reportados por esta área y requeridos para el estudio.

### **9.13 Sistematización de la información**

Se construyó una base de datos parametrizada en el programa Microsoft Excel®, luego se procedió a la recolección de datos por los autores del trabajo en mención, con previa discusión y teniendo confirmada la claridad en la definición operacional de las variables y su escala de medición. Las variables se extraen de las historias clínicas y del laboratorio, estos datos fueron diligenciados en la base para su posterior análisis.

### **9.14 Control de calidad de la información**

Uno de los investigadores realizo verificación de los datos digitados, tomando el 10% del total de registros con el fin de contrastar la información con la fuente primaria (historia clínica o datos de laboratorio).

### **9.15 Conducción del estudio**

1. Se tomaron los datos de los pacientes que se realizaron PSA basados en los datos del laboratorio clínico Colsanitas de la Organización Keralty.
2. Se verifico la distribución de pacientes por ciudades, con el fin de realizar el muestreo estratificado por afijación proporcional y finalmente, tener la selección de pacientes que ingresan al estudio.
3. De los pacientes seleccionados se verificarán los criterios de selección.
4. Posteriormente se revisaron las historias clínicas y resultados de laboratorio de estos pacientes en los sistemas Sophia, Avicena y Ares, para extraer las características de los pacientes, la indicación de toma de PSA, el servicio que realizó la solicitud, los resultados del PSA y todas las variables del estudio. Se verificarán los datos de

procedimientos derivados del uso inadecuado de PSA por un tiempo de atención de 6 meses.

5. Una vez se contó con todos los datos anteriormente descritos, se realizó la clasificación de uso adecuado o no de las pruebas de PSA para cada paciente, según las recomendaciones de la guía de cáncer de próstata en Colombia y criterios establecidos para el estudio.
6. Los datos de costos derivados de las pruebas de PSA se consolidaron teniendo en cuenta una aproximación de los costos globales de facturación determinados por la unidad financiera de la clínica.
7. Se consolidó la información en la base de datos para su posterior análisis, como se describe en el siguiente ítem.
8. Se realizaron análisis de costos en los pacientes en los cuales no estuvo indicada la toma de PSA con respecto a procedimientos diagnósticos, terapéuticos y consultas adicionales por urología.

#### **9.15 Análisis de la información**

Se describieron las características de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias para variables cualitativas para realizar la descripción de la población, respondiendo a los objetivos específicos 1, 2, y 3.

En los pacientes en los cuales se clasificó la toma del PSA como inapropiada, se realizaron análisis de costos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos derivados de esta conducta, bajo la perspectiva del pagador cuantificando el valor de cada procedimiento según el costo global para el periodo analizado, se multiplicaron por las frecuencias de estos y se realizará la conversión del costo a dólares según la tasa representativa del mercado para el periodo del estudio. Este análisis pretendió realizar una aproximación a los costos relacionados.

#### **9.16 Control de sesgos**

Por tratarse de un estudio observacional descriptivo, los sesgos encontrados fueron los sesgos de selección y de medición.

El sesgo de selección se intentó disminuir por medio de la selección de los pacientes por muestreo probabilístico con selección estratificada.

En cuanto a los sesgos de medición, se realizó una verificación de los datos recolectados como se describe en el ítem calidad de datos. Se realizará una definición operativa de cada variable previamente a la recolección de los datos que será conocida por todos los investigadores encargados de recoger y analizar la información.

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los investigadores se comprometieron a cumplir con los principios éticos en investigación, de acuerdo con las normas nacionales e internacionales y parámetros éticos descritos a continuación:

1. Declaración de Helsinki, Brasil 2013. De acuerdo al diseño transversal de este estudio, no se tendrá contacto con los pacientes, por lo tanto, algunos criterios éticos no aplican para esta investigación como: valoración riesgo beneficio y firma de consentimiento informado. Sin embargo, los investigadores, profesionales médicos con educación, formación y experiencia en investigación, velarán por promover la salud y derechos de los pacientes, relacionados con la intimidad y confidencialidad de la información personal.
2. El protocolo de investigación será presentado ante el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas con el fin de solicitar la aprobación para el desarrollo de este.
3. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Nacional: según las normas técnicas, esta investigación se clasificaría como “Investigación sin riesgo”, por corresponder a un estudio transversal en donde no se realizó una intervención en individuos, no se modificaron las conductas de este. La información necesaria para el estudio se tomó de las bases de datos de laboratorio e historias clínicas.
4. Privacidad, seguridad y confidencialidad de la información: se conservó la custodia de la base de datos para evitar su pérdida o alteración a cargo del investigador principal. No se hizo uso de ningún tipo de dato que revelase la identidad o pusiera en riesgo la confidencialidad de los datos de los pacientes,

quienes fueron registrados en la base de datos mediante un código alfanumérico no relacionado con la identidad del paciente.

5. Divulgación de los resultados: los resultados de esta investigación se dieron a conocer durante el Congreso Internacional de Urología, en la ciudad de Barranquilla 2019 ante la comunidad de especialistas en el tema (Sociedad Colombiana de Urología). En la actualidad se encuentra en la gestión pertinente para ser publicarlo en una revista especializada. Se aclara que, en la divulgación de conocimiento científico, tanto en eventos científicos como en publicaciones, no se describieron datos de identificación de los pacientes involucrados.
6. Conflicto de interés: No hay conflicto de intereses por ninguno de los investigadores.

## **11. RESULTADOS:**

Se obtuvo una muestra aleatorizada de 631 PSA tomados en los laboratorios de una EPS en Colombia en los meses de Enero y Febrero del 2017. El valor promedio fue de 8,24 ng/ml, el 67% de estos valores fueron tomados y procesados en la ciudad de Bogotá. En la revisión de las historias clínicas se pudo establecer la edad promedio de los pacientes en 62 años, el motivo de solicitud más frecuente fue el tamizaje en un 82%. El área de atención más común donde fue solicitado el PSA fue en la consulta externa en el 95%, y los profesionales que más frecuentemente lo solicitaron fueron los médicos generales en el 66%. Los valores más detallados se encuentran en la Tabla 1.

El 25% de los PSA fueron no indicados, sobre este porcentaje se pudo evidenciar que el principal motivo por el cual no estaba indicado era la edad en un 90%, seguido por infección de vías urinarias activa en un 7% y manipulación de la vía urinaria en el 3%.

En el análisis bivariado se pudo establecer una asociación entre el uso inadecuado de PSA y la edad menor de 50 años ( $p < 0,001$ ), el área de atención en consulta externa ( $p < 0,013$ ) y la solicitud realizada por el servicio de medicina general ( $p < 0,001$ ).

Se realizó un costeo directo de los procedimientos y consultas derivadas de un PSA no indicado en esta muestra. Los valores de los procedimientos de interés fueron documentados por la EPS donde se realizó el estudio con su oficina de facturación. Debido al horizonte temporal no se aplicó una tasa de descuento para estos valores.

El costo de una interconsulta por urología generada en el ámbito intrahospitalario es de \$22607 COP, una consulta externa por especialista cuesta \$21102 COP, un PSA total \$36474 y un PSA libre \$45001. Se detallaron los costos derivados de estos PSA no indicados, analizando las historias clínicas. Se generaron 4 interconsultas, 42 consultas por urología, 345 PSA totales y 31 PSA libres.

Los costos calculados generados a partir de PSA no indicados son de \$14.955.273 COP en un mes. Al extrapolar estos resultados de la muestra de enero en el total de la población (15670 PSA tomados) podemos ver que el costo de los servicios secundarios es de \$371.393.230 COP. Este valor mensual, puede proyectarse a un valor anual calculado en \$4.456.718.756 COP, que con la tasa de cambio a dólar estadounidense actual se traduce en \$1.345.221 US.

