

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales

Departamento de Economía Aplicada

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias Económicas y Empresariales

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE COSTES SANITARIOS Y NO SANITARIOS ASOCIADOS AL
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN PACIENTES CON NEOPLASIA
HEMATOLÓGICA DESDE UNA PERSPECTIVA ECONÓMICA**

MENCIÓN DE DOCTORADO INTERNACIONAL

Tesis doctoral presentada por:

Marta Ortega Ortega

Directores de tesis:

Dr. Juan de Dios Jiménez Aguilera

Dr. Roberto Montero Granados

Dr. Antonio Romero Aguilar

GRANADA, 2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Marta Ortega Ortega
ISBN: 978-84-9125-134-7
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40272>

UNIVERSITY OF GRANADA



School of Economics and Business

Applied Economics Department

Economics and Business PhD Programme

DISSERTATION

**HEALTHCARE COSTS AND NON-HEALTHCARE COSTS ASSOCIATED
WITH THE TREATMENT TO HAEMATOLOGIC CANCER PATIENTS: AN
ECONOMIC PERSPECTIVE**

Presented by:

Marta Ortega Ortega

Supervisors:

PhD. Juan de Dios Jiménez Aguilera

PhD.. Roberto Montero Granados

PhD.. Antonio Romero Aguilar

GRANADA, 2015

La doctoranda **Marta Ortega Ortega** y los directores de la tesis **Dr. Juan de Dios Jiménez Aguilera, Dr. Roberto Montero Granados y Dr. Antonio Romero Aguilar**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada, a 6 de abril de 2015

Director/es de la Tesis

Fdo.: Dr. Juan de Dios Jiménez Aguilera

Fdo.: Dr. Roberto Montero Granados

Fdo.: Dr. Antonio Romero Aguilar

Doctoranda

Fdo.: Marta Ortega Ortega

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la financiación que he recibido a través del programa “Incentivos para la Formación de Personal Docente e Investigador Predoctoral en las Universidades Públicas de Andalucía, en Áreas de Conocimiento Consideradas Deficitarias por Necesidades Docentes y de Investigación”, concedida por la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo de la Junta de Andalucía. Igualmente, he de agradecer el apoyo financiero obtenido por el Grupo de Investigación “Economía Pública y Globalización” (SEJ 394) y el Departamento de Economía Aplicada de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales de la Universidad de Granada.

A mis padres, Asunción y Miguel Ángel.

A mi hermano, Miguel Ángel.

*"Para que el sueño, la riqueza y la salud se disfruten de verdad, es necesario
interrumpirlos."*

Jean Paul Richter (1763-1825)

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de mi vida he aprendido dos cosas: el valor del esfuerzo constante y a ver el lado positivo de las cosas. Ambas se plasman en el desarrollo de esta tesis. Porque todo puede ocurrir por alguna razón si se observa con los ojos de la esperanza. La razón de esta tesis doctoral se remonta al día 10 de junio del año 2008, momento en el que me diagnosticaron leucemia aguda mieloblástica. Como suelen decir, una enfermedad de tales características cambia la vida para siempre. Y efectivamente, en mi caso, mi enfermedad me ha conducido a amar la investigación y la docencia.

Por ello, en primer lugar me gustaría dar las gracias y mostrar mi admiración al maravilloso equipo de profesionales sanitarios del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (actual Complejo Hospitalario Universitario de Granada), cuya profesionalidad y calidad humana han hecho posible que hoy estemos todos aquí. En primer lugar, gracias a mi doctora, la Dra. Pilar López, por su enorme cariño, positivismo y comprensión a lo largo de todos estos años. Al Dr. Manuel Jurado por sus ánimos frente a la enfermedad y la tesis doctoral. A Lucía, Jose, Elisa, Zora y Adora, por su derroche de juventud, alegría y empatía durante los días, semanas y meses de ingreso hospitalario. Fuisteis un gran apoyo para mí. A mi psico-oncóloga preferida, Sole. Gracias por tus consejos y apoyo desinteresado durante la tesis. Y muy en especial al Dr. Antonio Romero, director de esta tesis doctoral y puente entre mi enfermedad y el mundo académico. Gracias por haber creído y confiado en mí, por haberme brindado la oportunidad de aportar mi granito de arena al área de la hematología, por enseñarme todo lo que sé sobre ella y por acompañarme a lo largo de estos años tanto en el ámbito sanitario como en el profesional. Sin tu ayuda nada de esto hubiera sido posible. A todos vosotros, gracias. Gracias por haberme abierto las puertas de vuestro hospital y haberme acogido como uno más durante tantas tardes de recogida de datos. Pero fundamentalmente, gracias por salvarme la vida.

En segundo lugar, me gustaría agradecer el apoyo incondicional de mis otros dos directores, Dr. Juan de Dios Jiménez y Dr. Roberto Montero. A Juan de Dios por ser mi “padre” en el mundo académico, por haberme dado la oportunidad de investigar en este maravilloso

campo como es la Economía de la Salud y por confiar en mí desde un primer momento empujándome y guiándome en este camino. A Roberto Montero, por transmitirme sus conocimientos estadísticos, por sus impulsos anímicos durante el desarrollo de la tesis, por las risas compartidas y por su infinita paciencia para conmigo. A vosotros, gracias, porque vuestros consejos me han hecho crecer como persona y como profesional.

También quisiera mostrar mi agradecimiento al Departamento de Economía Aplicada de la Universidad de Granada, por haberme dado la oportunidad de forjarme como investigadora y docente. Gracias a mis compañeros por su acogimiento y apoyo; y en especial a los del despacho D-07 con los que he compartido momentos inolvidables que quedarán por siempre en mi recuerdo.

Especial mención quisiera realizar a mi compañero David Epstein, cuyo respaldo desde la sombra, ha sido fundamental para mí. Gracias David por tus consejos, por fomentar en mí el espíritu investigador, por transmitirme tus conocimientos, por abrirme las puertas a nuevas experiencias en Europa. En definitiva, por estar ahí siempre que lo he necesitado.

Also, I would like to thank Professor Lars-Åke Levin for his supervision during my researching stay at Center for Medical Technology Assessment (CMT) in the University of Linköping (Sweden), and all the wonderful team at CMT from whom I had the opportunity to learn things that are not written in the books. I cannot describe in so few lines how grateful I am for your warm welcome, support, teaching and generosity.

Al Dr. Ildefonso Espigado, quien me abrió las puertas del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y confió en mí incondicionalmente. Gracias por creer en este proyecto, por tu caluroso acogimiento durante mi estancia de investigación, por facilitar la recogida de datos, en definitiva, por brindarme tu amistad.

Mi más sincero agradecimiento a los trabajadores del Servicio de Hematología y Hemoterapia, Servicio de Farmacia, Servicio Informático, Banco de Sangre y Área de Gestión Económica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Hospital Universitario Virgen del

Rocío, por su colaboración en la transferencia de datos e información para el desarrollo de esta tesis.

Asimismo, quisiera resaltar mi agradecimiento al profesor Juan Oliva, referente para mí en mi carrera académica y del que he tenido el privilegio de aprender trabajando. Gracias por tu apoyo y energía en todo momento. Asimismo, gracias al profesor Valentín Molina, por su cariño, amistad y por caminar paralelamente junto a mí.

Son muchas las personas a las que les estoy infinitamente agradecida y que han aportado su granito de arena a esta tesis, pues sin duda, he tenido la gran suerte de encontrarme en el camino con gente de un enorme corazón y que no podría detallar en estas limitadas líneas. Sin embargo, quisiera hacer mención, a mis amigas, gracias por vuestros múltiples gestos de cariño durante la realización de esta tesis, sois demasiadas para nombraros, pero sabéis que nada sería lo mismo sin vosotras. Muy en especial a Nuria, por haber estado a mi lado en los buenos y sobre todo en los malos momentos de mi vida.

A Raúl, porque ha llegado a mi vida el último y se ha posicionado el primero. Porque ha sido mi piedra angular durante la última etapa de tesis, compartiendo innumerables horas de trabajo y escasas de diversión. Raúl, gracias por tu generosidad, tu bondad y tu comprensión. Gracias por quedarte a mi lado.

Finalmente, quiero dedicar esta tesis a mi familia, a mis abuelos, tías y primos. Gracias por vuestra paciencia a lo largo de la tesis, por tanto tiempo que no os he podido dedicar, por estar siempre a mi lado y por animarme a seguir adelante hasta conseguir mis sueños. Pero en especial a mis padres, Asunción y Miguel Ángel, cuyos consejos a lo largo de mi vida, su apoyo, su amor y educación me han formado como persona; y a mi hermano Miguel Ángel, del que he aprendido que la lealtad se escribe con letras mayúsculas. Gracias por tantos momentos de carcajadas desmedidas.

Asimismo, no quisiera desaprovechar esta oportunidad para mostrar mi admiración por mi madre, mi principal cuidadora informal, por su coraje, entereza y por su capacidad de lucha durante mi enfermedad. Mamá, gracias por enseñarme a sonreír ante los problemas.

Y por último, y no menos importante, mi agradecimiento a todos los pacientes que voluntariamente han participado en esta tesis, por sus muestras de apoyo para la realización de la misma y su interés activo por mejorar el futuro de los próximos.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	9
I.1. INTRODUCCIÓN	11
I.2. NEOPLASIA HEMATOLÓGICA Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	11
I.3. COSTES SANITARIOS Y NO SANITARIOS.....	19
I.4. ESTRUCTURA DE LA TESIS Y OBJETIVOS	24
CAPÍTULO 1. ANÁLISIS DE LOS COSTES DIRECTOS SANITARIOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA.....	31
1.1. INTRODUCCIÓN	33
1.2. METODOLOGÍA.....	40
1.2.1. Recogida y procesamiento de datos	40
1.2.2. Evaluación de los costes.....	45
1.2.3. Análisis estadístico	52
1.3. RESULTADOS.....	55
1.4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	71
CHAPTER 2. THE COST OF LOST PRODUCTIVITY CAUSED BY PREMATURE MORTALITY IN BLOOD CANCER PATIENTES UNDERGOING STEM CELL TRANSPLANTATION	81
2.1. INTRODUCTION	83
2.2. METHODOLOGY.....	85
2.2.1. Data	85
2.2.2. Study design and statistical analysis	86
2.3. RESULTS.....	88
2.4. CONCLUSIONS AND DISCUSSION	94
CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DEL CUIDADO INFORMAL PRESTADO A PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA: RECEPCIÓN DE CUIDADO INFORMAL Y VALORACIÓN ECONÓMICA.....	103
3.1. INTRODUCCIÓN	105
3.2. DISEÑO, ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DEL CUESTIONARIO	106

CAPÍTULO 3. PARTE I. EL CUIDADO INFORMAL EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA: ¿QUÉ FACTORES ESTÁN ASOCIADOS A LA RECEPCIÓN DE CUIDADO INFORMAL A LO LARGO DE LAS DIFERENTES ETAPAS DE TRATAMIENTO?	113
3.I.1. INTRODUCCIÓN	115
3.I.2. METODOLOGÍA.....	117
3.I.2.1. Datos y diseño del estudio	117
3.I.2.2. Análisis estadístico	118
3.I.3. RESULTADOS	121
3.I.4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	129
CHAPTER 3. PART II. ECONOMIC VALUATION AND DETERMINING FACTORS OF INFORMAL CARE TO HAEMATOLOGIC CANCER PATIENTS: DIFFERENCES BETWEEN THE PHASES OF THE TREATMENT.....	135
3.II.1. INTRODUCTION	137
3.II.2. METHODOLOGY	139
3.II.2.1. Data and study design	139
3.II.2.2. Economic valuation	140
3.II.2.3. Statistical analysis.....	143
3.II.3. RESULTS.....	146
3.II.4. CONCLUSIONS AND DISCUSSION	156
CONCLUSIONES	163
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	179
CONCLUSIONS	187
FUTURE RESEARCH LINES.....	201
BIBLIOGRAFÍA.....	209
ANEXO I	235
ANEXO II	245
ANEXO III	251

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I.1. Resumen sobre la fuente, recolección de datos y muestra de pacientes de cada capítulo.....	27
Tabla 1.1. Fuente de obtención de los costes sanitarios en base al procedimiento hospitalario	46
Tabla 1.2. Coste unitario (€) de URVs por centro hospitalario y especialidad. Año 2010	48
Tabla 1.3. Coste (€) de los procedimientos hospitalarios obtenidos del Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Año 2010	49
Tabla 1.4. Coste medio (€) de los procedimientos hospitalarios obtenidos de la Contabilidad Analítica de cada centro hospitalario. Año 2010	51
Tabla 1.5. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.....	56
Tabla 1.6. Número medio de recursos hospitalarios consumidos por paciente. Análisis por etapas.....	58
Tabla 1.7. Coste medio (€) por paciente de cada procedimiento hospitalario. Análisis por etapas	59
Tabla 1.8. Comparación del coste medio (€) del TPH según las características sociodemográficas y clínicas del paciente. Análisis por etapas.	65
Tabla 1.9. Comparación del coste medio (€) de los procedimientos hospitalarios del TPH según el donante. Análisis por etapas.....	68
Tabla 1.10. Factores que influyen en el coste directo sanitario (€) del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Análisis por etapas	72
Table 2.1. Characteristics of patients.	89
Table 2.2. Number of deaths by age group, diagnosis and gender in 2006-2011	90
Table 2.3. Distribution by age and gender of the YPLL and YPPLL due to premature mortality in blood cancer patients undergoing a HSCT in 2006-2011	91
Table 2.4. Labour productivity losses (€) due to premature deaths in blood cancer patients undergoing a HSCT for the year 2009. Human Capital method	91

Table 2.5. Labour productivity losses (€) due to premature deaths by age group and gender in blood cancer patients undergoing a HSCT for the year 2009. HC method. Base case (0.9%,4.3%).....	92
Table 2.6. Sensitivity analysis of labour productivity losses (€) in blood cancer patients undergoing a HSCT for the year 2009	93
Tabla 3.I.1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Variables estáticas.	122
Tabla 3.I.2. Evolución de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por etapas. Variables dinámicas.....	123
Tabla 3.I.3. Grado de parentesco del cuidador informal con el paciente oncohematológico....	124
Tabla 3.I.4. Modelos de regresión logística por etapas de los factores asociados a la recepción de cuidado informal en pacientes oncohematológicos.....	126
Tabla 3.I.5. Test Q de Cochran. Relación existente entre las diferentes etapas en la recepción de cuidado informal.....	127
Table 3.II.1. Characteristics of patients and their informal caregivers. Static variables	147
Table 3.II.2. Characteristics of patients and their informal caregivers. Dynamic variables	149
Table 3.II.3. Daily hours of informal care distribution by self-reported health status (Percentage of patients)	150
Table 3.II.4. Economic value (€) of informal care per haematologic cancer patient and phase of the treatment	151
Table 3.II.5. Determinants associated with the number of hours of informal care during phase 1 and 2	154
Table 3.II.6. Determinants associated with the number of hours of informal care during phase 3	155
Tabla C.1. Coste medio (€) por persona asociado al tratamiento de la neoplasia hematológica	173
Table C.1. Average total cost (€) per person associated with haematologic cancer treatment .	196

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I.1. Procedimiento general del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.....	15
Figura 1.1. Métodos para el cálculo del coste por proceso.....	35
Figura 1.2. Ejemplo de seguimiento de paciente.....	43
Figure 2.1. Labour productivity losses (€) due to premature mortality by diagnosis in blood cancer patients undergoing a HSCT, for the year 2009. Base case (0.9%, 4.3%).....	93

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1. Distribución del coste total medio anual (€) por procedimiento.....	61
Gráfico 1.2. Coste medio (€) por etapas del TPH según el tipo de donante	63
Gráfico C.1. Carga económica social por paciente asociada al primer año tras el TPH (Euros)	174
Graph C.1. Social economic burden per patient associated with the first year after HSCT (Euros).....	197

ABREVIATURAS

BOJA	Boletín Oficial de la Junta de Andalucía
CEI-Granada	Comité de Investigación de Centro Granada
COAN-HyD	Contabilidad Analítica de Hospitales y Distritos
DE	Donante Emparentado
DNE	Donante No Emparentado
EICH	Enfermedad de Injerto Contra Huésped
GETH	Grupo Europeo de Trasplantes de Médula
GRD	Grupos Relacionados por el Diagnóstico
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HUVN	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
HUVR	Hospital Universitario Virgen del Rocío
INE	Instituto Nacional de Estadística
INFORCOAN-HyD	Información de la Contabilidad Analítica de Hospitales y Distritos
IPC	Índice de Precios al Consumo
IR	Intensidad Reducida
LAM	Leucemia Aguda Mieloblástica
LAPAD	Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PVL	Precio de Venta de Laboratorio
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SNS	Sistema Nacional de Salud
SSPA	Servicios del Sistema Sanitario Público Andaluz
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
URVs	Unidades Relativas de Valor

ABBREVIATIONS

COI	Cost of Illness
FC	Friction Cost
GVHD	Graft-Versus-Host Disease
HC	Human Capital
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
IARC	International Agency for Research of Cancer
LAPAD	Law of Promotion of Personal Autonomy and Care for People in a situation of Dependency
OR	Odds Ratio
UE-27	European Union-27
WHO	World Health Organization
YPLL	Years of Potential Life Lost
YPPLL	Years of Potential Productive Life Lost

RESUMEN

Uno de los principales objetivos de las modernas economías del bienestar es garantizar a sus ciudadanos el derecho a la salud y a la cobertura sanitaria en condiciones de igualdad y equidad. El proceso de toma de decisiones se convierte en un factor clave en el ámbito sanitario público siendo ineludible para poder garantizar la sostenibilidad y eficiencia del Sistema Nacional de Salud. La escasez de recursos para cubrir necesidades ilimitadas en salud y bienestar, pone en jaque al decisor político el cuál debe de decidir qué producir, cómo producir y para quién producir.

En este sentido, los estudios de *costes de la enfermedad* cobran gran importancia, ya que aportan información al decisor sobre la relevancia, magnitud económica y social de un problema de salud en la población objetivo. Más allá del coste directo sanitario del tratamiento de una enfermedad, con el que la mayoría de la sociedad puede estar familiarizado, existen otros costes no sanitarios y relacionados con la pérdida de productividad laboral, rara vez cuantificados, y que por el contrario, suponen un impacto económico y social relevante en la sociedad en su conjunto. Los costes, no obstante, se caracterizan por su heterogeneidad interpaís, tipo de enfermedad y características de la población y sociedad objeto de estudio.

En concreto, las neoplasias hematológicas se configuran como uno de los cánceres que mayor incremento de la tasa de incidencia ha desarrollado desde mediados de los años 80 hasta la actualidad en Europa. Asimismo, las predicciones estiman un crecimiento continuado a lo largo de los próximos años tanto en la región europea como en España. De este modo, algunos autores ya marcaron la trascendencia de profundizar en los costes asociados al tratamiento de las neoplasias hematológicas desde una perspectiva social.

Se concibe por tanto, bajo el marco español, una evaluación más allá del coste sanitario directo asociado al tratamiento oncológico de las neoplasias hematológicas. En esta tesis, se aporta información económica y social que hasta el momento no había sido estudiada y que

permitirá completar la información epidemiológica y clínica existente hasta el momento desde una perspectiva diferente.

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral consiste en evaluar la magnitud y carga socioeconómica que generan las neoplasias hematológicas en la sociedad. En ella se realiza un análisis de los distintos costes inherentes al conjunto de neoplasias hematológicas en base a un estudio de campo exhaustivo con microdatos. En el Capítulo 1 se estima el coste directo sanitario asociado al trasplante de células madre, en concreto, en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica, utilizando el método directo de costes por proceso. En el Capítulo 2 se evalúan las pérdidas de productividad laboral por muerte prematura de pacientes oncohematológicos, siguiendo el método del Capital Humano y el método de los Costes de Fricción. Finalmente en el Capítulo 3, se analizan los cuidados informales recibidos por pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica a lo largo de las diferentes etapas de su tratamiento. Se estima el valor monetario asociado a dichos cuidados, así como los principales determinantes sociodemográficos y clínicos asociados al tiempo de dedicación. Para ello se han estimado modelos de regresión logística binaria y de regresión logística ordenada.

Los resultados obtenidos proporcionan información relevante en el área de las neoplasias hematológicas no reveladas en la literatura nacional y escasamente en la internacional, hasta el momento. Se pone de manifiesto la importancia no sólo de los costes directos sanitarios asociados al tratamiento sino la notabilidad de otros costes como los asociados a los cuidados informales y las pérdidas de productividad laboral, precisos para valorar adecuadamente el impacto socioeconómico de una enfermedad en la sociedad. Los resultados hallados resultan de gran utilidad para la toma de decisiones en el ámbito de la gestión de los recursos sanitarios y sociosanitarios.