Tabla 1. Características de los pacientes

Características Socio - Demográficas			Media Min - 631 (DE) Max
Edad años, promedio (DE)	62 (11.14)	34 - 94	
PSA, promedio (DE)	8.24 (2.1)	0 -1143	

<b>Ciudad de origen</b>			
	N 631	n	(%)
	Bogotá	421	67%
	Cali	61	10%
	Cartagena	14	2%
	Bucaramanga	32	5%
	Medellín	35	6%
	Barranquilla	26	4%
	Villavicencio	15	2%
	Armenia	10	2%
	Ibague	14	2%
	Santa Marta	4	1%
<b>Motivo de solicitud</b>			
	IVU	5	1%
	Sospecha clínica	14	2%
	Colico Renal	2	0,3%
	Tamizaje	517	82%
	Seguimiento CaP	64	10%
<b>Servicio de solicitud</b>			
	Consulta Externa	600	95%
	Hospitalización	1	0,2%
	Urgencias	3	0,5%
<b>Especialidad solicitante</b>			
	Medicina General	418	66%
	Medicia Interna	15	2%
	Cardiología	4	1%
	Urología	143	23%
	Otras	16	3%
<b>PSA indicado</b>			
	Sí	437	69%

Figura 1. Costos derivados de uso inadecuado de PSA

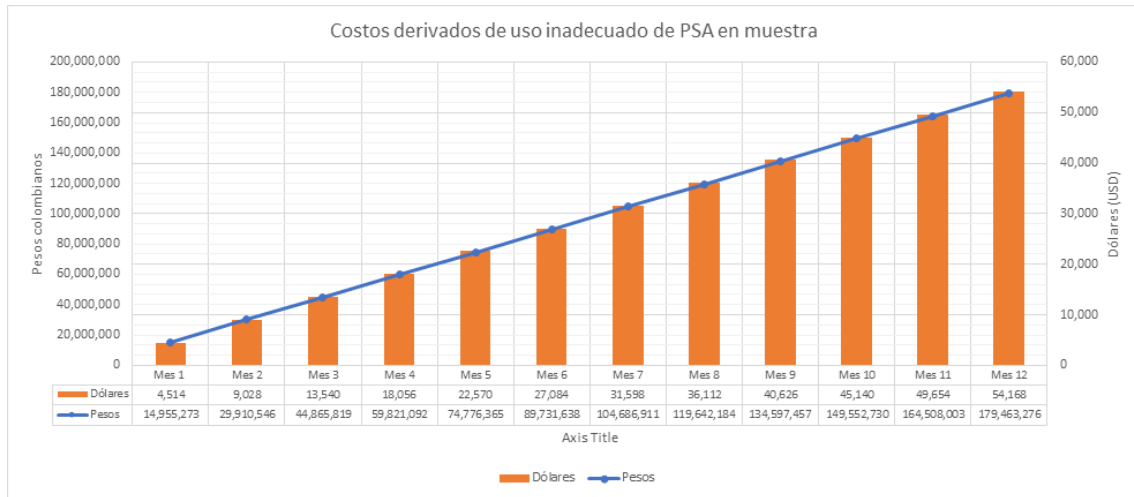
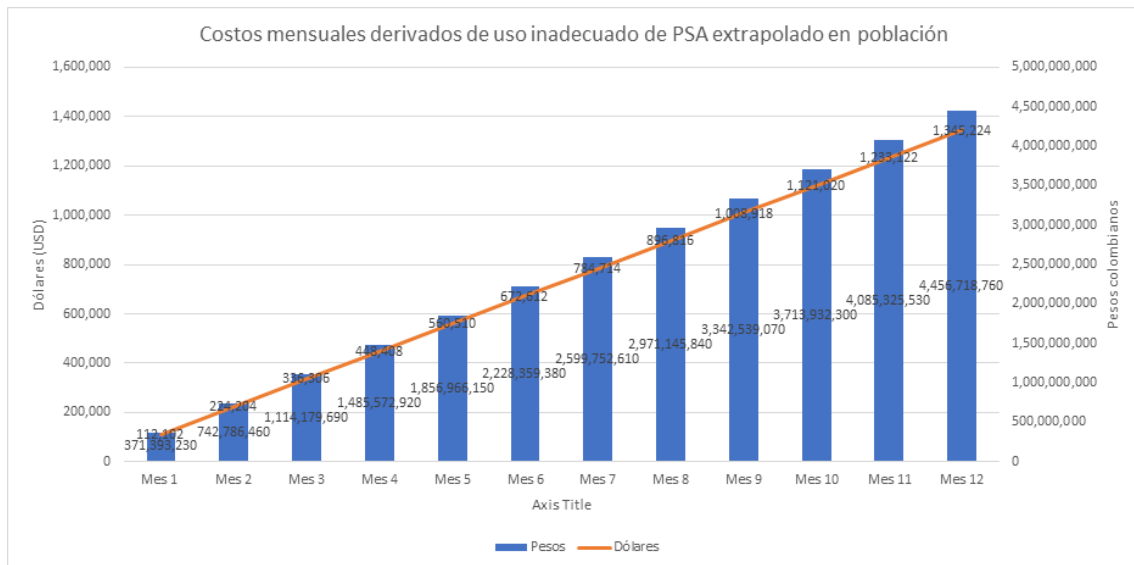


Figura 2. Costos mensuales derivados de uso inadecuado de PSA



## 12. DISCUSIÓN

El antígeno específico de la próstata (PSA) de acuerdo a las guías internacionales, se indica como marcador para tamizaje en cáncer de próstata. En nuestra experiencia clínica, se ha observado un uso inapropiado dado por la solicitud de esta prueba para otros escenarios clínicos en los cuales no tiene ningún valor diagnóstico o en situaciones

en las cuales carece de significado clínico, así como por fuera de los rangos de edad establecidos.

Dentro de lo revisado en la literatura, este es el primer estudio en el cual se estima la frecuencia de la no pertinencia de la solicitud del PSA y los costos derivados del uso inadecuado del mismo en Colombia.

En el presente estudio, se tuvieron en cuenta las indicaciones de las Guías Colombianas para tamizaje de Cáncer de Próstata entre las que encontramos: pacientes asintomáticos mayores de 50 años o mayores de 45 años con factores de riesgo; como el antecedente familiar de cáncer de Próstata que acceden a servicios de salud, como tamizaje de oportunidad. Igualmente, se utilizó como valor máximo de la solicitud del PSA la edad de 70 años, según las recomendaciones realizadas por la AUA.

En nuestro trabajo se encontró que en un 26,4% no tenía indicación la toma del PSA. Otros autores reportan frecuencias de no indicación entre el 16,1% como en el estudio de Kerfoot y cols, en el cual tenían como criterios de no indicación los pacientes con edad menor de 40 años, mayores de 75 años o cuando la expectativa de vida fue menor de 10 años. Así como el 30,8% en el estudio de Kuo y col en el cual los médicos más jóvenes; dado por la impericia solicitaban en mayor proporción PSA no indicados. Comparado con el valor encontrado en nuestro estudio se ubica dentro del rango de los datos reportados en la literatura.

Del total del PSA analizado en nuestro trabajo se encontró que en el 82% correspondían a tamizaje de cáncer de próstata, comparado con Gion y col (6), que reportan 77,2%. La causa más frecuente de no indicación fue estar fuera del rango de edad en el 84%.

Poteat y cols. realizan un análisis de costos, observando que teniendo como criterios la edad del paciente y la frecuencia para la toma del PSA, se podrían disminuir el 74% de las pruebas usadas inadecuadamente, reduciendo los costos anuales en \$34.696 dólares para una institución de salud teniendo en cuenta únicamente el costo del PSA inicialmente solicitado. Es importante resaltar que únicamente se encontró este estudio que evalúa costos asociados al uso inadecuado, sin embargo, sólo teniendo en cuenta

el costo generado por el PSA. Por lo tanto, nuestro estudio sería el primero en medir los costos directos de las pruebas solicitadas inapropiadamente incluyendo otros procedimientos derivados de una interpretación errónea de una PSA elevado como lo son biopsias, imagenes, laboratorios, interconsultas, etc. En nuestro estudio el costo generado por una solicitud inadecuada de PSA es de \$ 5,689,944 (US\$1717).