En el futuro se esperan avances clínicos en la aplicación de los trasplantes de células madre que reduzcan los costes directos sanitarios (por ejemplo: trasplantes autólogos en régimen domiciliario o trasplantes haploidénticos), así como avances farmacológicos que

permitan controlar y reducir los fallecimientos prematuros como consecuencia de las complicaciones postrasplante. Asimismo, dados los resultados obtenidos respecto a la elevada intensidad y duración de los cuidados informales prestados a pacientes con neoplasia hematológica a lo largo de dicha enfermedad, se aboga por el fomento del apoyo de las administraciones públicas para reducir la carga familiar durante las primeras etapas de la enfermedad evitando así el posible agotamiento físico y emocional del cuidador tanto a corto, como medio y largo plazo. Esto permitiría a su vez, reducir las pérdidas laborales del cuidador en términos de días y horas de trabajo consecuencia de la prestación de cuidados.

ABSTRACT

One of the main goals of modern economies of welfare is to guarantee its citizens the right to health and health coverage under conditions of equality and equity. The process of decision making is necessary to ensure the sustainability and efficiency of the National Health System. Given the scarcity of resources to meet unlimited health needs, the policymaker must to decide what to produce, how to produce and for whom to produce.

In this regard, *costs of illness* studies are very important as they provide information to the decision maker about the economic and social magnitude of any health problem in the target population. Beyond the direct healthcare cost regarding to the treatment of a disease, there are non-healthcare costs and lost of labour productivity, rarely quantified, that involve a significant economic and social impact on the society as a whole. However, costs are heterogeneous between countries, type of diseases and characteristics of the population and society under study.

Specifically, haematologic malignancies are configured as one of the cancers that greater increase in the incidence rate has developed since the mid-80s in Europe. Furthermore, predictions estimate a continued growth over the coming years both in the European region and in Spain. Some authors marked the importance of deepening in the costs associated with the treatment of haematologic malignancies from a social perspective.

It is conceivable therefore under the Spanish context, an assessment beyond the direct healthcare costs associated with treatment of haematologic malignancies. In this thesis, economic and social information complete the existing epidemiological and clinical information from a different perspective.

The main objective of this thesis is to evaluate the magnitude and socioeconomic burden resulting from haematological malignancies in society. It includes an assessment of the different costs inherent to haematological malignancies based on an in-depth study. In the

Chapter 1, it is estimated the direct healthcare costs associated with stem cell transplantation, specifically in patients diagnosed with acute myeloid leukaemia, using the direct method. In Chapter 2, it is evaluated the labour productivity lost of premature death of patients, following the Human Capital and Friction Costs methods. Finally in Chapter 3, informal care received by patients diagnosed with haematologic malignancy throughout the different phases of treatment is analyzed. It is estimated the monetary value associated with such care, as well as the sociodemographic and clinical determinants associated with the time of informal care. It has been estimated using binary logistic regression models and ordered logistic regression models.

The results provide relevant information in the area of haematological malignancies undisclosed in national and international literature sparsely so far. It shows the value not only of direct healthcare costs associated with treatment but the importance of other costs such as those associated with informal care and lost of labour productivity, accurate to adequately assess the socioeconomic impact of disease on society. The obtained results are useful for decision making in the field of management of health and social resources.

It is expected future clinical advances in the application of stem cell transplantations to reduce direct healthcare costs (eg. inpatients autologous transplantations or haploidentical transplantations) and pharmacological advances to control and reduce premature deaths due to complications after the transplantation. Furthermore, given the results obtained with respect to the high intensity and duration of informal care provided to patients with haematologic malignancy along the treatment, it is advocates the support from the public administrations to reduce informal care burden during early disease's treatment, thereby preventing possible physical and emotional caregiver burden in the short, medium and long-term. This also would reduce caregiver work losses as result of caregiving.

INTRODUCCIÓN

I.1. INTRODUCCIÓN

El área de investigación de la Economía de la Salud se caracteriza por su absoluta multidisciplinariedad en la que se combinan conocimientos económicos y sanitarios. Es por ello que este complejo campo de actuación precisa para los economistas de unos conocimientos básicos referentes al ámbito sanitario que se quiera analizar.

La tesis que se presenta evalúa los costes sanitarios y no sanitarios relacionados con el tratamiento médico en pacientes diagnosticados de una neoplasia hematológica. En concreto, pacientes que por protocolo médico han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o comúnmente conocido como trasplante de médula ósea o trasplante de células madre. A lo largo de la tesis se utilizará de manera indistinta los términos “trasplante de progenitores hematopoyéticos” y “trasplante de células madre” para hacer referencia al mismo concepto.

Previo a la lectura del contenido de la tesis, y para una mejor comprensión de la misma en su conjunto, se presenta una breve introducción sobre las neoplasias hematológicas y los diferentes tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos existentes en la actualidad.

I.2. NEOPLASIA HEMATOLÓGICA Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las neoplasias hematológicas conforman un grupo heterogéneo de enfermedades malignas o tumorales que afectan a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos, es decir al sistema inmune, encargado de proteger al organismo ante cualquier enfermedad, identificando y actuando en contra de las células patógenas y cancerosas. Enfermedades como la leucemia, el linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) o el mieloma múltiple forman parte de este grupo de neoplasias hematológicas, siendo de los veintisiete tipos de cáncer más frecuentes de 184

países, según señala la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer¹ (Sociedad Española de Oncología Médica, 2014; Ferlay et al., 2015).

La médula ósea es un tejido compuesto por una mezcla de células que se encuentran en el interior de los huesos, formando lo que se denomina “tejido hematopoyético”, y donde se encuentran las células madre hematopoyéticas inmaduras (progenitores hematopoyéticos) que darán lugar a glóbulos rojos o hematíes, glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas (células maduras). La mayor parte de las células madre hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea, pero también están presentes en el torrente sanguíneo (células madre de sangre periférica) y en el cordón umbilical (Carreras et al., 2010).

Una alteración genética en la médula ósea, y por tanto, en las células madre del organismo, puede desembocar en una neoplasia hematológica al no generarse células maduras que cumplan su función (Carreras et al., 2010). Su tratamiento requiere por tanto de altas dosis de quimioterapia, radioterapia y/o inmunoterapia, y en los casos más graves, por protocolo médico, de un trasplante de células madre para recuperar la funcionalidad de la médula ósea.

El TPH es la terapia de referencia para muchos pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo. Es un proceso mediante el cual, la médula ósea que no funciona correctamente, que es deficiente o que posee células malignas, es eliminada usando altas dosis de quimioterapia, seguida de la infusión de nuevas células madre hematopoyéticas por vía intravenosa, para restablecer la función hematológica e inmunológica de los pacientes (Carreras et al., 2010).

En 1951 se reportaron los primeros resultados de trasplante de médula ósea con éxito en animales. Sin embargo, no fue hasta 1968 cuando pacientes con leucemia aguda y anemia aplásica fueron sometidos a un TPH entre hermanos HLA idénticos (Antígeno Leucocitario Humano: proteína específica que se encuentra en la superficie de los glóbulos blancos, que

¹ <http://globocan.iarc.fr>

ayudan al sistema inmunitario del cuerpo a diferenciar entre sus propias células y sustancias extrañas y dañinas) (Gatti et al., 1968). En la actualidad, los TPH constituyen una terapia establecida para gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que afectan a la médula ósea (leucemias, linfomas, mielomas múltiples, síndromes mielodisplásicos, inmunodeficiencias primarias, enfermedades por depósito, anemias y algunos tumores sólidos, entre otros).

Los tradicionales trasplantes de médula ósea procedentes de un hermano HLA idéntico han sido complementados con la posibilidad de obtención de células madre hematopoyéticas procedentes de otros orígenes, como de la sangre periférica o de la sangre de cordón umbilical, así como por la posibilidad del empleo de otro tipo de donantes, como son otros donantes familiares o donantes no emparentados. Es por ello que podemos diferenciar varios *tipos de TPH* (Rifón, 2006; Carreras et al., 2010):

a) Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos según la fuente de procedencia de las células madre:

- *TPH de sangre periférica:* los progenitores hematopoyéticos o células madre se extraen del torrente sanguíneo. Su extracción se realiza mediante un proceso denominado aféresis o leucocitaféresis. Cuatro o cinco días antes de la aféresis, se administra al paciente (si es trasplante autólogo) o donante, una serie de inyecciones (factores de crecimiento) que aumentan el número de células madre que entran en el torrente sanguíneo. Durante la aféresis, a través de una máquina, se extrae la sangre por vía venosa, recolectando las células madre y regresando al torrente sanguíneo el resto de células (Ruiz, 2009). Todo este proceso se realiza de forma ambulatoria, y/o en ingreso, fuera de la Unidad de Trasplante.
- *TPH de médula ósea:* los progenitores hematopoyéticos son extraídos directamente de la médula ósea del propio paciente o del donante. Este proceso se realiza en quirófano bajo anestesia general o epidural y consiste en la punción de las crestas iliacas (huesos

de la cadera) mediante una aguja aspirativa, extrayendo la cantidad suficiente del tejido hematopoyético para el trasplante.

- *TPH de sangre de cordón umbilical*: los progenitores hematopoyéticos proceden de la sangre del cordón umbilical de un bebé que en su momento fueron guardados y almacenados en las condiciones necesarias de criopreservación.

b) Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos según el donante de células madre:

- *TPH autólogo*: trasplante consistente en el injerto a los pacientes sus propias células madre.
- *TPH alogénico emparentado (DE)*: trasplante caracterizado por el injerto a los pacientes de células madre de otra persona, en este caso un familiar. Si el familiar es un gemelo HLA idéntico se denomina trasplante singénico.
- *TPH alogénico no emparentado (DNE)*: en este trasplante se injerta a los pacientes las células madre de otra persona, no familiar.

c) Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos según el acondicionamiento quimioterápico:

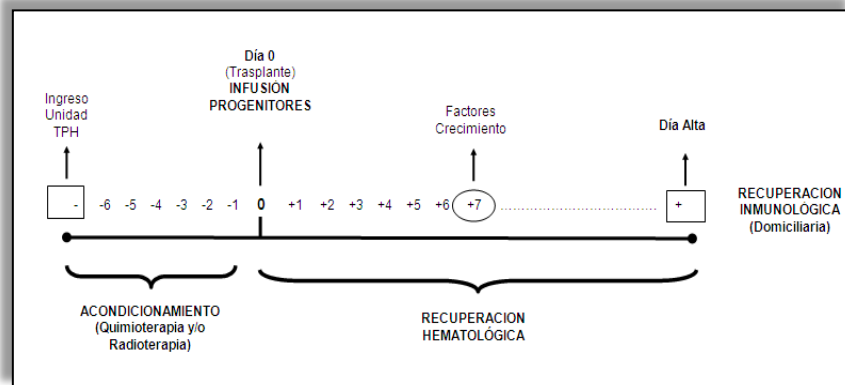
- *TPH de intensidad reducida (IR)*: al paciente se le administra una quimioterapia menos intensa durante los días previos al trasplante. Se emplea en aquellos pacientes que por edad o comorbilidades se supone que el acondicionamiento estándar pueda ser demasiado tóxico.
- *TPH estándar o convencional*: al paciente se le aplica la quimioterapia estándar siguiendo el protocolo médico de acuerdo a su enfermedad.

El procedimiento de trasplante comienza con una evaluación general del paciente con el fin de determinar su estado físico. Una vez preparado el paciente, se procede a su ingreso en aislamiento en la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología acondicionada

especialmente con un sistema de ventilación de aire filtrado. Se desencadenan una serie de etapas independientemente del tipo del trasplante al que debe de someterse el paciente (Rifón, 2006; de Linares Fernández, 2014) (figura I.1):

- a) **Acondicionamiento.** Consiste en administrar dosis extremadamente altas de quimioterapia con el propósito de eliminar la enfermedad maligna, inmunosuprimir al paciente en el caso de trasplante alogénico para evitar el rechazo de las células madre del donante y crear un espacio en la cavidad medular para la proliferación de las células madre trasplantadas. Son los días denominados “negativos” (-5, -4, -3... 0).
- b) **Infusión de progenitores hematopoyéticos.** En el denominado Día 0 (después del acondicionamiento) se realiza la infusión/trasplante de células madre, infundiéndose al paciente por vía venosa.

Figura I.1. Procedimiento general del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.



Fuente: de Linares Fernández, 2014.

- c) **Recuperación.** De forma general la recuperación del paciente tiene lugar en dos fases:
 - **Recuperación hematológica.** En los días posteriores a la infusión de progenitores, los denominados días positivos +1, +2, +3..., los pacientes suelen presentar mayor sintomatología física, debido al tratamiento de acondicionamiento (náuseas, vómitos, mucositis, etc.), y/o a la inmunosupresión (infecciones, fiebre, etc.). Por ello, el paciente

requiere de profilaxis ante las posibles complicaciones víricas, bacterianas y por hongos, además de transfusiones de sangre y plaquetas, y un aislamiento total. A partir del día +7 se inicia el tratamiento con factores de crecimiento de granulocitos que favorecen una rápida recuperación de estas células, lo que disminuye los días de neutropenia severa, y por tanto, los días de alto riesgo infeccioso. El alta suele ocurrir entre los días +14 y +20 del trasplante cuando los niveles leucocitarios se normalizan y los pacientes no presentan otros síntomas debido al proceso.

- Recuperación inmunológica. Tras el alta, todos los pacientes requieren en esta fase de controles analíticos durante un largo periodo de tiempo, ya que la plena recuperación funcional inmune ocurre a partir de los seis meses, sobre todo en los TPH alogénicos.

Han sido muchos los estudios y trabajos clínicos que a nivel mundial se han llevado a cabo con el objetivo de evaluar la efectividad de dichos trasplantes para la mejora de la supervivencia de los pacientes. En este sentido, desde muy temprano estos estudios ya corroboraron la efectividad de dicha terapia, reflejando que el trasplante es el tratamiento esencial para todos aquellos pacientes cuya situación clínica indica un trasplante. Estudios como el llevado a cabo por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (Zittoun et al., 1995) compararon la efectividad de un tratamiento quimioterápico vs. trasplante autólogo vs. trasplante alogénico en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica. Específicamente, este estudio reflejó que la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años para pacientes con leucemia aguda mieloblástica era del 30% si se seguía el tratamiento quimioterápico (es decir, no se hacía trasplante); pero que la probabilidad ascendía al 48% si se realizaba un trasplante autólogo y al 55% si se realizaba un trasplante alogénico.

Asimismo, se estudió que los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple tienen una probabilidad de supervivencia global a los 5 años de un 52% si se les realiza un trasplante autólogo, frente a un 12% si no lo reciben, y por tanto, sólo son tratados con quimioterapia²

² El trasplante alogénico es rara vez recomendado en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple.

(Attal et al., 1996). Por último, pacientes diagnosticados de linfoma en primera recaída de la enfermedad, son objeto de trasplante como primera opción terapéutica en el 90% de los casos (Sanz & Carreras, 2012). Por tanto, el trasplante de células madre ha sido usado durante los últimos 40 años para tratar enfermedades hematológicas malignas que no podrían haber sido curadas mediante otras terapias (Thomas, 2009).

Teniendo en cuenta toda la literatura existente basada en ensayos clínicos y experimentales, corroborados con la práctica clínica actual, hoy en día (por protocolo médico) se trasplantan todos los pacientes cuya situación clínica así lo recomiende, caracterizándose esta por tres criterios:

- 1) *Diagnóstico*: Existen indicaciones de trasplante (es decir, situaciones clínicas en las que los expertos recomiendan hacer trasplante) publicadas por varias asociaciones científicas en todo el mundo. En el caso de España, el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) publica anualmente múltiples recomendaciones (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular, 2013). En este sentido, el GETH recomienda realizar trasplante a todos los individuos diagnosticados de un problema hematológico maligno excepto:
 - a. pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica y linfoblástica de buen pronóstico (aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de leucemia aguda), y
 - b. pacientes diagnosticados de linfoma en primera remisión completa.
- 2) *Comorbilidades*: La ausencia de graves comorbilidades por parte del paciente es un factor fundamental para acceder a la opción de trasplante y no comprometer el resultado del mismo.
- 3) *Edad*: La edad del paciente es un factor clave a la hora de realizar un trasplante. Si el paciente es demasiado mayor, las posibilidades de éxito del trasplante disminuyen

drásticamente. La edad límite para la realización del trasplante es, en la mayoría de centros y equipo de personal de trasplante, de 65 años, aunque algunos pacientes con edad superior pueden ser considerados para trasplante, en caso de que previamente a la enfermedad disfrutaran de muy buen estado de salud y forma física.

Si el paciente cumple estas condiciones será seleccionado para trasplante (Tan et al., 2007). Posteriormente, la disponibilidad de donante compatible es un factor adicional a tener en cuenta para su consecución (en el caso de necesitar un trasplante alogénico). Si el paciente no dispone de un donante compatible, no se puede realizar el trasplante. Sin embargo, actualmente, la inmensa mayoría de pacientes disponen de donante gracias a los registros internacionales de donantes voluntarios y a los bancos de sangre de cordón umbilical y más recientemente, con el uso de los trasplantes haploidénticos (trasplante alogénico DE que no exige una compatibilidad del 100% entre el donante y receptor), que suelen estar disponibles para la mayoría de los pacientes (Reisner et al., 2011; Grosso et al., 2015).

En este sentido, el estudio publicado por Cornelissen et al. (2007) señala que el 82% de los pacientes que son diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica y que tienen donante disponible son trasplantados. Y de manera adicional, aproximadamente el 100% de los pacientes con mieloma múltiple que cumplen las condiciones de edad y comorbilidad son sometidos a un trasplante autólogo (Alfaro & González, 2008; Carreras et al., 2010). Por tanto, se puede señalar que aquellos pacientes cuya situación clínica indica la realización de un trasplante y cumplan las condiciones de edad y comorbilidad, serán previstos para trasplante (estipulado por protocolo médico), al configurarse este como el tratamiento esencial y más efectivo para alargar la supervivencia del paciente.

La reducción de la toxicidad y la mortalidad asociada al TPH permiten conseguir mayores niveles de supervivencia (Martin et al., 2010; Wingard et al., 2011). Es por ello que se está produciendo un incremento tendencial en el número de trasplantes anuales realizados en todo el mundo gracias a los avances tecnológicos y mejoras clínicas de las últimas décadas. En

este sentido, el Grupo Europeo de Trasplante de Médula estimó 37,818 trasplantes de progenitores hematopoyéticos en Europa en el año 2012 (Passweg et al., 2014). Esto supone un incremento del 50% en los últimos 10 años (Gratwohl et al., 2013). Similarmente, España sigue la misma tendencia, habiendo alcanzado una cifra histórica máxima de 2,945 TPH en el año 2013, presentando una tasa de crecimiento del 49% desde el año 2006 (1,974 trasplantes) (Organización Nacional de Trasplantes, 2013). Por tanto, esta rápida expansión supondrá un incremento simultáneo del presupuesto sanitario público dedicado a TPH que debe de ser evaluado y cuantificado.

I.3. COSTES SANITARIOS Y NO SANITARIOS

El TPH es uno de los procedimientos médicos más complejos y conlleva asociado diversas complicaciones médicas como pueden ser anemia, hemorragias, infecciones, progresión de la enfermedad o el desarrollo de la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH: ocurre cuando los glóbulos blancos del donante (injerto) identifican las células en el cuerpo del paciente (el huésped) como extrañas y por tanto las atacan) afectando a la piel, hígado o aparato digestivo y pudiendo poner en peligro la vida del paciente (Rifón, 2006; Alfaro & González, 2008). Asimismo, la agresividad tanto del tratamiento quimioterápico previo al trasplante como del propio trasplante conlleva la aparición de múltiples efectos secundarios en el paciente tales como vómitos, mucositis, fatiga, malestar, dolor, etc., así como problemas de ansiedad y depresión, todo ello asociado al alto riesgo de muerte (Redaelli et al., 2004b; de Linares Fernández et al., 2007; Bieri et al., 2008). Todo ello hace del TPH un procedimiento de alta especialización clínica, que se caracteriza por un elevado consumo de recursos sanitarios y por tanto, elevado coste sanitario asociado al mismo. En este sentido, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2012a) ha catalogado el TPH alogénico como uno de los 20 procedimientos médicos de mayor coste hospitalario en España en el año 2012 situándolo en la posición decimotercera.

Ante estas consideraciones y las previsiones de crecimiento para los próximos años de la actividad de TPH y la elevada incidencia de nuevos casos estimados para el año 2020 en la región europea de enfermedades como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple, en la que se estima un aumento de nuevos casos del 9.75% para la leucemia, 8.51% para el linfoma y 11.95% para el mieloma múltiple (Ferlay et al., 2012), es necesario contar con la adecuada información que permita a los entes públicos actuar con el máximo criterio de eficiencia y equidad con el fin de obtener los mejores resultados en salud.

En este sentido, en una sociedad con ilimitadas necesidades en salud y limitados recursos sanitarios, es importante entender los costes y beneficios de las diferentes intervenciones clínicas para evaluar si se están proveyendo de la manera más eficientemente posible, es decir, obteniendo el máximo beneficio en salud al menor coste (Drummond et al., 2001). Para llegar a este punto, es necesario en primer lugar conocer cuáles son los costes que engloban una patología (Drummond et al., 2001):

Se identifican diferentes tipos de costes:

- 1. Costes directos:** son los relacionados directamente con la tecnología sanitaria evaluada, y se clasifican en:
 - *Sanitarios:* son los costes soportados por el Sistema Nacional de Salud (SNS), tales como la hospitalización, pruebas diagnósticas, intervenciones, consumo farmacéutico o quimioterápico, etc.
 - *No sanitarios:* costes soportados por los propios pacientes y/o familiares, tales como coste de los desplazamientos del paciente, coste de los cuidados prestados por personal especializado (cuidado formal), valor monetario de los cuidados prestados por un familiar (cuidado informal), etc.

- 2. Costes indirectos (pérdidas de productividad laboral):** son las pérdidas laborales en que incurre la sociedad como resultado de los cambios producidos en la

capacidad productiva del individuo debido a una enfermedad. Pueden ser pérdidas de productividad laboral debido a una incapacidad laboral temporal o una incapacidad permanente en el individuo, o debido a la mortalidad prematura del mismo.

3. **Costes intangibles:** son los costes relacionados con el dolor o el sufrimiento de los pacientes y su entorno afectivo. Debido a su difícil cuantificación monetaria no suelen incluirse en los análisis de costes y evaluaciones económicas.

En este sentido, los costes que se deben de incluir en cada análisis dependen de la perspectiva adoptada en el estudio: perspectiva del financiador, perspectiva del proveedor, perspectiva del paciente o perspectiva social (incluye todos los costes).

Parece razonable, dentro del área de la economía de la salud, que los recursos sanitarios no deben de asignarse en función del impacto económico de una enfermedad, sino allí donde se produzcan los mayores beneficios en términos de salud. Los *estudios de coste de la enfermedad* son un mero reflejo del concepto económico de “*coste de oportunidad*” de una intervención, entendido como el beneficio en salud al que se estaría renunciando por invertir los recursos (limitados) en la mejor intervención alternativa posible. Pues no es tanto la cantidad de recursos, y en consecuencia, el coste asociado que se destina a una intervención, sino en qué se podrían emplear dichos recursos si no se utilizasen en la misma. Más aún, parece lógico que dado el actual contexto de recesión económica y crisis financiera a nivel nacional e internacional, la racionalización de los recursos sanitarios disponibles es de vital importancia para garantizar la sostenibilidad del SNS a corto, medio y largo plazo.

La sanidad, junto a la educación, la protección social (pensiones, prestaciones por desempleo...) y la atención a la dependencia, configuran en España el denominado Estado de Bienestar, en el que el Estado provee a sus ciudadanos de determinados bienes, servicios y de rentas: de bienes y servicios, ofreciendo estos a los ciudadanos a precios inferiores respecto de los de mercado, en ocasiones, a precios muy inferiores e incluso gratuitos; y de transferencias de

rentas, mediante la distribución del presupuesto oportuno entre los individuos que cumplan las condiciones o requisitos establecidos en la medida de gasto público correspondiente.

El sector público tiene la obligación de valorar no sólo la efectividad de los recursos públicos disponibles, sino el coste de oportunidad de empleo de los mismos, atendiendo a los criterios de eficiencia y equidad. En este sentido, la naturaleza en la composición del gasto público y la distribución de participación en el mismo del ámbito público y privado depende del estadio económico de cada país (López-Casasnovas, 2009), respondiendo a las necesidades sociales de cada momento (Esping-Andersen & Palier, 2011). En este sentido, uno de los objetivos básicos de la mayor parte de las modernas economías del bienestar es garantizar el derecho a la salud y a la cobertura sanitaria a sus ciudadanos en condiciones de igualdad (Jiménez-Rubio & Ortega-Ortega, 2014).

Conocer los problemas de salud de la población y su casuística se convierte en objetivo esencial del ámbito sanitario. En concreto, en el área de estudio propuesta y como ya se ha comentado, la relevancia extraordinaria adquirida por el conjunto de neoplasias hematológicas en las tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad, unido a la importancia del TPH en la superación de la enfermedad y la casuística de costes intrínseca, sugieren la necesidad de llevar a cabo evaluaciones económicas y valoraciones de los recursos empleados con el objetivo de maximizar el beneficio obtenido tanto por pacientes y familiares, como por la sociedad en su conjunto, minimizando los costes (coste de oportunidad incluido) de los distintos agentes que intervienen.

En este sentido, completar el puzle de costes inherentes asociados a los procesos de neoplasia hematológica se postula como un trabajo necesario que permita dotar al decisor político de información (cuasi-) completa, para que este pueda desarrollar el proceso de toma de decisiones sin sesgos de información, y diseñar en consecuencia políticas de actuación y establecer medidas sociosanitarias encaminadas a ofrecer respuestas a las necesidades presentadas, así como mitigar los efectos derivados de este conjunto de enfermedades.

En concreto, los *estudios de coste de la enfermedad* cuantifican la magnitud socioeconómica del problema para poder adoptar políticas específicas correctas que maximicen el uso de los recursos sanitarios disponibles. En relación a este punto, el coste sanitario va más allá del gasto sanitario directo asociado al tratamiento o prevención de la enfermedad, puesto que existen otros costes como los apuntados anteriormente: los costes directos no sanitarios o los costes asociados a las pérdidas de productividad laboral, los cuales son difíciles de identificar y cuantificar y que, por tanto, rara vez se tienen en cuenta en las evaluaciones económicas y políticas públicas. Sin embargo, no incluirlos en los estudios de impacto de las enfermedades y previsiones asociadas al tratamiento de las mismas, puede suponer una infravaloración considerable del coste asociado a la enfermedad. Son pocos los estudios nacionales que abordan estas últimas cuestiones, quizás debido a la leve atención depositada en este tipo de costes desde las instituciones públicas y privadas. Y ninguno que lo aborde en el área oncohematológica. Sin embargo, bien es cierto, que las guías metodológicas de evaluación económica nacionales (López-Bastida et al., 2010; Puig-Junoy et al., 2014) e internacionales³, recomiendan analizar los estudios de evaluación económica desde una perspectiva social, esto es, teniendo en cuenta todos los beneficios resultantes de la aplicación de una intervención (frente a sus alternativas) y todos los costes asociados a ellos, es decir, no sólo de los costes directos sanitarios de los tratamientos, sino también de los costes directos no sanitarios y las pérdidas de productividad laboral por incapacidad. Esta es la perspectiva más general y que mayor información aporta sobre la importancia relativa y absoluta de una enfermedad, y que por tanto, aportará una mayor ayuda para la priorización de los recursos sanitarios y sociales.

En resumen, la economía de la salud, no tiene como objetivo la reducción de gasto sanitario sino la búsqueda de la eficiencia, alcanzando el máximo beneficio en salud dado un

³ International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around The World: <http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp>

presupuesto limitado. Dicha concepción está empezando a cambiar en España en el área hematológica (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2014).

I.4. ESTRUCTURA DE LA TESIS Y OBJETIVOS

El desarrollo y los avances tanto en medicina como en los sistemas de salud, han hecho necesarios la necesidad de evaluar las enfermedades desde diferentes puntos de vista. El enfoque exclusivo del aspecto clínico y epidemiológico de las enfermedades ha sido desplazado por una aproximación más multidisciplinar (Shurcke et al., 2005). El aspecto social y económico de las enfermedades ha ganado importancia en los últimos años dado que estas no sólo desembocan en consecuencias fatales sobre la salud del individuo, sino que además conlleva importantes costes sociales. Esta información complementa la epidemiológica y aporta conocimiento respecto a la relativa y absoluta importancia de la enfermedad en cuestión, siendo de gran valor para la sociedad y los decisores políticos (Oliva et al., 2005).

Con el fin de dar respuesta a la cuantificación de los distintos costes asociados al tratamiento oncológico en pacientes con neoplasia hematológica, en concreto, pacientes que han de someterse a uno de los procesos más complejos clínica y económicamente hablando: el trasplante de progenitores hematopoyéticos; se diseña, plantea y construye un objetivo para cada uno de los capítulos desarrollados a lo largo de la tesis. Los capítulos están estructurados en base a un patrón común, siendo estos divididos en introducción, metodología, resultados y conclusiones, y discusión. Para la revisión de la literatura y el conocimiento de la evidencia científica se ha acudido a diferentes bases de datos bibliográficas como MEDLINE, EMBASE, Google Scholar o Cochrane Library, entre otras. La tesis se ha desarrollado gracias a la colaboración y en base a las diferentes fuentes de información facilitadas por el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (HUVN) y el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (HUVR). A continuación se detallan los objetivos y capítulos de la presente tesis doctoral:

CAPÍTULO 1: Análisis de los costes directos sanitarios del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica.

El objetivo principal del Capítulo I es analizar el coste directo sanitario del TPH en una muestra de pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (LAM), siguiendo la metodología de cálculo del coste por proceso “bottom-up” o “método directo”. Se plantea la siguiente cuestión: ¿se ajusta el coste del GRD (Grupo Relacionado con el Diagnóstico) del TPH al coste real del mismo?

Para dar respuesta se realiza un trabajo de campo exhaustivo a través de la elaboración de una base de datos primaria, observacional y retrospectiva en base a los historiales clínicos de los pacientes diagnosticados de LAM y que recibieron un TPH en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen de las Nieves. El análisis tiene en cuenta tres fases del proceso de TPH: estudio pretrasplante, trasplante y seguimiento de hasta un año postrasplante.

Los objetivos secundarios giran en torno a la estimación del coste directo sanitario del TPH autólogo, TPH alogénico de donante emparentado y TPH alogénico de donante no emparentado, así como la evaluación de las diferencias en el coste de los recursos sanitarios consumidos entre dichos tipos de trasplantes en las diferentes etapas. Finalmente, se determina cuáles son los factores sociodemográficos y clínicos asociados al coste del TPH en cada etapa.

CHAPTER 2: The cost of lost productivity caused by premature mortality in blood cancer patients undergoing stem cell transplantation

El objetivo principal del Capítulo II es evaluar las pérdidas de productividad laboral ocasionadas a la sociedad como consecuencia de la mortalidad prematura de pacientes con neoplasia hematológica que han recibido un TPH. El objetivo secundario gira en torno a evaluar dichas pérdidas de productividad por diagnóstico, planteándose las siguientes cuestiones: ¿son mayores las pérdidas de productividad laboral ocasionadas por mortalidad prematura en pacientes diagnosticados de leucemia aguda, linfoma Hodgkin y no Hodgkin u otras

enfermedades hematológicas? ¿Cuál es la edad media de fallecimiento que genera mayores pérdidas de productividad laboral? Para ello, se elaboró una base de datos primaria y retrospectiva a partir de los registros hospitalarios de los Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y Virgen del Rocío.

CAPÍTULO 3: Análisis del cuidado informal prestado a pacientes con neoplasia hematológica: recepción de cuidado informal y valoración económica.

El Capítulo 3, se subdivide en dos capítulos interrelacionados entre sí, cuya fuente de datos es la misma. Se trata de un estudio clínico para el cual se elaboró un cuestionario que se entregó a pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica y que habían recibido un TPH en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y Virgen del Rocío de Sevilla.

CAPÍTULO 3. PARTE I: El cuidado informal en pacientes con neoplasia hematológica: ¿Qué factores influyen en la recepción de cuidado informal a lo largo de las diferentes etapas de tratamiento?

El objetivo de esta primera parte es estudiar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a que un paciente con neoplasia hematológica reciba o no reciba cuidado informal en alguna de las etapas de su tratamiento. Se diferencian cuatro etapas de tratamiento: etapa pretrasplante, primer año tras el trasplante, del segundo al tercer año postrasplante y del cuarto al sexto año postrasplante.

CHAPTER 3. PART II: Economic valuation and determining factors of informal care given to haematologic cancer patients: differences between the phases of treatment.

Tras haber estudiado en la Parte I cuáles son los factores que influyen en que un paciente con neoplasia hematológica reciba o no reciba cuidado informal, se plantean dos objetivos: el primer objetivo de esta segunda parte es (en base a los pacientes que sí reciben cuidado informal) estimar el número de horas de cuidado informal y el valor económico asociado a las mismas en las diferentes etapas de tratamiento: pretrasplante, primer año tras el

trasplante y del segundo al sexto año postrasplante. El segundo objetivo consiste en identificar los determinantes sociodemográficos y clínicos asociados al tiempo de cuidado informal recibido en cada fase.

En resumen, y en base a lo expuesto anteriormente, la presente tesis doctoral está realizada en base a 3 bases de datos primarias elaboradas única y exclusivamente para la misma. Con el objetivo de facilitar al lector la comprensión de la composición de las diferentes bases de datos y las muestras utilizadas en la elaboración de cada una de ellas, se ha elaborado la tabla I.1:

Tabla I.1. Resumen sobre la fuente, recolección de datos y muestra de pacientes de cada capítulo.

	Fuente de datos	Recolección de los datos	Muestra de pacientes
CAPÍTULO 1	HUVN y HUVR	Historial clínico de cada paciente	Pacientes trasplantados y diagnosticados de LAM
CAPÍTULO 2	HUVN y HUVR	Registro hospitalario	Pacientes trasplantados de cualquier neoplasia hematológica
CAPÍTULO 3 (PARTE I y PARTE II)	Pacientes	Cuestionario de elaboración propia	Pacientes trasplantados de cualquier neoplasia hematológica

Fuente: elaboración propia

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada); HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla); LAM: Leucemia Aguda Mieloblástica

CAPÍTULO 1

**ANÁLISIS DE LOS COSTES DIRECTOS SANITARIOS DEL
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA
MIELOBLÁSTICA**

1.1. INTRODUCCIÓN

Desde que se realizara el primer trasplante de progenitores hematopoyéticos en seres humanos en el año 1968 (Gatti et al., 1968), han sido miles los pacientes que han recibido un trasplante de células madre en todo el mundo. Como se ha mencionado, los TPH se han convertido en un procedimiento clínico esencial para un amplio número de trastornos congénitos y adquiridos que afectan al sistema hematopoyético (Appelbaum, 2007; Ljungman et al., 2010; Gratwohl et al., 2010), habiéndose estimado alrededor de un millón de TPH realizados en todo el mundo (Gratwohl et al., 2013) y más de 37,800 en Europa sólo en el año 2012 (Passweg et al., 2014), lo que supone un incremento del 50% de trasplantes en los últimos 10 años, destacando especialmente el aumento producido en los trasplantes alogénicos de donante no emparentado (Gratwohl et al., 2013). El aumento de la tasa de TPH viene unido al crecimiento de la incidencia del cáncer hematológico en la sociedad, habiéndose estimado un aumento del 9.75% de nuevos casos de leucemia, 8.51% de nuevos casos de linfoma y 11.95% de nuevos casos de mieloma múltiple para el año 2020 en comparación con el año 2012, en la región europea. En España, el incremento es aún superior, siendo de 12.45%, 10.63% y 15.21% respectivamente, para el año 2020 (Ferlay et al., 2012).

Dado el incremento esperado de la incidencia de enfermedades oncohematológicas en el futuro, se precisa conocer cuál es el consumo de recursos sanitarios públicos que los pacientes realizan y por tanto, el coste asociado a dicho consumo, para poder establecer actuaciones que se ajusten a criterios de eficiencia, de modo que se pueda lograr el mayor número de objetivos al menor coste.

En este sentido, el mayor incremento de trasplantes alogénicos llevados a cabo tanto a nivel nacional como internacional en los últimos años, se ha producido en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (Organización Nacional de Trasplantes, 2013; Passweg et al., 2014). Asimismo, la LAM es la tercera causa de trasplante hematopoyético en

España (Organización Nacional de Trasplantes, 2013), y es el segundo tipo de cáncer hematológico con mayor incidencia en España (5,190 casos) precedido por el linfoma no Hodgkin (6,130 casos) en el año 2012 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2014).

Por estas razones, y porque como se ha detallado, la leucemia es una enfermedad altamente incidente en España y en Europa, este capítulo se centra en el análisis de los costes directos sanitarios asociados a los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en pacientes diagnosticados de LAM.

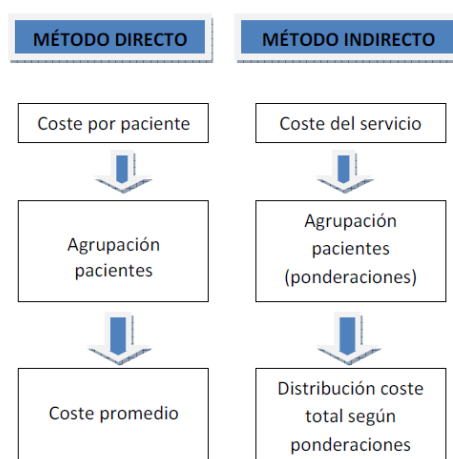
El cálculo del coste asociado al consumo de recursos sanitarios empleados en cada procedimiento hospitalario se basa en la metodología del “cálculo del coste por proceso”. (Figura 1.1). De menor a mayor agregación: se entiende por “producto” a cada procedimiento hospitalario realizado por los distintos servicios y que constituyen el catálogo de productos de cada uno de los servicios del hospital; se entiende por “episodio” la unidad mínima de contacto de un paciente con un área específica de actividad del hospital para demandar uno o varios productos hospitalarios; se entiende por “proceso” al conjunto de episodios generados para el tratamiento de un paciente en las distintas áreas de actividad del hospital. En este sentido, diferenciamos dos métodos para el cálculo del coste por proceso:

- a) **Método directo o por agregación** (metodología *bottom-up*): consiste en registrar todas las prestaciones sanitarias realizadas a un paciente en un episodio en concreto, e imputar a cada paciente los costes incurridos en el mismo. Se identifica cada episodio con un proceso para obtener el coste total de cada paciente. La agrupación de pacientes permite determinar el coste medio del proceso. Este método requiere de un trabajo de campo exhaustivo.
- b) **Método indirecto** (metodología *top-down*): Se basa en la información de coste total de un centro de coste determinado y en las características de productos ya existentes. El coste total del servicio se distribuye proporcionalmente entre todos los procesos

atendidos en dicho servicio, en función de los pesos relativos y del número de altas de cada uno de ellos.

Ambos métodos presentan ventajas e inconvenientes. El método directo tiene como ventaja una mayor precisión en el cálculo y proporcionar información para establecer la importancia relativa de cada proceso respecto al servicio global tomado de referencia (por ejemplo, el peso en coste de las transfusiones sanguíneas frente al coste total del trasplante). Sin embargo, este método requiere de un seguimiento de todos los pacientes, conocimiento del coste de todos los procedimientos sanitarios (pruebas analíticas, radiología, biopsias...) y asignación de todas las actuaciones clínicas a los pacientes. Por otro lado, el método indirecto es más sencillo de aplicar que el método directo, dado que parte de los costes totales del centro de coste (por ejemplo, el servicio de hematología) y distribuye proporcionalmente los costes entre todos los procesos sanitarios atendidos en el servicio en función del peso relativo previamente determinado y el número de altas hospitalarias. Sin embargo, este método puede proporcionar resultados poco precisos.

Figura 1.1. Métodos para el cálculo del coste por proceso



Fuente: elaboración propia

Los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) son un sistema de medida de costes de procesos hospitalarios que siguen el método indirecto y constituyen un sistema de clasificación internacional de episodios de hospitalización en el que los pacientes se distribuyen en grupos de procesos o grupos de pacientes, en los cuales se identifican pacientes similares desde el punto de vista clínico, y en los que se espera un consumo similar de recursos (Fetter et al., 1980). Los GRD llevan asociados un peso relativo que representa el coste esperado de cada tipo de pacientes respecto al coste medio de todos los pacientes de hospitalización de agudos (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2010a).