Dentro del análisis de costos realizado en nuestro estudio, todos los costos generados en nuestra población de afiliados, asciende a unos \$371.393.230 COP mensuales y anuales de \$4.456.718.756 COP, que con la tasa de cambio a dólar estadounidense actual se traduce en \$1.345.221 US.

Dentro de las limitaciones del estudio, al ser un estudio retrospectivo, en algunos casos no fue posible continuar el seguimiento de los pacientes posiblemente por desvinculación de la aseguradora, por lo cual se considera que los costos pueden estar subestimados en estos casos. Además, se considera que por el número de pacientes tomados y teniendo en cuenta la proporción de pacientes que solicitan PSA que principalmente se encuentran en el grupo de consulta externa, algunos subgrupos no están adecuadamente representados como lo son la solicitudes intrahospitalarias y en el área de urgencias, por lo cual se considera se deben realizar estudios enfocados en esta población con el fin de analizar los costos generados a nivel hospitalario por este tipo de solicitudes.

El uso indiscriminado posiblemente se presenta por falta de conocimiento y adherencia a las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica y en algunas circunstancias el resultado carece de significado clínico, favoreciendo el sobre diagnóstico, aumento de falsos positivos, aumento en la solicitud de paraclínicos y un tratamiento excesivo, generando sobrecostos para los pagadores y el sistema de salud.

Dada la importancia de un adecuado uso de los recursos en el sistema de salud y teniendo en cuenta que dichos recursos son limitados, es importante abordar este tema. Basados en los resultados obtenidos en nuestro trabajo, es necesario realizar nuevos estudios de investigación e innovación que permitan disminuir el uso indiscriminado de este recurso, al promover una mejor utilización del mismo y dar a conocer sobre los insumos que a diario solicitamos y su impacto sobre la salud de nuestros pacientes y el sistema de salud en general.

## 13. REFERENCIAS

1. Registries C. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. 2018;95817.
2. Tikkinen Kari A O, Dahm Philipp, Lytvyn Lyubov, Heen Anja F, Vernooij Robin W M, Siemieniuk Reed A C et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline BMJ 2018; 362 :k3581
3. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 2013;190:41926
4. European Association of Urology. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on prostate cancer. 2018.
5. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Ministerio de Salud y Protección Social. 2013-21.
6. Gion M, Cardinali G, Trevisiol C, Zappa M, Rainato G, Fabricio ASC. Indicators of inappropriate tumour marker use through the mining of electronic health records. J Eval Clin Pract [Internet]. 2017;23(4):895–902.
7. Jackson BR, Roberts WL. Brief report: Free prostate-specific antigen test utilization. Consistency with guidelines. J Gen Intern Med [Internet]. 2005;20(9):859–61.
8. Lippi G, Bovo C, Ciaccio M. Inappropriateness in laboratory medicine: An elephant in the room? Ann Transl Med. 2017;5(4).
9. Gion M, Trevisiol C, Fabricio ASC. Appropriateness of tumor marker request: a case of study. Ann Transl Med. 2017 Jul;5(13):274.
10. Kerfoot BP, Holmberg EF, Lawler E V, Krupat E, Conlin PR. Practitioner-level determinants of inappropriate prostate-specific antigen screening. Arch Intern Med. 2007;167(13):1367–72.
11. Hamdy FC. What are the practitioner-level determinants for inappropriate PSA testing? Commentary. Nat Clin Pract Urol. 2008;5(2):70–1
12. Kuo N-W, Lin H-C, Lee H-C. Physician Clinical Experience and Inappropriate Prostate Specific Antigen Screening: Evidence From an Asian Country. J Urol. 2008;180(5):1954–8.
13. Poteat HT, Chen P, Loughlin KR, Winkelman JW, Allada R, Ma'luf N, et al. Appropriateness of prostate-specific antigen testing. Am J Clin Pathol. 2000;113(3):421–8.
14. Immunohistology of the Prostate. Georges J. Netto, Jonathan I. Epstein. Diagnostic Immunohistochemistry, Chapter 16, 588-623.e6. 2010
15. Hernández C, et al. Papel del antígeno prostático específico ante las nuevas evidencias científicas. Actas Urol Esp. 2013.