En este sentido, la última publicación realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2012b) determina para España que el coste estimado del GRD del trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo es de €28,094 y del trasplante de progenitores hematopoyético alogénico de €63,569 para el año 2012 (no está determinado por tipo de diagnóstico). Sin embargo, cabe plantearse si el coste estimado del GRD corresponde o se aproxima al coste real del trasplante de progenitores hematopoyéticos, ya que una de las limitaciones de los GRD, como se ha comentado anteriormente, es que puede proporcionar resultados pocos precisos. El cálculo del coste mediante el método directo puede proporcionar un coste más cercano al real del TPH.

La efectividad en salud de los TPH en pacientes diagnosticados con LAM ha sido evaluada en múltiples estudios. Recientemente Koreth et al. (2009) y Wang et al. (2010) realizaron una revisión sistemática y metanálisis de los ensayos clínicos más importantes a nivel internacional respecto al TPH autólogo y alogénico en pacientes con LAM. Por ello, los análisis de costes y las evaluaciones económicas de los diferentes tipos de trasplantes frente a las terapias convencionales pronto adquirieron protagonismo. En este sentido, desde que se realizara el primer estudio de coste de TPH en pacientes con LAM en 1989 (Welch & Larson, 1989) mediante el método directo, han sido varios los estudios a nivel internacional que han evaluado el coste de los diferentes tipos de TPH acorde a la tecnología desarrollada en cada

momento. Los primeros estudios realizados tuvieron lugar durante la década de 1990, siendo los primeros análisis comparativos de costes. Trabajos como el de Uyl-de Groot et al. (1995) estimaron el coste del tratamiento quimioterápico frente al trasplante autólogo de médula ósea, o frente al trasplante alogénico DE de médula ósea en pacientes con LAM (Dufour et al., 1992; Tennvall et al., 1994; Barr et al., 1996; Yu et al., 2007). Posteriormente los avances tecnológicos asociados al trasplante ampliaron la posibilidad de obtención de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de otros orígenes como la sangre periférica o cordón umbilical, así como la posibilidad de empleo de otros tipos de donantes, como son otros familiares y donantes no emparentados. Por ello, múltiples estudios a nivel internacional fueron realizados en torno a los diferentes tipos de trasplantes en función del donante (van Agthoven et al., 2002), en función de la fuente de progenitores hematopoyéticos (Costa et al., 2007; Zhang et al., 2012; Labopin et al., 2014) o en función del acondicionamiento quimioterápico (Cordonnier et al., 2005; Imataki et al., 2010). La revisión sistemática realizada por el programa Health Technology Assessment (HTA) del Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido, mostró la evidencia científica disponible en torno a la efectividad clínica y el coste-efectividad del TPH en el tratamiento de la leucemia aguda a lo largo de los años (Ashfaq et al., 2010). Sin embargo, son varios los estudios que han hecho notoria la diferencia en el resultado en costes entre países, ya que aunque los protocolos clínicos sean comunes pueden existir diferencias en la práctica clínica habitual, pudiendo incluso existir diferencias significativas entre centros sanitarios de un mismo país (Waters et al., 1998; Thao et al., 2014).

En este sentido, los estudios que abordan el coste real de los trasplantes de progenitores en España son limitados, antiguos y combinan varias enfermedades oncohematológicas. La complejidad del procedimiento del trasplante de células madre y la dificultad inherente al cálculo del coste real de cada uno de los elementos que participan en el proceso se postulan como factores que podrían explicar dicha escasez de trabajos (Sánchez-Blanco et al., 2004).

Según nuestro conocimiento, el primer estudio nacional se realizó en el hospital Ciutat Sanitària i Universitària Vall d'Hebron de Barcelona. Dicho estudio económico evaluó el coste del autotrasplante de sangre periférica en 10 pacientes frente a otros 10 pacientes que recibieron un trasplante autólogo de médula ósea. Las conclusiones obtenidas en dicho estudio ponían de manifiesto que ambos costes eran idénticos (Juliá et al., 1995). Un segundo estudio se realizó en Murcia con una muestra de 22 pacientes. Sus autores llegaron a la misma conclusión que el trabajo predecesor, en el que se determinaba que no existían diferencias significativas en costes entre el trasplante autólogo de sangre periférica y el de médula ósea (de Arriba et al., 1996). El equipo de Manasanch et al. (2007), en una muestra de 50 individuos, superpuso sus resultados a los hasta el momento cifrados, aunque en este caso los costes fueron más elevados. Un último estudio publicado más reciente, amplía la literatura nacional existente hasta el momento, estudiando de forma prospectiva 67 pacientes que recibieron un TPH autólogo y un TPH alogénico DE (Sanchez-Blanco et al., 2004). El coste imputado al trasplante autólogo fue significativamente menor (€23,891) que el trasplante alogénico de donante emparentado (€33,791), observándose diferencias significativas en el coste en factores como los días de ingreso hospitalario durante el trasplante, el estudio pretrasplante y el procedimiento de recolección de progenitores, entre otros.

Destacan adicionalmente dos estudios en pacientes pediátricos, ambos realizados por el mismo equipo médico del Hospital Niño Jesús de Madrid. Un primer estudio llevado a cabo en 25 niños, determinó que el trasplante alogénico de sangre periférica era más coste-efectivo que el trasplante alogénico de médula ósea para el día 100 después del trasplante, el primer año y el segundo año tras el trasplante (Madero et al., 2000). Del mismo modo, un segundo estudio abordó la comparativa de costes entre el TPH autólogo de sangre periférica y de médula ósea en 131 pacientes, concluyendo que el primero es coste-efectivo en comparación con el segundo (Vicent et al., 2001).

Dados los avances tecnológicos médicos en el área de la hematología en los últimos años, la realidad clínica actual es muy diferente de los estudios realizados hasta la fecha en España. Al igual que ocurre a nivel internacional, se precisa de información actualizada. Asimismo, se evidencian algunas carencias importantes en los estudios nacionales como: a) el estudio conjunto de diferentes enfermedades hematológicas en todos ellos, no siendo los tratamientos similares entre sí, ya que por ejemplo, algunas enfermedades precisan radiación y otras no; b) el limitado número de pacientes analizados; c) solamente un estudio evalúa el coste del TPH alogénico en adultos (Sanchez-Blanco et al., 2004); d) no se ha estudiado el coste del TPH alogénico DNE, siendo uno de los que mayor incidencia tiene en la actualidad; y e) todos los estudios realizados en adultos tienen el horizonte temporal limitado hasta la fecha de alta hospitalaria del paciente tras la realización del trasplante.

Por tanto, se plantea en este contexto actualizar la literatura existente, realizando una investigación de campo exhaustiva y aportando información primaria, homogénea y desagregada del coste de los diferentes tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos siguiendo el método directo de coste por proceso. El objetivo principal y los objetivos secundarios son:

Objetivo principal: estimar el coste directo sanitario del TPH por etapas (estudio pretrasplante, trasplante, y hasta un año de seguimiento postrasplante) en pacientes diagnosticados de LAM mediante el método directo de cálculo de costes por proceso.

Objetivos secundarios:

- Estimar el coste directo sanitario del TPH autólogo, TPH alogénico de donante emparentado y TPH alogénico de donante no emparentado, y analizar las diferencias en el coste de los recursos sanitarios empleados en los diferentes tipos de trasplantes por etapas.
- Determinar los factores sociodemográficos y clínicos que predicen el coste del TPH en cada etapa.

1.2. METODOLOGÍA

1.2.1. Recogida y procesamiento de datos

Los datos se recogieron en dos centros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Andalucía: el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Ambos centros sanitarios son hospitales de referencia en la realización de trasplante de células madre en la zona oriental (HUVN) y en la zona occidental (HUVR) de Andalucía. Del mismo modo, son los únicos centros sanitarios que realizan trasplante de progenitores hematopoyéticos en cada una de las provincias.

Para la realización del presente estudio de campo, fueron necesarias las autorizaciones de los Comités de Ética de Investigación de Centro Granada (CEI-Granada) y de Centro Hospital Universitario Virgen del Rocío, aprobando la adaptación del mismo a las correspondientes normas éticas esenciales y criterios deontológicos. Asimismo, fue requerida la aprobación de los Directores del Servicio de Hematología de ambos centros sanitarios.

El acceso, obtención y recogida de datos, así como el procesamiento informático de la información referente tanto a los recursos sanitarios consumidos por cada paciente, como de los costes asociados a los mismos, se realizó únicamente por la doctoranda.

La muestra objeto de estudio consta de 86 pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica, adultos (mayores de 16 años), que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos durante los años 2007 a 2011 en los centros sanitarios HUVN y HUVR. No fue posible obtener información correspondiente a los pacientes trasplantados en el año 2007 en el HUVN de Granada, dada la no disposición de algunas variables relevantes para el estudio, como son el consumo farmacéutico o de citostáticos. Los procedimientos del trasplante se realizaron de acuerdo a los protocolos médicos. El presente estudio tiene carácter retrospectivo, observacional, la fuente de obtención de datos es primaria y se siguió el método directo o *bottom-up* de cálculo de costes por proceso.

Se recogió información sociodemográfica del paciente (género y edad en el momento en que se realizó el trasplante) y clínica (tipo de LAM, situación hematológica en el momento del trasplante (primera remisión completa, otra remisión completa o remisión parcial), tipo de trasplante en función del donante, tipo de trasplante en función de la procedencia de las células madre, recaída de la enfermedad tras el trasplante y fecha de la recaída, así como exitus (fallecimiento) tras el trasplante y fecha de exitus. Se cuantificaron los recursos hospitalarios consumidos por todos y cada uno de los pacientes a lo largo de las diferentes etapas de tratamiento. Dicha información fue recogida a partir del historial clínico de cada paciente. El horizonte temporal de estudio fue de un año, diferenciándose tres etapas:

a) *Estudio pretrasplante y recolección de los progenitores hematopoyéticos.* Esta etapa corresponde principalmente a las dos semanas previas a la realización del trasplante. En ella se llevan a cabo las siguientes pruebas diagnósticas a todos los pacientes: un hemograma, una analítica general o bioquímica, un estudio de coagulación de sangre, una prueba de serología, una radiografía de tórax, una prueba FEVI (fracción de inyección del ventrículo izquierdo), una prueba funcional respiratoria (espirometría y pletismografía), un estudio medular mediante una prueba de aspirado, consulta al Hospital de Día, búsqueda de donante compatible en el caso de que se realizara un trasplante alogénico, así como las pruebas complementarias del donante en caso de que este sea familiar compatible con el paciente. Una vez realizadas dichas pruebas al paciente, se procede a la recolección de los progenitores hematopoyéticos, bien del propio paciente (si el trasplante es autólogo) o bien de un donante familiar (si el trasplante es de un donante emparentado) para su posterior infusión. El proceso de recogida de células madre, puede realizarse bien mediante el denominado proceso de “aféresis” (se realiza en trasplantes cuya fuente de obtención de células madre es de sangre periférica) o bien a través de punciones repetidas en la médula ósea en el quirófano y bajo anestesia (en el caso de los trasplantes cuya fuente de obtención de las células madre sea directamente de la médula ósea). En cualquier caso, el procedimiento de recogida de células madre puede conllevar en algunos casos el ingreso del paciente durante algunos días en el Servicio de Hematología,

principalmente si el trasplante es autólogo. En el caso de que el paciente necesitara, por protocolo médico, un trasplante alogénico y no dispusiera de donante familiar compatible, se comienza lo antes posible un proceso de búsqueda de donante compatible a nivel nacional y/o internacional. Al tratarse de un trasplante cuyo donante no es emparentado, la recolección de los progenitores hematopoyéticos corresponde al centro hospitalario del que proceden dichas células. Cabe señalar que si son células procedentes del cordón umbilical no procede la recolección. Destaca en dicha etapa la colocación de un catéter central, generalmente un catéter Hickman a todos los pacientes que se han de someter a un TPH (si anteriormente no ha sido colocado).

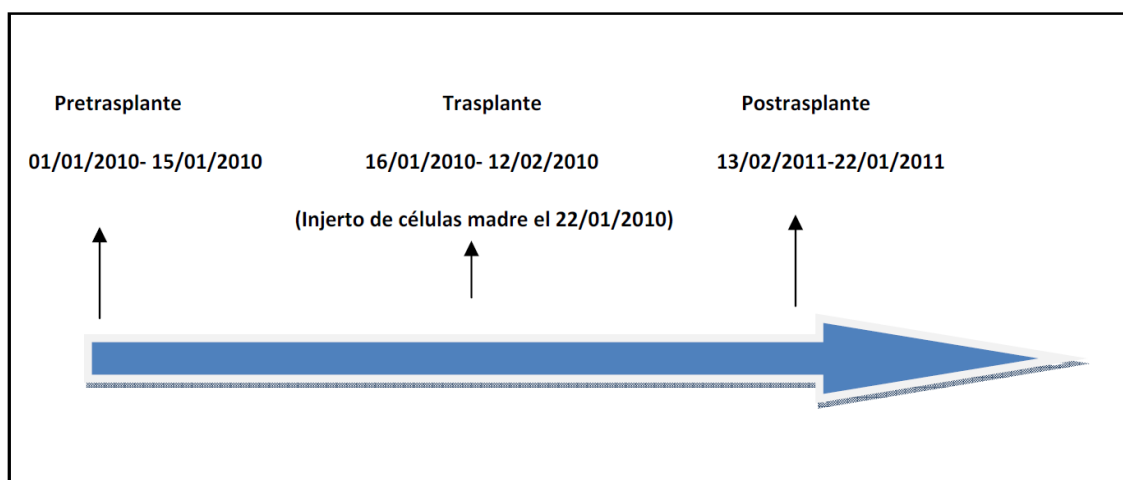
b) *Realización del trasplante.* Esta etapa conlleva el ingreso del paciente en una habitación individual acondicionada de manera especial con sistema de aire filtrado a presión positiva, para un correcto aislamiento del paciente durante una media de 28 días. El paciente es sometido a un tratamiento de acondicionamiento quimioterápico tras el cual se realiza la infusión de las células madre por vía venosa. Es importante señalar que el paciente permanecerá en la cámara de aislamiento durante el tiempo necesario estimado por los facultativos, de acuerdo al control de su situación y evolución clínica. Se procede al alta hospitalaria del paciente cuando se constata injerto adecuado (ver Introducción).

c) *Postrasplante.* Se realizó el seguimiento del paciente desde la fecha de alta hospitalaria hasta la fecha de infusión de las células madre del año siguiente, es decir, los siguientes 11 meses. Esta fase se caracteriza por una especial y acentuada vulnerabilidad del paciente. Las visitas al Servicio de Urgencias y los ingresos hospitalarios son elevados, así como la realización de numerosas pruebas diagnósticas y de control complementarias. Las consultas al Hospital de Día son periódicas con el objetivo de llevar a cabo un correcto control y seguimiento del paciente. En concreto, se trata de controlar tanto la efectividad del trasplante como la posibilidad de existencia de recaídas en la enfermedad o de progresión de la misma. En este sentido, puede desarrollarse la Enfermedad de Injerto Contra Huésped en las semanas

consecutivas al TPH. Para evitar esta complicación, el paciente ha de consumir gran cantidad de medicamentos para suprimir el sistema inmunitario.

La figura 1.2, pretende ejemplarizar el proceso de recolección de información según el horizonte temporal de estudio planteado. Se representa el caso de un paciente hipotético que ingresa en la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología el día 16 de enero del año 2010 para la realización del trasplante y al que se le infunden las células madre el día 22 de enero. Por tanto, la fecha pretrasplante en nuestro estudio corresponde, de media, a los 15 días anteriores del ingreso del trasplante. El día 12 de febrero el paciente es dado de alta y comienza el periodo postrasplante, que finaliza transcurrido un año desde la fecha de injerto de células madre, es decir, el 22 de enero del año 2011.

Figura 1.2. Ejemplo de seguimiento de paciente.



Fuente: elaboración propia

En resumen, las tres etapas descritas suman pocos días más de un año. Se determinó este horizonte temporal por dos razones fundamentales: la primera razón es que dada la especial vulnerabilidad del paciente en esta fase y por tanto, la aparición de importantes complicaciones, se ha estudiado que es durante el primer año tras el trasplante cuando se producen los mayores costes debido al necesario y elevado consumo de recursos sanitarios (Svahn et al., 2006; Svahn,

et al., 2012); la segunda justificación radica en la derivación de los pacientes a sus correspondientes centros sanitarios, en los casos en que el paciente evolucione favorablemente o por petición del propio paciente si la distancia geográfica entre el hospital y la zona de residencia es elevada. Este hecho podría ocasionar una importante pérdida de información relevante para el estudio.

Con objeto de cuantificar de una manera homogénea el consumo de recursos hospitalarios, se elaboró una tabla con todos y cada uno de los procedimientos hospitalarios requeridos por los pacientes en cada una de las diferentes etapas (ver Anexo I). En base a dicha tabla se confeccionó una base de datos primaria en la que se cuantificó para cada paciente los diferentes procedimientos hospitalarios consumidos, en concreto (ver Anexo I):

- Estudios biológicos: hemogramas, bioquímicas, estudios de serología, estudios de coagulación,...
- Estudios de imagen: radiografías, tomografía axial computarizada (TAC), ecografías, ecografías doppler, resonancias magnéticas,...
- Cultivos microbiológicos: hemocultivos, cultivos de hongos, cultivos de micobacterias, virus,...
- Endoscopias: gastroscopias, colonoscopias y bronoscopias.
- Biopsias: piel, colon, estómago, médula ósea...
- Citologías: exfoliativa ginecológica, no ginecológica...
- Citometrías y prueba FISH.
- Determinación del nivel de inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus y ácido micofenólico.
- Estudios de quimerismo (etapa postrasplante).
- Estudios HLA: comprobación de compatibilidad con un posible donante familiar.
- Estudio medular: citogenética, inmunofenotipo x6CD, biología molecular-cariotipo.
- Aféresis y recogida de progenitores hematopoyéticos.

- Transfusiones sanguíneas: plaquetas, hematíes y plasma.
- Farmacia: incluye tanto consumo farmacéutico durante los ingresos hospitalarios como productos farmacéuticos retirados de farmacia hospitalaria en consultas externas.
- Citostáticos: consumo de productos quimioterápicos.
- Consultas al Hospital de Día médico.
- Consultas al servicio de Urgencias.
- Estancias en el servicio de Hematología (días de ingreso hospitalario).
- Estancias en la Unidad de Cuidados Intensivos (ingresos en UCI).

1.2.2. Evaluación de los costes

Los costes de los recursos consumidos durante las tres etapas se obtuvieron a partir de diversas fuentes, recogidas en la tabla 1.1, según los diferentes procedimientos hospitalarios. Sólo se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios. La perspectiva de estudio adoptada fue la del financiador, es decir, del Sistema Nacional de Salud. Todos los costes son a precios corrientes del año 2010 o en su caso, actualizados al año 2010 en base al Índice de Precios al Consumo (IPC) de Andalucía para la categoría de “Servicios hospitalarios” o “Medicamentos, otros productos farmacéuticos y material terapéutico” (Instituto Nacional de Estadística, 2011).

En los siguientes subepígrafes se describe de manera detallada el cálculo del coste de cada procedimiento hospitalario recogido en la tabla 1.1, dadas la heterogeneidad de cálculo inter-procedimiento y la homogeneidad de cálculo intra-procedimiento.

Tabla 1.1. Fuente de obtención de los costes sanitarios en base al procedimiento hospitalario.

Procedimientos hospitalarios	Fuente para la obtención de costes
Procedimientos diagnósticos y terapéuticos no quirúrgicos (2.2.1)	INFORCOAN-HyD (URV)
Búsqueda de donante compatible (2.2.2)	Coordinación Autonómica de Trasplante de Andalucía
Transfusiones sanguíneas/endoscopias/colocación de catéter/pruebas funcionales respiratorias/aféresis (2.2.3)	Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (BOJA)
Farmacia y citostáticos (2.2.4)	Servicio de Farmacia de cada centro
Consultas y estancias hospitalarias (2.2.5)	INFORCOAN-HyD

Fuente: elaboración propia

1.2.2.1. Coste de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos no quirúrgicos

Desde el año 2002, la Comunidad Autónoma de Andalucía cuenta con una aplicación informática de Contabilidad Analítica de Gestión “COAN-HyD” (Contabilidad Analítica de Hospitales y Distritos), con acceso restringido al personal sanitario y técnico de Servicio Andaluz de Salud, que recoge información de actividad, costes e interconsumos por centros de responsabilidad de todos los Hospitales, Distritos y Áreas de Gestión Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud⁴. Esta información se almacena de manera centralizada en el sistema INFORCOAN-HyD. La información relativa a los costes de todos los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos no quirúrgicos ha sido obtenida a partir de este sistema.

Ambos procedimientos de diagnóstico y terapéuticos no quirúrgicos se miden en Unidades Relativas de Valor (URVs), de forma que para cada área de conocimiento existe un catálogo de procedimientos con pesos asociados que determinan su nivel de complejidad

⁴ http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=pr_coan

relativa, y por extensión, el número de URVs que representan. Los distintos grupos de áreas de conocimiento que han sido necesarias tener en cuenta son: Laboratorio Clínico (Contabilidad Analítica SSPA, 2009a), Medicina Nuclear (Contabilidad Analítica SSPA, 2009b), Radiología Convencional (Contabilidad Analítica SSPA, 2009c), y Anatomía Patológica (Contabilidad Analítica SSPA, 2009d). Para calcular el coste de una actividad diagnóstica, se multiplica el número de URVs por el coste de una URVs según la especialidad:

$$\text{Coste unitario de actividad diagnóstica} = \text{número URVs} \times \text{coste 1 URVs}$$

Por ejemplo, el coste de un hemograma se corresponde con el número de URVs asociadas al hemograma (15 URVs), multiplicado por el coste de una URVs correspondiente al área de conocimiento de Laboratorio (€0.39), es decir, €5.85.

El peso de cada procedimiento diagnóstico es el mismo para toda la Comunidad Autónoma de Andalucía y está reflejado en los catálogos de URVs. Sin embargo, el coste asociado a cada área de conocimiento varía en función tanto del centro sanitario como del ejercicio económico, como consecuencia de la actividad asistencial final. La tabla 1.2 muestra el coste unitario de cada tipo de URVs por centro hospitalario según los datos ofrecidos por cada hospital a través de la información privada disponible en el INFORCOAN-HyD para el año 2010.

El Anexo I refleja el número de URVs asociadas a cada procedimiento diagnóstico. Se calculó el coste asociado a cada procedimiento mediante el producto del número de URVs y del coste unitario de URVs del área de conocimiento correspondiente (el centro de responsabilidad de cada procedimiento diagnóstico y terapéutico no quirúrgico está anotado en el Anexo I).

Tabla 1.2. Coste unitario (€) de URVs por centro hospitalario y área de conocimiento. Año 2010.

	URVs de Laboratorio	URVs de Anatomía Patológica	URVs de Medicina Nuclear	URVs de Radiodiagnóstico
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN)	€ 0.39	€ 4.84	€ 7.48	€ 8.00
Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR)	€ 0.28	€ 8.63	€ 7.94	€ 9.19

Fuente: elaboración propia

1.2.2.2. Coste de la búsqueda de donante compatible

Como se ha comentado en el apartado introductorio, existen diferentes tipos de trasplantes en función del donante, de la fuente de progenitores hematopoyéticos y de la intensidad de quimioterapia o acondicionamiento del trasplante. En relación al tipo de trasplante según el donante, este puede ser autólogo, alogénico de donante emparentado o alogénico de donante no emparentado. En este último caso, es necesario proceder la búsqueda de un donante compatible. El procedimiento de búsqueda nacional y/o internacional conlleva unos costes específicos asociados a este tipo de trasplante. El coste de la búsqueda de donante para cada paciente fue facilitado por la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía. Dichos costes fueron actualizados a precios del año 2010 en base al Índice de Precios al Consumo (IPC) de Andalucía para la categoría de “Servicios hospitalarios” (Instituto Nacional de Estadística, 2011).

1.2.2.3. Transfusiones sanguíneas/ endoscopias/ colocación de catéter/ pruebas funcionales respiratorias/ aféresis.

Se cuantificó el número de transfusiones sanguíneas recibidas por cada paciente en cada etapa: concentrados de hematíes, concentrados de hematíes irradiados, concentrados de plaquetas, concentrados de plaquetas irradiadas, concentrados de plaquetas de donante único, concentrados de plaquetas de donante único irradiadas así como concentrados de plasma. Estos

datos se obtuvieron a partir del Centro Regional de Transfusión Sanguínea de cada centro hospitalario (HUVN y HUVR). Dada la no disponibilidad de dichos costes por ambos centros, se aplicaron los costes fijados en la Orden 14 de octubre de 2005 recogida en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (2005) por el que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía para el año 2005 y su modificación por la Orden de 1 de junio de 2010 (Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, 2010). No se detalla el coste asociado a los concentrados irradiados, por lo que se aplicó el coste correspondiente a cada concentrado sin irradiación.

De manera similar, se aplicaron los costes fijados en dicha normativa para pruebas cuyo coste no pudo obtenerse a través de la información disponible en ambos hospitales, como fueron colocación, control y retirada de catéter Hickman, pruebas funcionales respiratorias, proceso de aféresis y endoscopias. La tabla 1.3 recoge los costes para este grupo de procedimientos a precios fijados para el año 2010.

Tabla 1.3. Coste (€) de procedimientos hospitalarios obtenidos del Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Año 2010.

	Coste^a
Pruebas funcionales respiratorias: espirometría y pletismografía	€ 137.21
Colocación de catéter Hickman	€ 803.01
Retirada y control de catéter Hickman	€ 193.83
Aféresis de sangre periférica, determinación de CD34 y criopreservación de precursores hematopoyéticos	€ 1519.98
Concentrado de plaquetas criopreservadas	€ 97.78
Concentrado de plaquetas de donante único por aféresis	€ 411.10
Concentrado de hematíes criopreservados	€ 230.65
Plasma procedente de sangre entera securizado	€ 29.47
Gastroscoopia	€ 96.64
Colonoscopia	€ 81.15
Broncoscopia	€ 161.55

Fuente: elaboración propia

^a Costes aplicados a ambos hospitales

1.2.2.4. Farmacia y citostáticos

Información referente al consumo farmacéutico hospitalario de cada paciente en las diferentes etapas, la retirada de fármacos en farmacia externa, así como el consumo de productos quimioterápicos asociados a cada paciente fueron cedidos por el Servicio Farmacéutico de cada centro hospitalario. El coste asociado a cada producto farmacéutico estuvo contabilizado a Precios de Venta de Laboratorio (PVL) en el momento de la administración. El coste total para cada etapa fue actualizado al año 2010 en base al Índice de Precios al Consumo (IPC) de Andalucía para la categoría de “Medicamentos, otros productos farmacéuticos y material terapéutico” (Instituto Nacional de Estadística, 2011).

1.2.2.5. Consultas y estancias hospitalarias

El coste medio asociado a una consulta en el Hospital de Día médico de Hematología, una consulta al Servicio de Urgencias, un día de ingreso en el Servicio de Hematología o un día de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se obtuvo a partir de la Contabilidad Analítica de cada centro hospitalario (INFORCOAN-HyD).

Dichos costes no se encuentran disponibles de manera desagregada y específica en la aplicación informática INFORCOAN-HyD. Por ello, tuvieron que ser calculados a partir de la información disponible y facilitada por cada centro hospitalario según se detalla a continuación:

- Coste medio de una consulta al Hospital de Día médico de Hematología: se calculó como el cociente entre el coste total del Hospital de Día médico de Hematología, y el número de consultas totales en dicho servicio (primeras consultas y sucesivas) en el año 2010.
- Coste medio de una asistencia a Urgencias: se determinó como el coste total de urgencias no ingresadas en el Servicio de Urgencias del Hospital General, dividido por el número de urgencias totales atendidas en dicho servicio para el año 2010.

- Coste medio de una estancia en el Servicio de Hematología: este coste se estimó como la diferencia del coste total de hospitalización en el Servicio de Hematología y el coste empleado en productos farmacéuticos (para evitar una doble contabilización), todo ello dividido entre el número de estancias en el Servicio de Hematología en el año 2010.
- Coste medio de una estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): este coste se calculó como la relación entre el coste total de hospitalización en la UCI y el número de estancias en dicha unidad en el año 2010.

La tabla 1.4 refleja el coste medio de cada procedimiento hospitalario descrito anteriormente obtenido a partir de la Contabilidad Analítica de cada centro hospitalario. Dichos costes incluyen los costes controlables como: coste de personal, fungible y equipamiento servicios (limpieza, alimentación, lavandería, mantenimiento...) y farmacia (a excepción de las estancias en el Servicio de Hematología, que dada la disponibilidad de datos referentes al consumo farmacéutico durante las estancias hospitalarias pudieron ser restados del coste total de hospitalización en dicho Servicio).

Tabla 1.4. Coste medio (€) de los procedimientos hospitalarios obtenidos de la Contabilidad Analítica de cada centro hospitalario. Año 2010.

	Coste medio de consulta Hospital de Día	Coste medio de consulta Servicio de Urgencias	Coste medio de una estancia en Servicio de Hematología	Coste medio de una estancia en UCI
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN)	€ 52.06	€ 153.29	€ 686.88	€ 1639.8
Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR)	€ 49.6	€ 142.14	€ 662.06	€ 1428.99

Fuente: elaboración propia

1.2.3. Análisis estadístico

El procedimiento para estimar el coste total sanitario fue el siguiente. En primer lugar, se cuantificó el número de recursos sanitarios consumidos por cada paciente en las tres etapas del tratamiento. Posteriormente se aplicó el coste correspondiente a cada recurso sanitario empleado. El sumatorio de todos los costes de los distintos procedimientos hospitalarios se configura como el coste directo sanitario total para cada paciente en cada etapa: pretrasplante, trasplante, postrasplante y total anual. Cabe señalar que el coste total anual incluye todas las etapas por lo que a efectos de tiempo engloba aproximadamente 15 días más de los 365 días del año natural (ver Figura 1.2).

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra objeto de estudio. Se cuantificó el número medio de los recursos sanitarios más consumidos y el coste asociado. El valor medio, desviación estándar, mínimo y máximo fueron detallados para obtener una completa información, dada la enorme variabilidad de consumo de recursos entre pacientes y por etapas.

Para comparar las diferencias estadísticas entre las “k” muestras de una variable respecto al coste sanitario total, se aplicaron test de inferencia no paramétrica para cada etapa. Dichos test son válidos en muestras pequeñas y no exigen condición de normalidad de las variables. En concreto, se aplicó el contraste no paramétrico de muestras independientes de Kolmogorov-Smirnov para el caso en que se dispusiera de 2 muestras, ya que este test detecta todo tipo de diferencias en las distribuciones, es decir, en la tendencia central (media, mediana), en la dispersión y en la asimetría:

$$\text{Contraste: } \left\{ \begin{array}{l} H_0 : F_n(x) = F_m(x) \\ H_1 : F_n(x) \neq F_m(x) \end{array} \right\}$$

El contraste no paramétrico de muestras independiente Kruskal-Wallis se utilizó para contrastar más de dos muestras (k). En el caso en que existieran diferencias significativas en el grupo, las diferentes muestras fueron además contrastadas dos a dos.

$$\text{Contraste: } \left\{ \begin{array}{l} H_0 : F_1(x) = \dots = F_k(x) \\ H_1 : \text{existe alguna distinta} \end{array} \right\}$$

Por último, se estimó un modelo de regresión lineal múltiple con el fin de determinar qué factores influyen en el coste sanitario en cada etapa. El modelo de regresión lineal múltiple se formuló como:

$$Y_i = \beta_1 + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_k X_{ki} + u_i, \quad i = 1, \dots, n$$

donde Y_i es la variable dependiente, β_1 la constante del modelo, β_k los parámetros estimados asociados a cada variable independiente, X_{ki} las variables independientes y u_i la perturbación aleatoria o término de error del modelo.

Se estimaron cuatro modelos de regresión lineal múltiple cuyas variables dependientes fueron el coste del pretrasplante, coste del trasplante, coste del postrasplante y el coste total anual. Como variables independientes sociodemográficas se incluyeron el género (hombre/mujer) y la edad del paciente en el momento del trasplante (la edad fue centralizada en la mediana); y como variables clínicas se tuvieron en cuenta la situación hematológica del paciente en el momento del trasplante (primera remisión completa/otra remisión completa o remisión parcial), el tipo de trasplante según el donante (autólogo/alogénico DE/alogénico DNE); el tipo de trasplante según la fuente de progenitores hematopoyéticos (sangre periférica/médula ósea/sangre de cordón umbilical); el tipo de trasplante según el acondicionamiento quimioterápico (estándar/intensidad reducida) y la recaída de la enfermedad tras la realización del trasplante.

Los cuatro modelos contienen las mismas variables explicativas permitiendo comparar los resultados en las distintas etapas analizadas. A excepción de la variable “recaída” debido a su condición, fue incluida únicamente en el modelo correspondiente al postrasplante y coste total. Los cuatro modelos estimados se formularon como sigue:

Modelo 1:

$$\text{Coste_Pretrasplante}_i = \beta_1 + \beta_2(\text{Alogénico_Emparentado})_{2i} + \beta_3(\text{Alogénico_NoEmparentado})_{3i} + \beta_4(\text{Médula_Ósea})_{4i} + \beta_5(\text{Cordón_Umbilical})_{5i} + \beta_6(\text{Intensidad_Reducida})_{6i} + \beta_7(\text{Otra_Remisión})_{7i} + \beta_8(\text{Mujer})_{8i} + \beta_9(\text{Edad})_{9i} + u_i, \quad i = 1, \dots, 86$$

Modelo 2:

$$\text{Coste_Trasplante}_i = \beta_1 + \beta_2(\text{Alogénico_Emparentado})_{2i} + \beta_3(\text{Alogénico_NoEmparentado})_{3i} + \beta_4(\text{Médula_Ósea})_{4i} + \beta_5(\text{Cordón_Umbilical})_{5i} + \beta_6(\text{Intensidad_Reducida})_{6i} + \beta_7(\text{Otra_Remisión})_{7i} + \beta_8(\text{Mujer})_{8i} + \beta_9(\text{Edad})_{9i} + u_i, \quad i = 1, \dots, 86$$

Modelo 3:

$$\text{Coste_Postrasplante}_i = \beta_1 + \beta_2(\text{Alogénico_Emparentado})_{2i} + \beta_3(\text{Alogénico_NoEmparentado})_{3i} + \beta_4(\text{Médula_Ósea})_{4i} + \beta_5(\text{Cordón_Umbilical})_{5i} + \beta_6(\text{Intensidad_Reducida})_{6i} + \beta_7(\text{Otra_Remisión})_{7i} + \beta_8(\text{Mujer})_{8i} + \beta_9(\text{Edad})_{9i} + \beta_{10}(\text{Recaída})_{10i} + u_i, \quad i = 1, \dots, 86$$

Modelo 4:

$$\text{Coste_Total_Anual}_i = \beta_1 + \beta_2(\text{Alogénico_Emparentado})_{2i} + \beta_3(\text{Alogénico_NoEmparentado})_{3i} + \beta_4(\text{Médula_Ósea})_{4i} + \beta_5(\text{Cordón_Umbilical})_{5i} + \beta_6(\text{Intensidad_Reducida})_{6i} + \beta_7(\text{Otra_Remisión})_{7i} + \beta_8(\text{Mujer})_{8i} + \beta_9(\text{Edad})_{9i} + \beta_{10}(\text{Recaída})_{10i} + u_i, \quad i = 1, \dots, 86$$

Se consideraron los niveles de significación estadística estándar de 1%, 5% y 10%. Para la realización de todos los análisis estadísticos se utilizó el programa estadístico STATA 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

1. 3. RESULTADOS

Según se observa en la tabla 1.5, un total de 86 pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica, recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos entre los años 2007 y 2011, en los centros sanitarios HUVN y HUVR. El 51.16% eran hombres y la edad media en el momento del trasplante fue de 43 años. El 40.7% de los pacientes fueron diagnosticados de LAM tipo M-5, seguida de LAM tipo M-1 (15.12%) y LAM tipo M-2 (11.63%). La mitad de los pacientes recibió un trasplante de progenitores alogénico DE, mientras que un 30.23% recibió un trasplante alogénico DNE y un 19.77% trasplante autólogo. En la mayoría de los casos la principal fuente de obtención de células madre fue de sangre periférica (86.05%). El 74.42% de los trasplantes se realizaron bajo un acondicionamiento quimioterápico estándar. Los pacientes se encontraban en primera remisión completa antes de entrar a trasplante en el 79.07% de los casos. El 75.58% de los pacientes no recayeron durante el primer año tras el trasplante; sin embargo, los pacientes que sí sufrieron una recaída lo hicieron en una media de 163 días tras el trasplante. El 38.37% de los pacientes fallecieron durante el primer año tras tras la realización del TPH, siendo la media de supervivencia de 163 días (desviación estándar: 99.64). Las principales causas de fallecimiento fueron la recaída, progresión de la enfermedad o infección.

La tabla 1.6 refleja el número medio de recursos sanitarios consumidos por paciente a lo largo de las diferentes etapas del tratamiento. Se observa una media de 32 días de ingreso en el Servicio de Hematología durante el pretrasplante y de 26 días en el postrasplante. Las consultas a Urgencias y al Hospital de Día se incrementan de 0 y 1 durante el pretrasplante, a una media de 2 y 16 consultas durante la fase postrasplante, respectivamente. La justificación radica en que el estado de salud del paciente en la etapa pretrasplante es estable con escasas complicaciones médicas, por lo que rara vez se precisa asistir a una consulta de Urgencias. Asimismo, tan sólo una consulta al Hospital de Día es programada previa a la realización del trasplante. Durante la

Tabla 1.5. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

	n	%
Total	86	100
Sexo		
Hombre	44	51.16
Mujer	42	48.84
Edad (media; desv. estand; min-max)	43; 11.74; 16-63	
Provincia de trasplante		
Sevilla	56	65.12
Granada	30	34.88
Tipo de diagnóstico		
LAM -M0	2	2.33
LAM -M1	13	15.12
LAM -M2	10	11.63
LAM -M3	1	1.16
LAM -M4	16	18.60
LAM -M5	35	40.70
LAM -M6	4	4.65
LAM -M7	1	1.16
LAM -secundaria a SMD	1	1.16
<i>Datos perdidos</i>	3	3.49
Tipo de trasplante según el donante		
Autólogo	17	19.77
Alogénico Emparentado	43	50.00
Alogénico No Emparentado	26	30.23
Tipo de trasplante según fuente de progenitores		
Médula ósea	1	1.16
Sangre periférica	74	86.05
Cordón umbilical	11	12.79
Tipo de trasplante según acondicionamiento		
Intensidad reducida	22	25.58
Estándar	64	74.42
Situación hematológica inicial		
En 1º remisión completa	68	79.07
En otra remisión completa	13	15.12
En remisión parcial	5	5.81
Recaída de la enfermedad		
No	65	75.58
Si	21	24.42
Día de la recaída (media; desv.estand.; min-max)	163.35; 103.98; 32-365	
Exitus		
No	53	61.63
Si	33	38.37
Día exitus (media; desv.estand.; min-max)	163.00; 99.64; 2-353	

Causa exitus		
Recaída o progresión de la enfermedad	10	30.30
Relacionado con el trasplante: Infección	12	36.36
Relacionado con el trasplante: EICH-crónica	2	6.06
Relacionado con el trasplante: Fallo orgánico	4	12.12
Otro	3	9.09
<i>Datos perdidos</i>	2	6.06

LAM: leucemia aguda mieloblástica; SMD: síndrome mielodisplásico

realización del trasplante el paciente se encuentra ingresado en la Unidad de Trasplante de Hematología, por lo que no se requiere de ambos servicios.

Predominan los estudios biológicos, los cultivos microbiológicos y las transfusiones de sangre durante la etapa postrasplante, con importantes incrementos respecto de las etapas anteriores. En el caso de las transfusiones, por ejemplo, se pasa de una media de 13 transfusiones sanguíneas por persona durante el trasplante, a 23 transfusiones sanguíneas durante el año posterior al trasplante (incremento del 76.92%).

El coste total medio anual del trasplante se estimó en €87,831.83, siendo el coste medio del pretrasplante de €11,134.57, el coste medio de realización efectiva del trasplante de €36,093.48 y el coste medio del postrasplante de €40,603.78 (Tabla 1.7). En concreto, el coste medio estimado durante el pretrasplante asciende a esta cuantía debido principalmente al elevado coste que supone la búsqueda de donante compatible en determinados pacientes cuando se trata de trasplantes alogénicos DNE. El coste medio de búsqueda de donante en pacientes que han recibido un TPH alogénico DNE es de €16,478.00 (véase Tabla 1.9), observándose un coste mínimo de €1,188.63 y un máximo de €30,425.67. Por el contrario, en el caso de los trasplantes autólogo y alogénico DE, el coste de la etapa pretrasplante es considerablemente inferior, siendo la media de €5,822.73 y €7,268.76 respectivamente frente al no emparentado (€21,001.14), en la etapa pretrasplante (ver Tabla 1.8).

Tabla 1.6. Número medio de recursos hospitalarios consumidos por paciente. Análisis por etapas.

	Pretrasplante			Trasplante			Postrasplante			Total anual		
	Media	D.S.	Mín-Máx	Media	D.S.	Mín-Máx	Media	D.S.	Mín-Máx	Media	D.S.	Mín-Máx
Estancia en Servicio de Hematología	0.53	1.18	0-8	32.33	15.11	2-98	25.89	38.39	0-170	58.76	42.93	10-223
Estancia en UCI	0.00	0.00	0-0	0.28	1.91	0-17	0.53	2.53	0-20	0.81	3.13	0-20
Consulta a Urgencias	0.00	0.00	0-0	0.00	0.00	0-0	2.17	3.91	0-33	2.17	3.91	0-33
Consulta al Hospital de Día	1.00	0.00	1-1	0.00	0.00	0-0	16.03	11.56	0-49	17.03	11.56	1-50
Estudios biológicos	3.81	0.39	3-4	43.23	27.78	0-150	65.00	57.85	0-291	112.05	67.89	28-355
Estudios de serología	1.00	0.00	1-1	7.33	8.15	0-36	17.37	18.2	0-92	25.7	21.33	1-101
Cultivos microbiológicos	0.00	0.00	0-0	15.24	15.12	1-101	31.29	31.54	0-174	46.53	36.41	3-192
Estudios de imagen. Radiología	3.00	0.00	3-3	4.57	4.97	0-24	10.47	10.46	0-45	18.03	11.99	3-52
Transfusiones del banco de sangre	0.23	0.98	0-7	13.53	18.12	0-126	23.14	41.09	0-263	36.91	45.32	0-283

D.S. desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

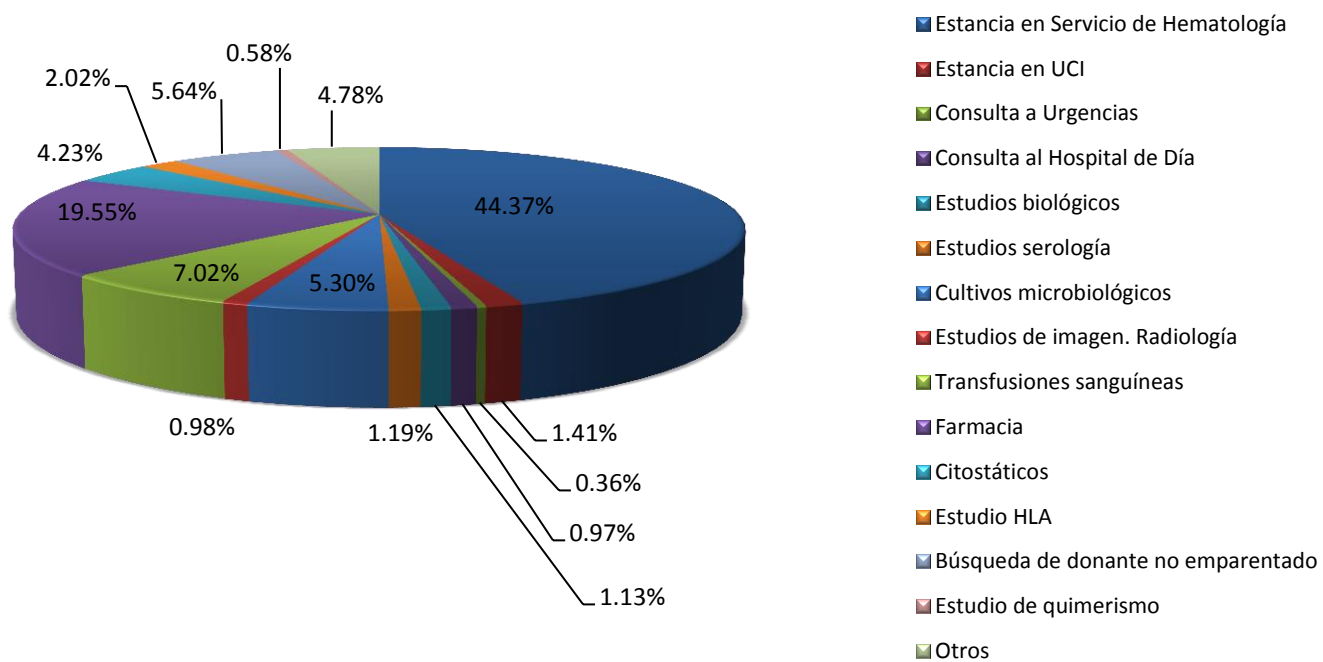
Tabla 1.7. Coste (€) medio por paciente de cada procedimiento hospitalario. Análisis por etapas.

	Pretrasplante (€)			Trasplante (€)			Postrasplante (€)			Coste total medio anual (€)		
	Media	D.S.	Mín.- Máx.	Media	D.S.	Mín.- Máx.	Media	D.S.	Mín.- Máx.	Media	D.S.	Mín.- Máx.
Estancia en Servicio de Hematología	365.38	811.85	0.00-5,495.04	21,448.96	10,278.82	590.00-64,881.88	17,347.16	25,751.73	0.00-116,769.60	39,161.51	28,925.39	590.00-147,639.40
Estancia en UCI	0.00	0.00	0.00-0.00	457.62	3,138.14	0.00-27,876.66	791.31	3,685.79	0.00-28,579.80	1,248.93	4,764.48	0.00-28,579.80
Consulta a Urgencias	0.00	0.00	0.00-0.00	0.00	0.00	0.00-0.00	314.26	558.04	0.00-4,690.62	314.25	558.04	0.00-4,690.62
Consulta al Hospital de Día	50.46	1.18	49.60-52.06	0.00	0.00	0.00-0.00	805.85	578.47	0.00-2,430.40	856.31	578.27	49.6-2,480.00
Estudios biológicos	164.79	76.78	20.16-244.75	347.69	233.97	0.00-1,228.38	482.58	467.38	0.00-2,303.53	995.05	602.81	214.27-3,062.09
Estudios serología	235.95	39.08	207.51-289.03	263.61	269.85	0.00-1,446.12	557.88	633.61	0.00-2,724.19	1,057.43	772.69	207.51-3,409.77
Cultivos microbiológicos	0.00	0.00	0.00-0.00	1,250.46	1,387.89	9.80-7,207.17	3,429.42	4,225.14	0.00-24,796.70	4,679.87	4,921.94	30.79-27,564.59
Estudios de imagen. Radiología	263.67	4.23	257.93-266.75	116.87	160.40	0.00-670.87	484.80	994.84	0.00-7,608.00	865.34	1,026.62	257.93-8,193.93
Transfusiones del banco de sangre	35.09	135.92	0.00-684.46	2,255.51	2,618.17	0.00-16,757.52	3,909.86	7,049.71	0.00-45,779.51	6,200.48	7,572.91	0.00-48,266.59
Farmacia	38.31	278.32	0.00-2,525.70	7,255.39	14,068.54	383.93-89,030.45	9,959.26	22,747.13	0.00-130,423.4	17,252.98	28,104.14	436.69-13,5261.5
Citostáticos	0.00	0.00	0.00-0.00	2,554.41	6,469.88	3.32-50,170.09	1,176.38	4,796.62	0.00-35,801.80	3,730.79	8,055.88	3.32-50,170.09
<i>Procedimientos específicos de cada etapa</i>												
Estudio HLA	1,773.26	944.07	0.00-2,708.34	-	-	-	-	-	-	1,773.26	944.07	0.00-2,708.34
Búsqueda de donante no emparentado	4,981.73	8,761.11	0.00-30425.67	-	-	-	-	-	-	4,981.73	8,761.11	0.00-30,425.67
Recogida y procesamiento de progenitores (Aféresis)	1,908.81	1,668.09	0.00-7,599.90	-	-	-	-	-	-	1,908.81	1,668.09	0.00-7,599.90
Estudio de quimerismo	-	-	-	-	-	-	515.64	429.09	0.00-2022.23	515.64	429.09	0.00-2,022.23
Coste medio total	11,134.57	7,956.71	3,127.00-35,841.42	36,093.48	26,411.22	2,845.09-14,1310.00	40,603.78	57,640.85	193.83-334,114.20	87,831.83	68,274.34	17,777.75-409,746.00

D.S. desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Durante la realización del trasplante, el mayor coste se debe fundamentalmente a los días de ingreso hospitalario (€21,448.96), seguido del coste farmacéutico (€7,255.39) y del coste quimioterápico (€2,554.41) muy seguido de las transfusiones sanguíneas (€2,255.51). Este patrón de comportamiento se repite durante la siguiente etapa, postrasplante, puesto que a pesar de la reducción del coste de estancia hospitalaria, esta sigue teniendo el mayor peso de gasto (€17,347.16), seguido del consumo farmacéutico (€9,959.26) que se ve aumentado en €2,703.87 por paciente respecto al consumo durante la etapa del trasplante. El coste quimioterápico deja de tener peso en esta etapa (€1,176.38) a favor de los procedimientos de diagnóstico (cultivos microbiológicos, estudios de serología y estudio biológicos) representando un coste total de €4,469.88. Ello es debido esencialmente a que el consumo de productos quimioterápicos se reduce de manera drástica tras el trasplante, y nuevas complicaciones como infecciones, virus, rechazo del trasplante o EICH pueden aparecer, siendo necesarias la realización de numerosas pruebas diagnósticas para determinar la razón de dichas complicaciones, ingresos hospitalarios para su control y elevado consumo farmacológico para combatirlas (Redaelli et al., 2004b; Wingard et al., 2011). Como puede observarse, los valores mínimos y máximos de costes durante el postrasplante varían extraordinariamente: por ejemplo, en el caso del consumo farmacéutico, desde cero hasta €130,423.40. En este sentido, es preciso señalar la existencia de pacientes que han fallecido durante el trasplante y por tanto, el coste correspondiente a la etapa postrasplante es nulo. Por el contrario, otros pacientes han sufrido importantes complicaciones durante el seguimiento anual posterior al trasplante, requiriendo largas estancias hospitalarias, pruebas diagnósticas, consumo de fármacos o incluso estancias en la UCI. En este último caso y comparando con las etapas anteriores, son sólo tres los pacientes que ingresaron en la UCI durante el trasplante y siete durante el postrasplante. Se observa en general un coste medio superior correspondiente a la etapa postrasplante que el asociado al propio trasplante.

Gráfico 1.1. Distribución del coste total medio anual (€) por procedimiento

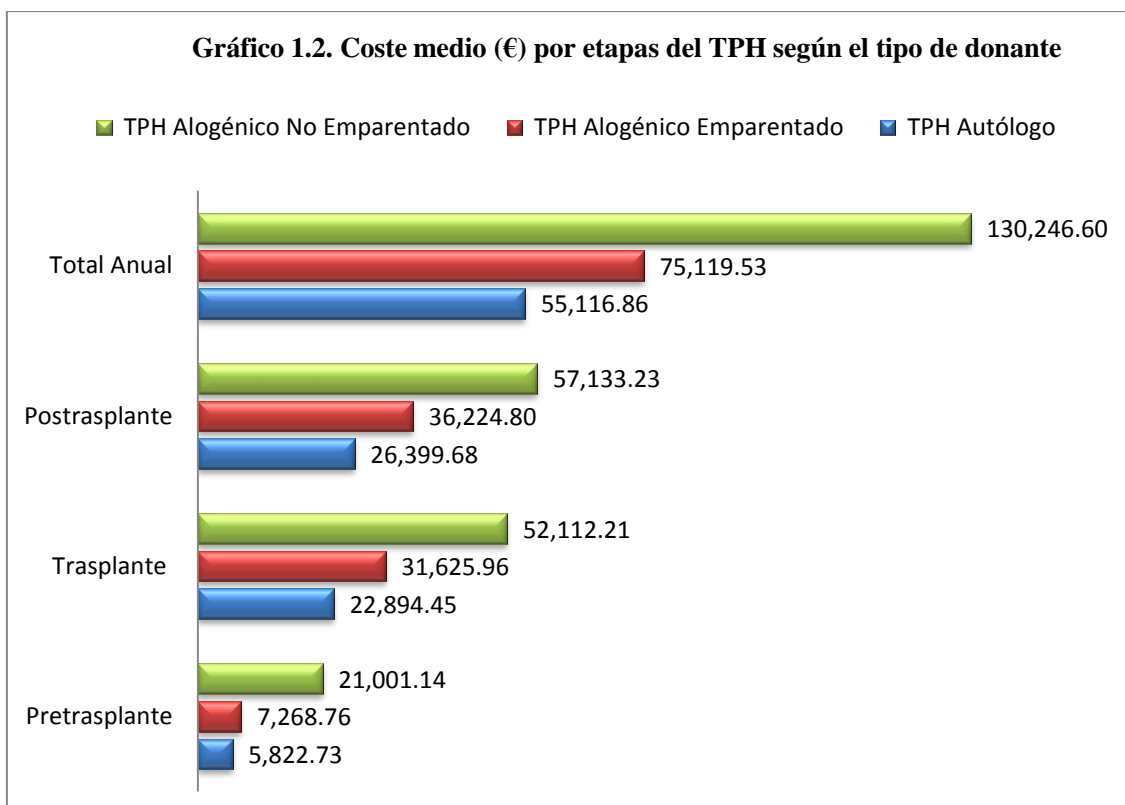


Fuente: elaboración propia

En términos generales, la gráfica 1.1 representa la distribución del coste total medio anual por paciente. Se observa que el 44.37% del coste total se debe a las estancias hospitalarias, el 19.55% al consumo farmacológico y en tercer lugar, se encuentran las transfusiones sanguíneas representando el 7.02% del coste total medio.

La tabla 1.8 muestra el coste medio por etapa en función de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes y compara diferencias estadísticamente significativas entre muestras de una misma variable (Test no paramétrico). Se observa que el coste total medio anual de un trasplante autólogo (incluyendo el coste inherente a cada etapa) es de €55,116.86 (el coste específico del trasplante es de €22,894.45); en el caso de un trasplante alogénico DE el coste total medio anual aumenta levemente hasta alcanzar €75,119.53 (el coste del trasplante es de €31,625.96); y por último, el coste total medio anual del trasplante alogénico DNE representa un coste muy superior en comparación con los dos anteriores, siendo este de €130,246.60 (coste de la fase de trasplante es de €52,112.21). Estas diferencias de coste entre los distintos tipos de trasplante también son reflejadas estadísticamente en los resultados de los contrastes no paramétricos realizados: se observan diferencias estadísticamente significativas en el coste total medio anual entre el trasplante autólogo y el alogénico DE ($p=0.045$), entre el trasplante autólogo y el trasplante alogénico DNE ($p=0.000$), y entre ambos trasplantes alogénicos ($p=0.000$). Estas diferencias en coste se manifiestan en todas las etapas (Tabla 1.8 y Gráfico 1.2).

Del mismo modo, se observan diferencias estadísticamente significativas entre el coste asociado al trasplante cuyos progenitores hematopoyéticos proceden de sangre periférica y los que proceden de cordón umbilical, en las etapas pretrasplante y durante el trasplante (€9,782.16 frente a €20,660.07, $p=0.000$; €31,854.18 frente a €66,139.01, $p=0.000$), no siendo así con los trasplantes cuyos progenitores hematopoyéticos proceden de médula ósea. Debemos de señalar que en este último caso sólo existe un paciente que recibió un trasplante de células madre procedente de médula ósea; por este motivo, la interpretación de los resultados inherentes a este paciente debe de hacerse con precaución.



Fuente: elaboración propia.

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Por otro lado, la situación clínica hematológica en la que se encuentra el paciente en el momento del trasplante está relacionada estadísticamente con el coste asociado a dicha etapa, siendo menor para aquellos pacientes que se encuentran en primera remisión completa de la enfermedad frente a los que no (€31,349.76 frente a €54,014.20, $p=0.003$).

Durante la etapa postrasplante, las variables clínicas anteriormente mencionadas dejan de ser estadísticamente significativas, evidenciándose la no existencia de diferencias significativas en coste cuando se realizan comparaciones por dichas variables. En su lugar, la recaída en la enfermedad o el fallecimiento del paciente son los factores que sugieren diferencias significativas en el coste, siendo mayor para aquellos pacientes que recaen y fallecen durante el postrasplante (€71,558.47 si el paciente recaee, frente a €30,603.04 si no recaee, $p=0.000$; €70,306.27 si fallece frente a €27,396.51 si no fallece, $p=0.019$).

En concreto, dada la significativa diferencia en el coste entre los diferentes tipos de

trasplante según el *tipo de donante* en las distintas etapas, se intentó averiguar cuáles eran los principales procedimientos hospitalarios que determinaban dicha variabilidad en el coste.

En este sentido, respecto al “*tipo de trasplante según el donante*”, la tabla 1.9 muestra las diferencias estadísticas en el coste de cada procedimiento hospitalario entre el trasplante autólogo, alogénico DE y alogénico DNE. Durante el pretrasplante se observan diferencias significativas en el gasto relacionado con los estudios biológicos (€22.95 del trasplante autólogo frente a €196.59 del alogénico DE, $p=0.000$ y frente a €204.92 del alogénico DNE, $p=0.001$). Del mismo modo, se observan diferencias asociadas a los estudios HLA de histocompatibilidad, los cuales sólo se realizan a los pacientes previstos para trasplante alogénico (se contabilizaron 5 estudios HLA por paciente que recibiría un trasplante alogénico, de los cuales uno se le realiza al propio paciente y el resto a cuatro familiares). Por otro lado, el coste asociado a la búsqueda de donante no emparentado, implica un extraordinario incremento del coste en el caso del trasplante alogénico DNE durante la etapa pretrasplante que el resto de trasplantes no requiere. Igualmente, el gasto derivado de la aféresis incrementa el gasto del trasplante autólogo durante dicha etapa, ya que en muchos casos resulta complicado movilizar las células madre de un organismo ya dañado (€3,665.83 (autólogo) frente a €2,368.34 (alogénico DE) y €3,665.83 (autólogo) frente a €0.00 (alogénico DNE)).

Durante el trasplante, los gastos derivados del ingreso hospitalario fueron casi dos veces superiores en los pacientes que recibieron un trasplante alogénico DNE (€26,676.45) frente a los que recibieron un trasplante autólogo (€16,074.84, $p=0.000$), y levemente superiores frente a los que recibieron un trasplante alogénico DE (€20,412.81, $p=0.047$). En lo referente a los procedimientos hospitalarios como son los estudios biológicos, estudios de serología, cultivos microbiológicos, transfusiones sanguíneas, farmacia y citostáticos, se observan diferencias en coste estadísticamente significativas en todos los procedimientos entre aquellos pacientes que recibieron un trasplante autólogo frente a los que recibieron un trasplante alogénico DNE, y entre los que recibieron un trasplante alogénico DE frente a los que recibieron un trasplante

Tabla 1.8. Comparación del coste medio (€) del TPH según las características sociodemográficas y clínicas del paciente. Análisis por etapas.

	Pretrasplante		Trasplante		Postrasplante		Total Anual	
	Media (D.S)	p-valor	Media (D.S.)	p-valor	Media (D.S.)	p-valor	Media (D.S.)	p-valor
Sexo		0.308		0.966		0.600		0.255
Hombre	12,380.02 (8,944.15)		37,297.53 (27,708.85)		42,822.18 (49,295.56)		92,499.73 (60,779.15)	
Mujer	9,945.74 (6,775.55)		34,944.16 (25,378.05)		38,486.21 (65,124.85)		83,376.11 (75,169.69)	
Edad (años)		0.164		0.717		0.305		0.525
<46	10,767.77 (8,539.22)		32,328.49 (20,651.05)		49,775.49 (68,681.52)		92,871.75 (81,211.68)	
≥46	11,453.54 (7,494.32)		39,367.38 (30,404.58)		32,628.38 (45,252.4)		83,449.3 (55,196.63)	
Tipo de trasplante según el donante		0.000		0.000		0.160		0.000
Autólogo (1)	5,822.73 (1,951.53)	0.005 - (1)vs.(2)	22,894.45 (9,590.11)	0.041 - (1)vs.(2)	26,399.68 (39,347.15)	0.054 - (1)vs.(2)	55,116.86 (38,225.84)	0.045 - (1)vs.(2)
Alogénico Emparentado (2)	7,268.76 (1,727.54)	0.000 - (1)vs.(3)	31,625.96 (23,620.03)	0.000 - (1)vs.(3)	36,224.8 (40806.73)	0.143 - (1)vs.(3)	75,119.53 (52,162.32)	0.000 - (1)vs.(3)
Alogénico No Emparentado (3)	21,001.14 (7,852.77)	0.000 - (2)vs.(3)	52,112.21 (30,917.27)	0.000 - (2)vs.(3)	57,133.23 (83986.28)	0.961 - (2)vs.(3)	130,246.60 (86,404.28)	0.000 - (2)vs.(3)
Tipo de trasplante según fuente de progenitores^a		0.000		0.000		0.574		0.004
Médula ósea (1)	6,432.83 (0.00)	0.6709- (1)vs.(2)	19,301.2 (0.00)	0.309 - (1)vs.(2)	4,648.19 (0.00)	0.309 - (1)vs.(2)	30,382.23(0.00)	0.139 - (1)vs.(2)
Sangre periférica (2)	9,782.16 (6,797.42)	0.111 - (1)vs.(3)	31,854.18 (23,967.38)	0.111 - (1)vs.(3)	39,359.17 (50,359.99)	0.469 - (1)vs.(3)	80,995.51 (60,824.33)	0.111 - (1)vs.(3)
Cordón umbilical (3)	20,660.07 (9,234.65)	0.000 - (2)vs.(3)	66,139.01 (21,116.83)	0.000 - (2)vs.(3)	52,245.27 (97,146.34)	0.714 - (2)vs.(3)	139,044.40 (95,151.58)	0.003 - (2)vs.(3)
Tipo de trasplante según acondicionamiento		0.226		0.596		0.237		0.681
Intensidad reducida	11,219.46 (6,679.17)		32,600.97 (28,715.99)		37,426.48 (50,087.43)		81,246.91 (58,841.12)	
Estándar	11,105.39 (8,399.02)		37,294.03 (25,701.15)		41,695.98 (60,346.55)		90,095.4 (71,517.35)	
Situación hematológica inicial		0.060		0.003		0.169		0.000
1º remisión completa	10,173.99 (7,315.54)		31,349.76 (21,522.8)		34,089.66 (45,701.36)		75,613.42 (55,479.2)	
No 1º remisión completa	14,763.43 (9,380.4)		54,014.20 (35,100.33)		65,212.67 (87,004.5)		13,3990.3 (91,231.15)	
Recaída de la enfermedad^b						0.000		0.011
No	-		-		30,603.04 (54,413.74)		80193.20 (67,758.53)	
Si	-		-		71,558.47 (57,572.56)		111475.2 (65,896.86)	

Exitus del paciente ^c		0.005	0.019	0.003
No	-	32,875.14 (24,959.76)	27,396.51 (38,158.46)	70,535.04 (54,135.76)
Si	-	56,336.49 (27,388.26)	70,306.27 (76,846.99)	79,549.4 (28,588.18)

La comparación estadística se ha realizado mediante los test no paramétricos de Kruskal-Wallis y Kolmogorov-Smirnov

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

***Indica nivel de significación al 1%, ** Indica nivel de significación al 5%

^a Sólo un individuo recibió un trasplante de médula ósea

^b No hay ninguna recaída de la enfermedad durante la fase del trasplante

^c Sólo cuatro individuos que fallecieron durante la fase del trasplante

alogénico DNE. En concreto, destacan por su mayor representatividad en el coste de dicha etapa el gasto farmacéutico (€1,645.60 trasplante autólogo frente a €12,782.46 trasplante alogénico DNE, $p=0.000$; €6,131.25 trasplante alogénico DE frente a €12,782.46 trasplante alogénico DNE, $p=0.000$) y el gasto en citostáticos (€1,454.86 trasplante autólogo frente a €5,279.30 trasplante alogénico DNE, $p=0.013$; €1,341.50 trasplante alogénico DE frente a €5,279.30 trasplante alogénico DNE, $p=0.001$). Adicionalmente, se presentan diferencias estadísticas en el coste de los cultivos microbiológicos entre los pacientes que recibieron un trasplante autólogo y un alogénico DE (€187.45 frente a €1,111.49, $p=0.000$), entre los pacientes que recibieron un trasplante autólogo y un alogénico DNE (€187.45 frente a €2,175.33, $p=0.000$) y entre los pacientes que recibieron un trasplante alogénico DE y un alogénico DNE (€1,111.49 frente a €2,175.33, $p=0.002$).

El postrasplante, como se ha comentado a lo largo del trabajo, representa la etapa de mayor vulnerabilidad del paciente, quedando expuesto a graves complicaciones como EICH, infecciones, progresión de la enfermedad, etc. No se observan diferencias estadísticamente significativas en el coste de ningún procedimiento entre los pacientes que recibieron un trasplante alogénico DE frente a los que recibieron un trasplante alogénico DNE. Si bien, sí que se presentan grandes diferencias con respecto al autólogo en los gastos asociados a los cultivos microbiológicos (€365 trasplante autólogo frente a €3,290.01 trasplante alogénico DE, $p=0.000$; €365 trasplante autólogo frente a €5663.62 trasplante alogénico DNE, $p=0.000$) y los estudios de quimerismo, consistentes en evaluar el grado de quimera alcanzado por el paciente tras el trasplante recibido de un donante. Este estudio no se realiza en los trasplantes autólogos ya que destaca más del doble de gasto realizado en farmacia por los pacientes que recibieron un trasplante alogénico DE frente a los que recibieron un autólogo (€8,798.59 frente a €3,286.08, $p=0.029$), así como en consultas al Hospital de Día médico (€850.21 frente a €565.35, $p=0.027$).

En conjunto y a lo largo de un año, se observa que los pacientes que recibieron un trasplante autólogo presentan un significativo menor gasto hospitalario en comparación con

Tabla 1.9. Comparación del coste medio (€) de los procedimientos hospitalarios del TPH según el donante. Análisis por etapas.

	TPH Autólogo	TPH Alogénico emparentado	<i>p</i> -valor	TPH Autólogo	TPH Alogénico no emparentado	<i>p</i> -valor	TPH Alogénico emparentado	TPH Alogénico no emparentado	<i>p</i> -valor
	Media (D.S)	Media (D.S)		Media (D.S)	Media (D.S)		Media (D.S)	Media (D.S)	
Estudio pretrasplante									
Estancia en Servicio de Hematología	360.72 (768.48)	381.64 (961.92)	0.98	360.72 (768.48)	341.53 (554.43)	0.682	381.64 (961.92)	341.53 (554.43)	0.568
Estancia en UCI	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-
Consulta a Urgencias	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-
Consulta al Hospital de Día	50.46 (1.21)	50.34 (1.14)	0.706	50.46 (1.21)	50.64 (1.23)	0.649	50.34 (1.14)	50.64 (1.23)	0.649
Estudios biológicos	22.95 (3.90)	196.59 (32.07)	0.000	22.95 (3.90)	204.92 (34.78)	0.001	196.59 (32.07)	204.92 (34.78)	0.311
Estudios serología	236.28 (40.15)	232.15 (37.88)	0.706	236.28 (40.15)	241.99 (41.07)	0.649	232.15 (37.88)	241.99 (41.07)	0.311
Cultivos microbiológicos	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-
Estudios de imagen. Radiología	263.63 (4.34)	264.08 (4.09)	0.706	263.63 (4.34)	263.01 (4.44)	0.649	264.08 (4.09)	263.01 (4.44)	0.311
Transfusiones sanguíneas	78.90 (195.85)	13.00 (85.25)	0.035	78.90 (195.85)	43.00 (154.42)	0.337	13.00 (85.25)	43.00 (154.42)	0.293
Farmacia	41.80 (136.6)	60.10 (385.06)	0.324	41.80 (136.60)	0.01 (0.04)	0.298	60.10 (385.06)	0.01 (0.04)	0.847
Citostáticos	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-
Estudio HLA	0.00 (0.00)	2,175 (354.98)	0.000	0.00 (0.00)	2,267.63 (384.87)	0.000	2,175 (354.98)	2,267.63 (384.87)	0.311
Búsqueda de donante no emparentado	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	16,478.00 (7,997.52)	0.000	0.00 (0.00)	16,478.00 (7,997.52)	0.000
Recogida y procesamiento de progenitores (Aféresis)	3,665.83 (1704.38)	2,368.34 (896.31)	0.001	3,665.83 (1704.38)	0.00 (0.00)	0.000	2,368.34 (896.31)	0.00 (0.00)	0.000
Trasplante									
Estancia en Servicio de Hematología	16,074.84 (3240.77)	20,412.81 (10118.11)	0.005	16,074.84 (3240.77)	26,676.45 (11,428.25)	0.000	20,412.81 (10118.11)	26,676.45 (11,428.25)	0.047
Estancia en UCI	1,639.8(6761.07)	76.27 (500.13)	0.476	1,639.8(6761.07)	351.34 (1,607.95)	0.7336	76.27 (500.13)	351.34 (1,607.95)	0.701
Consulta a Urgencias	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-
Consulta al Hospital de Día	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-
Estudios biológicos	265.89 (202.09)	318.67 (232.48)	0.197	265.89 (202.09)	449.14 (229.09)	0.002	318.67 (232.48)	449.14 (229.09)	0.006
Estudios serología	206.05 (302.60)	255.58 (284.62)	0.131	206.05 (302.60)	314.51 (218.72)	0.027	255.58 (284.62)	314.51 (218.72)	0.114
Cultivos microbiológicos	187.45 (186.18)	1,111.49 (996.21)	0.000	187.45 (186.18)	2,175.33 (1,780.06)	0.000	1,111.49 (996.21)	2,175.33 (1,780.06)	0.002
Estudios de imagen. Radiología	60.00 (71.98)	110.71 (161.00)	0.785	60.00 (71.98)	164.23 (189.77)	0.096	110.71 (161.00)	164.23 (189.77)	0.088
Transfusiones sanguíneas	1,323.26 (1,259.58)	1,742.14 (2,057.61)	0.786	1,323.26 (1,259.58)	3,714.10 (3,452.73)	0.000	1,742.14 (2,057.61)	3,714.10 (3,452.73)	0.005

Farmacia	1,645.69 (1,599.66)	6,131.25 (15,031.80)	0.034	1,645.69 (1,599.66)	12,782.46 (15,373.88)	0.000	6,131.25 (15,031.80)	12,782.46 (15,373.88)	0.000
Citostáticos	1,454.86 (1,952.72)	1,341.50 (2,325.37)	0.651	1,454.86 (1,952.72)	5,279.30 (10,941.79)	0.013	1,341.50 (2,325.37)	5,279.30 (10,941.79)	0.001
Postrasplante									
Estancia en Servicio de Hematología	14876.84 (24905.27)	16010.06 (19869.84)	0.306	14876.84 (24905.27)	21,173.73 (34,234.82)	0.502	16010.06 (19869.84)	21,173.73 (34,234.82)	0.715
Estancia en UCI	1777.62 (6918.16)	199.39 (965.23)	0.324	1777.62 (6918.16)	1125.34 (3,551.48)	0.983	199.39 (965.23)	1125.34 (3,551.48)	0.264
Consulta a Urgencias	257.39 (251.58)	340.54 (718.75)	0.94	257.39 (251.58)	307.97 (383.37)	0.859	340.54 (718.75)	307.97 (383.37)	0.995
Consulta al Hospital de Día	565.35 (398.28)	850.21 (510.75)	0.027	565.35 (398.28)	889.74 (740.21)	0.158	850.21 (510.75)	889.74 (740.21)	0.921
Estudios biológicos	323.54 (278.99)	457.79 (339.84)	0.084	323.54 (278.99)	627.54 (677.31)	0.232	457.79 (339.84)	627.54 (677.31)	0.728
Estudios serología	241.11 (242.67)	558.62 (516.32)	0.016	241.11 (242.67)	763.76 (875.94)	0.125	558.62 (516.32)	763.76 (875.94)	0.965
Cultivos microbiológicos	365.00 (548.80)	3290.01 (2510.15)	0.000	365.00 (548.80)	5,663.62 (6,189.31)	0.000	3290.01 (2510.15)	5,663.62 (6,189.31)	0.234
Estudios de imagen. Radiología	359.21 (454.36)	454.36 (1156.64)	0.669	359.21 (454.36)	617.26 (964.85)	0.383	454.36 (1156.64)	617.26 (964.85)	0.594
Transfusiones sanguíneas	3390.21 (5916.88)	2833.05 (3803.42)	0.774	3390.21 (5916.88)	6030.53 (10,742.92)	0.467	2833.05 (3803.42)	6030.53 (10,742.92)	0.514
Farmacia	3286.08 (7926.13)	8798.59 (17023.06)	0.029	3286.08 (7926.13)	16,242.07 (34,037.81)	0.060	8798.59 (17023.06)	16,242.07 (34,037.81)	0.856
Citostáticos	218.29 (415.79)	1025.76 (3935.51)	0.999	218.29 (415.79)	2,051.92 (7,115.79)	0.914	1025.76 (3935.51)	2,051.92 (7,115.79)	0.837
Estudio de quimerismo	0.00 (0.00)	608.91 (309.87)	0.000	0.00 (0.00)	698.51 (483.87)	0.000	608.91 (309.87)	698.51 (483.87)	0.355
Total anual									
Estancia en Servicio de Hematología	31,312.40 (21,057.13)	36,804.52 (23,079.12)	0.127	31,312.40 (21,057.13)	48,191.72 (37,573.6)	0.044	36,804.52 (23,079.12)	48,191.72 (37,573.6)	0.293
Estancia en UCI	3,417.42 (9,347.66)	275.66 (1,072.69)	0.202	3,417.42 (9,347.66)	1,440.68 (3,802.68)	0.786	275.66 (1,072.69)	1,440.68 (3,802.68)	0.224
Consulta a Urgencias	257.39 (251.58)	340.54 (718.75)	0.94	257.39 (251.58)	307.97 (383.37)	0.859	340.54 (718.75)	307.97 (383.37)	0.995
Consulta al Hospital de Día	615.81 (398.51)	900.55 (510.57)	0.024	615.81 (398.51)	940.38 (739.79)	0.156	900.55 (510.57)	940.38 (739.79)	0.887
Estudios biológicos	612.39 (293.75)	973.06 (508.95)	0.016	612.39 (293.75)	1,281.61 (747.87)	0.001	973.06 (508.95)	1,281.61 (747.87)	0.076
Estudios serología	683.44 (414.76)	1,046.36 (683.59)	0.052	683.44 (414.76)	1,320.27 (983.69)	0.047	1,046.36 (683.59)	1,320.27 (983.69)	0.465
Cultivos microbiológicos	552.45 (592.32)	4,401.51 (3,105.51)	0.000	552.45 (592.32)	7,838.95 (6,621.42)	0.000	4,401.51 (3,105.51)	7,838.95 (6,621.42)	0.021
Estudios de imagen. Radiología	682.85 (485.06)	829.16 (1,212.19)	0.755	682.85 (485.06)	1,044.59 (951.81)	0.082	829.16 (1,212.19)	1,044.59 (951.81)	0.076
Transfusiones sanguíneas	4,792.36 (5,931.27)	4,588.18 (4,605.50)	0.986	4,792.36 (5,931.27)	9,787.64 (10,846.00)	0.044	4,588.18 (4,605.50)	9,787.64 (10,846.00)	0.018
Farmacia	4,973.57 (7,809.77)	14,989.94 (26,427.26)	0.019	4,973.57 (7,809.77)	29,024.53 (34,895.03)	0.000	14,989.94 (26,427.26)	29,024.53 (34,895.03)	0.013
Citostáticos	1,673.16 (1,922.98)	2,367.26 (4,939.05)	0.993	1,673.16 (1,922.98)	7,331.22 (12,559.59)	0.018	2,367.26 (4,939.05)	7,331.22 (12,559.59)	0.003

La comparación estadística se ha realizado mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis de comparación dos a dos.

D.S. Desviación estándar; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCI: unidad de cuidados intensivos.

p-valor <0.01 es un nivel de significación al 10%; p-valor <0.05 es un nivel de significación al 5%; p-valor <0.001 es un nivel de significación al 1%

pacientes que recibieron un trasplante alogénico DE, en los procedimientos hospitalarios tales como consultas al Hospital de Día (€615.81 frente a €900.55, $p=0.029$), estudios biológicos (€612.39 frente a €973.06, $p=0.016$), cultivos microbiológicos (€552.45 frente a €4,401.51, $p=0.000$), y consumo farmacéutico (€1,673.16 frente a €2,367.26, $p=0.019$). Asimismo, presentan un menor gasto en comparación con pacientes que recibieron un trasplante alogénico DNE en los días de ingreso hospitalario en el Servicio de Hematología (€31,312.40 frente a €48,191.72, $p=0.044$), estudios biológicos (€612.39 frente a €1,281.61, $p=0.001$), estudios de serología (€683.44 frente a €1,320.27, $p=0.0047$), cultivos microbiológicos (€552.45 frente a €7,838.95, $p=0.000$), transfusiones sanguíneas (€4,792.36 frente a €9,787.64, $p=0.044$), consumo farmacéutico (€4,973.57 frente a €29,024.53, $p=0.000$) y de citostáticos (€1,673.16 frente a €7,331.22, $p=0.018$). Por su parte, los pacientes que recibieron un trasplante alogénico DE y los que recibieron un trasplante alogénico DNE también presentan diferencias significativas en costes, siendo mayor en este último el gasto asociado a pruebas microbiológicas (€4,401.51 frente a €7,838.95, $p=0.021$), transfusiones sanguíneas (€4,588.18 frente a €9,787.64, $p=0.018$), consumo farmacéutico (€14,989.94 frente a €29,024.53, $p=0.013$) y consumo de citostáticos (€2,367.26 frente a €7,331.22, $p=0.003$).

Por otro lado, la estimación de los diferentes modelos estadísticos de regresión lineal múltiple se representan en la tabla 1.10, poniendo de manifiesto la influencia de cada variable en el coste total de cada etapa y en el coste total anual, controlando por el resto de variables del modelo. El ajuste global de los cuatro modelos es estadísticamente significativo al nivel del 1%, revelando un buen ajuste global de los mismos.

Por etapas, durante el *pretrasplante* se observa un incremento significativo del coste total en €15,795.42 del trasplante alogénico DNE respecto a un trasplante autólogo, manteniendo el resto de variables constantes. En la etapa *trasplante*, la fuente de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical incrementa el coste total del trasplante en €21,711.41 respecto a un TPH de sangre periférica, y en €14,068.29 si el paciente no se encuentra en primera remisión completa respecto a si se encontrara en remisión completa. Durante el *primer año* tras

el trasplante, la única variable que ha mostrado un parámetro estadísticamente significativo es la “recaída de la enfermedad”. En este sentido, si un paciente recae durante el primer año tras el trasplante, el coste total de dicho periodo incrementa en €45,581.08.

Finalmente, teniendo en cuenta todas las etapas de tratamiento, los factores que influyen en el *coste total anual* del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica son el trasplante alogénico DNE (el coste total se incrementa en €56,629.56), la situación en la que se encuentra el paciente en el momento del trasplante (el coste total aumenta en €41,573.08) y la recaída en la enfermedad durante el primer año tras el trasplante (el coste total asciende en €41,573.08) (Tabla 1.10).

1.4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

El objetivo principal de este primer capítulo ha sido evaluar el coste directo sanitario de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos utilizando el método directo o bottom-up para el cálculo de costes por proceso, en pacientes diagnosticados de LAM, en base a un horizonte temporal de un año. Los resultados muestran un coste total medio anual de €87,831.83, siendo el coste medio del estudio pretrasplante de €11,134.57, el coste del propio trasplante de €36,093.48 y el coste de la etapa postrasplante de €40,603.78. Del coste total medio anual, los procedimientos hospitalarios que cobran mayor protagonismo son el ingreso hospitalario, el cual representa el 44.37% del coste total, el consumo farmacéutico (19.55%) y las transfusiones sanguíneas (7.02%).

En este sentido, la desagregación de costes permite determinar cuáles son los procedimientos sanitarios que mayor coste representan en cada etapa. En concreto, durante el estudio pretrasplante, la búsqueda de donante no emparentado supone el 44.74% del coste total, siendo el coste medio de la búsqueda de donante compatible de €16,478.00. La recogida y procesamiento de progenitores supone el 17.14% y los estudios HLA el 15.9%. Durante el

Tabla 1.10. Factores que influyen en el coste directo sanitario (€) del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Análisis por etapas.

	Pretrasplante		Trasplante		Postrasplante		Total Anual	
	Coef.	Error Estándar	Coef.	Error Estándar	Coef.	Error Estándar	Coef.	Error Estándar
Tipo de trasplante según donante (Ref. Autólogo)								
Alogénico emparentado	1,895.31	1,493.91	6,912.55	7,474.14	6,867.50	17,380.11	15,334.89	18,994.52
Alogénico no emparentado	15,795.42***	1,840.29	15,396.61	9,207.09	25,634.85	21,370.48	56,629.56**	23,355.55
Tipo de trasplante según la fuente (Ref. Sangre periférica)								
Médula ósea	-211.17	4,907.92	-3,816.66	24,554.71	-17,213.48	57,275.30	-22,942.57	62,595.51
Sangre de cordón umbilical	-742.02	1,924.97	21711.41**	9,630.79	172.90	22,518.17	20,341.01	24,609.85
Tipo de trasplante según acondicionamiento (Ref. Estándar)								
Intensidad reducida	-389.67	1,419.45	-3,540.48	7,101.60	7,467.25	16,511.07	3,225.19	18,044.75
Situación hematológica inicial (Ref. 1ª remisión completa)								
Otra remisión completa o remisión parcial	-414.99	1,335.26	14068.29**	668,039.00	27,644.94	15,533.81	41,573.08**	15,359.88
Sexo (Ref. hombre)								
Mujer	1,184.53	1,045.22	-1,268.78	5,229.30	-2,050.25	12,208.71	-1,743.08	13,342.76
Edad centralizada								
	-22.74	49.98	-36.93	250.07	-806.16	580.18	-867.63	634.07
Recaída en la enfermedad (Ref. No)								
Si	-	-	-	-	45581.08***	14,054.39	41,573.08***	15,359.88
Constante								
	5,050.07***	1,322.87	23721.93***		9,401.03	15,993.99	39,450.45**	17,479.64
N								
	86		86		86		86	
Prob > F								
	0.000		0.000		0.031		0.000	
R²								
	0.686		0.288		0.206		0.324	

Estimación de los modelos de regresión lineal múltiple

***Indica nivel de significación al 1%, ** Indica nivel de significación al 5% , *Indica nivel de significación al 10%

trasplante, el 54.43% del coste total se corresponde con el coste de hospitalización, el 20.10% con el consumo farmacéutico y el 7.07% con el consumo quimioterápico. Proporciones similares son las publicadas recientemente por Leunis et al. (2013) en el tratamiento de LAM en Holanda. Finalmente durante el primer año postrasplante, el peso del coste en hospitalización se reduce (42.72%), aumenta el coste farmacológico (24.53%) dadas las complicaciones postrasplante asociadas a infecciones, EICH, etc. (Svahn et al., 2006), y se incorporan en tercer lugar las pruebas diagnósticas (11.01%) en lugar del consumo quimioterápico.

Pocos han sido los estudios que han evaluado el coste del tratamiento en pacientes con LAM a nivel internacional y ninguno en España. Los resultados obtenidos serán comparados con los más recientes estudios que analizan el coste del TPH en LAM de la literatura internacional; sin embargo, a nivel nacional se acudirá a la literatura disponible que evalúa el coste del TPH en general.

En concreto, si se diferencia entre tipos de *trasplantes según el donante*, y de acuerdo a nuestro segundo objetivo, el trasplante de células madre autólogo es el más económico siendo el coste anual medio de €55,116.86 y el coste conjunto de la fase pretrasplante y del propio trasplante de €28,717.18; el trasplante alogénico de DE se estima en un coste anual medio de €75,119.53, siendo el coste del pretrasplante y el trasplante de €38,894.72; y por último, el coste del trasplante alogénico de DNE se contabilizó en €130,246.60, siendo €73,113.35 el coste de la fase pretrasplante y trasplante juntas. Estas diferencias en costes son estadísticamente significativas entre sí, corroborando los resultados de otros estudios nacionales e internacionales (Dufour et al., 1992; van Agthoven et al., 2002; Sánchez-Blanco et al., 2004; Saito et al., 2008). En concreto, Sanchez-Blanco et al. (2004) estimaron para España el coste de la fase pretrasplante y del trasplante autólogo en €23,891, y en €33,791 para el trasplante alogénico DE. Cifras no muy alejadas de las presentadas, teniendo en cuenta que su estudio se realizó en el año 2004. Los resultados obtenidos muestran un coste inferior a los estimados en otros países europeos. Van Agthovern et al. (2002) determinaron en una muestra de 97 adultos diagnosticados de LAM y leucemia linfoblástica aguda el coste medio del trasplante alogénico

DE y DNE en €45,000 y €84,948 respectivamente (incluyendo el estudio pretrasplante y la fase de trasplante). Un tercio de los costes en el caso de trasplante alogénico DNE fueron destinados a la búsqueda de un donante compatible. Dado el incremento en el número de donantes de médula ósea a lo largo de los años, encontrar un donante compatible no es tan costoso económicamente como hace unos años; es por ello, que los costes de búsqueda de donante de nuestro estudio son inferiores representando el 22.5% del coste total de la etapa pretrasplante y trasplante. Por otro lado, el estudio recientemente publicado por Leunis et al. (2013) señaló un coste muy superior al nuestro en lo referente a la etapa del trasplante, siendo de de €33,277 para el trasplante autólogo, €44,070 para el trasplante alogénico DE y €82,041 para el trasplante alogénico DNE. Sin embargo, los costes asociados al primer año postrasplante fueron significativamente menores que los nuestros habiéndose cuantificado en €5,889, €22,008 y €40,468 para el trasplante autólogo, alogénico DE y alogénico DNE respectivamente. Esto se debe principalmente al menor coste asociado a las variables medicación y estancias hospitalarias.

Al diferenciar el coste del TPH en función de *la procedencia de las células madre*, se sustenta lo manifestado por la literatura nacional e internacional que determina la no existencia de diferencias significativas en términos de coste entre los trasplantes de sangre periférica y los de médula ósea (Juliá et al., 1995; de Arriba et al., 1996; Manasanch et al., 1997; Saito et al., 2007). Sin embargo, sí que existen diferencias significativas en el coste del trasplante de sange periférica y el de sangre de cordón umbilical, siendo este último casi el doble de coste (€31,854.18 y €66,139.01 respectivamente). Esta diferencia se manifiesta también durante en el coste anual (€80,995.51 y €139,044.40 respectivamente). Nuestros resultados coinciden con los expuestos por Costa et al. (2007).

Por último, estudios publicados recientemente comparan el coste y la efectividad del *trasplante convencional o estándar frente al trasplante de intensidad reducida*, esperando que las diferencias sean significativas ya que los trasplantes de intensidad reducida requieren de un menor número de días de hospitalización durante el trasplante, aunque sin embargo está

asociado a mayores complicaciones postrasplante (Giralt et al., 1997). La literatura muestra resultados inconsistentes señalando que los costes dependen del curso del postrasplante y la situación en que se encuentre el paciente (Saito et al., 2008). En todo caso, los resultados presentados siguen la línea de los trabajos más recientes publicados, reflejando un menor pero no estadísticamente significativo coste anual en el caso del trasplante de intensidad reducida (Cordonnier et al., 2005; Imataki et al., 2010).

En conjunto, el análisis de regresión múltiple indica que el trasplante alogénico DNE, no encontrarse en primera remisión completa y la recaída de la enfermedad tras el trasplante incrementan el coste total anual. Sin embargo, factores sociodemográficos como el sexo o edad del paciente en el momento del trasplante, así como el tipo de trasplante según la fuente de células madre y el acondicionamiento quimioterápico no resultan ser determinantes significativos en el coste total anual.

El presente estudio presenta ciertas limitaciones que deben de ser detalladas. En primer lugar, el procedimiento del trasplante se realiza en una habitación de aislamiento con aire filtrado y en condiciones de higiene y control exhaustivas. Sin embargo, no ha sido posible disponer de datos relacionados con el coste asociado a la habitación de trasplante, puesto que tal información no se recoge en la Contabilidad Analítica de los hospitales con tal grado de desagregación. Sin embargo, se estima que el coste de estancia en la habitación de trasplante comparado con el coste de estancia hospitalaria no es muy superior. La información facilitada por expertos hematólogos que trabajan en la Unidad de Trasplante de ambos centros, determina que la atención de personal facultativo es similar a la recibida en la planta de Hematología, siendo la diferencia básica la instalación de aire de filtrado en las habitaciones. Una segunda limitación se corresponde con el coste referido al ingreso en la UCI y la consulta al Servicio de Urgencias cuyo coste incluye el coste de consumo farmacéutico. La dificultad de separar los costes farmacéuticos de los asociados a la estancia y la consulta, puede dar lugar a una leve doble contabilización. Aún así, hay que destacar que sólo tres pacientes ingresaron en UCI durante el trasplante y siete durante el postrasplante. Por último, se debe de señalar que el coste

asociado a la vacunación (Hepatitis B, *Antihaemophilus Influenzae* tipo B, Tétanos/Difteria, Antipoliomielítica Inactivada y Antineumocócica) no ha sido contabilizado dada la dificultad de acceso a los datos y la leve significatividad dentro del conjunto global de costes. Aún así se ha estimado un coste adicional alrededor de €130 por paciente.

No obstante, son varias las fortalezas inherentes a este trabajo además de tratarse de un estudio multicéntrico. En primer lugar, es el primer trabajo nacional que evalúa el coste directo sanitario del TPH en pacientes con LAM y el primero que evalúa el coste directo sanitario del trasplante alogénico DNE. En segundo lugar, no sólo tiene en cuenta el coste del procedimiento del trasplante sino que se ha realizado un seguimiento anual del mismo diferenciando entre etapas de tratamiento. La muestra de pacientes analizada es relativamente elevada en comparación con el resto de trabajos nacionales e internacionales, y finalmente, la recolección de la información ha sido realizada de manera homogénea por una única persona.

En conclusión, se puede afirmar que, si bien el método indirecto utilizado para el cálculo de los GRD estima un coste del trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo de €28,411 para el año 2010 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2010), no muy alejado del coste estimado mediante el método directo -en este caso para pacientes con LAM- (€22,894.45 (trasplante) o €28,717.18 (pretrasplante y trasplante)), el coste estimado para el trasplante alogénico dista bastante del estimado en este estudio. El código 803 GRD correspondiente al “Trasplante de médula ósea alogénico”, engloba tanto los trasplantes alogénicos DE como los DNE, no diferenciando entre sí y cuantificándose en €64,286 para el año 2010 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2010). Los resultados presentados completan los estudios nacionales diferenciando un coste para los trasplantes alogénicos emparentados de €31,625.96 (€38,894.72 si se tiene en cuenta la etapa pretrasplante y el trasplante) y de €52,112.21 (€73,113.35 si se tiene en cuenta la etapa pretrasplante y el trasplante) para los trasplante alogénicos no emparentados. Se presenta un problema de incertidumbre al no definirse con claridad si el coste en GRD está asociado únicamente a la etapa del trasplante o incluye la fase pretrasplante, en la que por ejemplo, los costes de búsqueda

de donante emparentado suponen un peso relativamente importante para los trasplantes alogénicos. En un futuro próximo, la inminente extensión de los trasplantes haploidénticos, cuyo coste será similar a los TPH alogénicos DE, repercutirá en una posible reducción de la actividad de trasplantes alogénicos DNE realizados, con las repercusiones económicas asociadas anteriormente descritas.

Los resultados mostrados en este capítulo pueden ser de utilidad para los hospitales públicos nacionales, permitiendo predecir y planificar gastos acorde a la incidencia de las enfermedades oncohematológicas. Asimismo, mientras que la efectividad de los tratamientos en LAM y otras enfermedades oncohematológicas es altamente evaluada a través de ensayos clínicos, el coste-efectividad y el coste-utilidad no son siempre evaluados. Los resultados obtenidos pueden ser combinados con los resultados de estudios de efectividad de actuales y futuras modalidades de TPH para determinar si los beneficios en salud de las nuevas terapias son superiores a los costes y por tanto fomentar y financiar su implementación.

Para concluir, es interesante señalar una actividad que a nivel nacional se empezó a efectuar en el Hospital Clínic de Barcelona en el año 2000, y que actualmente se está considerando en otros centros sanitarios españoles: la realización del trasplante autólogo en régimen domiciliario. Teniendo en cuenta que el 44% del coste total anual se debe a los ingresos hospitalarios, esta modalidad permitiría una reducción de los costes sanitarios, mejoraría la calidad de vida de los pacientes y se conseguiría una desmasificación de ingresos hospitalarios en los Servicios de Hematología permitiendo liberar camas para el uso de otros pacientes (Fernández-Avilés et al., 2006). Asimismo, recientes estudios han puesto de manifiesto las ventajas del tratamiento de pacientes con LAM en régimen ambulatorio como son la seguridad, la reducción de infecciones, la mejora de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de costes (Walter et al., 2011; Walter et al., 2013). Futuras líneas de investigación pueden ir encaminadas a la cuantificación de la magnitud económica, efectividad y coste-efectividad de nuevas formas de tratamiento en comparación con las actualmente existentes.

Sin embargo, pese al elevado coste directo sanitario del TPH para el tratamiento de la LAM, cuantificado en el presente capítulo, la tasa de mortalidad asociada a las enfermedades oncohematológicas permanece aún elevada, lo que da lugar a importantes pérdidas de productividad laboral para la sociedad en su conjunto. En el próximo capítulo se cuantificarán tales pérdidas.

CHAPTER 2

**THE COST OF LOST PRODUCTIVITY CAUSED BY
PREMATURE MORTALITY IN BLOOD CANCER PATIENTES
UNDERGOING STEM CELL TRANSPLANTATION**

2.1. INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) has stated that heart diseases, HIV and cancer will be the three most serious problems affecting the society in the future. Further, the WHO states that cancer is currently the second leading cause of death from non-communicable diseases (21%) after cardiovascular diseases (48%). Its attributable annual number of deaths worldwide is predicted to rise from 7.6 million in 2008 to 13 million in 2030 (World Health Organization, 2012). The International Agency for Research of Cancer (IARC) estimated 1,262.4 thousands deaths would occur in 2012 due to cancer, in the 27 countries of the European Union (UE-27) (excluding non-melanoma skin cancer) and 94.4 thousands deaths of them due to blood cancer (7.49% incidence rate) (Ferlay et al., 2013). Spain follows a similar trend being haematologic cancer the third most common cause of death among all types of cancer (Sociedad Española de Oncología Médica, 2014) being estimated 7.4 thousand deaths in 2012 (Ferlay et al., 2013). That means a 7.24% rate of hematologic cancer deaths out of the total cancer deaths (102.7 thousand) (Ferlay et al., 2013).

The development and progressive evolution of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in recent decades has been an important medical advance for reducing mortality rate associated with blood cancer. HSCT is at the top of the national transplant list, ahead of kidney and liver transplantations (2,552 and 1,093 respectively) (Organización Nacional de Trasplantes, 2013). This increase could be due to the reduction in the toxicity and mortality associated with the procedure allowing improvements in the survival rate. According to this, Wingard et al. (2011) estimated that if a patient is alive and disease free for 2 years after receiving a myeloablative allogeneic HSCT, the probability of being alive for 10 years is 85%. Martin et al. (2010) also estimated an 80.4% chance of 20 years of survival after transplantation in patients who had survived for at least 5 years after HSCT without recurrence of the original disease. However, HSCT remains associated with significant morbidity and mortality and it represents one example of the highest cost of specialized medicine in Spain as the Ministry of

Health, Social Services and Equity pointed out (2012) -whose cost has been quantified even higher in the Chapter 1- and also worldwide (Stranges et al., 2009). The availability of resources and external regulations has been identified as potential factors of getting in the way of the diffusion of these technologies (Gratwohl, et al., 2010).

In this context, the social and economic aspects of illnesses are becoming increasingly important given that they not only produce serious consequences for the health of those afflicted but also carry high social costs. Indirect costs studies such as time lost due to illness, commonly restricted to the lost production due to premature death and morbidity in the labour market are one of them. These studies quantify the economic value of the time that a person can not dedicate to work in a remunerated job that usually he/she was carrying out before suffering the loss of health. This information is useful for health care decision making.

As regards cancer, there are some international and national studies that have assessed the labour productivity losses due to mortality or morbidity in general cancer (Antoñanzas et al., 2006; European Society for Medical Oncology, 2007; Bradley et al., 2008; Oliva, 2012; Luengo-Fernandez et al., 2013; Hanly & Sharp, 2014). Others studies have focused on specific types of cancer such as cervical (Chang et al., 2004; Oliva et al., 2005; Insigna, 2006; Tang et al., 2010), pancreatic (Müller-Nordhorn et a., 2005; Tingstedt et al., 2011), skin (Morris et al. 2009; Guy & Ekwueme, 2011), prostate (Sangar et al., 2005; Jayadevappa et al., 2010) and a large number on breast cancer (Insigna, 2006; Lidgren et al., 2007; Broekx et al., 2011; Wan et al., 2013).

However, to our knowledge, few international studies have reported information about labour productivity losses in hematologic diseases. One of them was published two decades ago and took into account labour productivity losses due to morbidity and mortality in acute myeloid leukaemia in Sweden, as part of a cost of illness analysis (Tennvall et al., 1994). Also, two recent articles concerning chronic lymphocytic leukaemia (morbidity) and lymphoma (morbidity and mortality) were done in Germany (Reis et al., 2006; Blankart et al., 2013).

Leukaemia and lymphoma were also analysed between ten of the most important cancer in the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in two articles (Bardley et al., 2008; Hanly & Sharp, 2014). Just two Spanish studies mentions “diseases of the blood and disorders that affect immunity” as a group of study and calculate loss in labour productivity due to death, but it does not differentiate between haematologic diseases. Both studies were done by the same research team. The previous study quantified losses for the year of 2005 in Spain (Oliva, 2012) and the second one actualized the results for the period 2005-2009 (Peña-Longobardo et al., 2015). Detailed information on stages of oncohaematologic diseases and further characteristics were not available in any national neither international study. In addition, all of them follow the same methodology, the human capital method, and no specific study has been published associate to hematopoietic stem cell transplantation in spite of the increasing incidence in the society.

The aim of this chapter is to estimate detailed and useful information according to loss of labour productivity caused by premature death of blood cancer patients who received a stem cell transplantation.

2.2 METHODOLOGY

2.2.1. Data

Spain does not have a disaggregated national database containing details of treatment and mortality rates of malignant haematological diseases. The first step was to build a primary database using the two hospital registries from Haematology Department of University Hospital of Virgen del Rocío and from Haematology Department University Hospital of Virgen de las Nieves. Our sample took into account the total adult population (over 16 years of age) in the provinces of Granada and Seville who received HSCT between 2006 and 2011 and died before

July 2012. Diagnoses of the patients were leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome and other diseases.

2.2.2. Study design and statistical analysis

The expression "indirect cost" is used in the field of health to designate potential losses of production that causes a disease. That is, resources not generated for this reason. In the broadest sense, indirect costs would be taken into account: labor lost production, lost household production and leisure time lost by both, patients and for their informal caregivers. However, many of these items are difficult to estimate and are not counted in the national information, so usually the term "indirect costs" is restricted to the labour lost production. We focus this chapter to calculate the cost of lost labour productivity due to premature mortality.

We used standard statistic to describe the sample. Deaths were estimated in years of potential life lost (YPLL) and years of potential productive life lost (YPPLL). YPLL was calculated following the methodological recommendations of the Spanish National Statistics Institute which considers premature death to be the years a person would have left to live if not for an early mortality which does not occur at the usual age of death for its collective.⁵ The range was between 1 to 69 years. Then, we transformed YPLL into YPPLL by estimating the number of total deaths during working age, in other words, between 16 and 65 years of age, being 65 the legal age of retirement at the time of the study in Spain. No discount rate was used for these calculations.

The costs due to early mortality were calculated by applying a slightly adjusted *human capital (HC) method* to the field of health. In this approach, an increase in the level of human capital (where health is an essential component) increases a person's productivity in the labour market and in the home or non-market area where goods are produced that become part of their

⁵ Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones según la causa de muerte. Metodología. Available in: http://www.ine.es/daco/daco42/sanitarias/metodologia_00.pdf.

utility function. To produce potential gains in labour productivity, individuals are interested in investing in education, job training and health. Focusing on the last point, negative effects on the health of an individual might cause undesirable effects on its productivity at work and home, and loss of leisure time not just for patients but also for caregivers. So, if an individual leave the labour market for a short or long term because of illness, the society will have a large loss in productivity until the worker go back to his/her job. In case of workers leave the labour market due to a premature mortality, their labour productivity to the end of their working life will have been lost by the society (Becker, 1964; Ben-Porath, 1967; Grossman, 1972).

The average earnings (wage) of a worker are considered a reasonable estimation of labour productivity (Ben-Porath, 1967; Grossman, 1972). We used them for estimating future labour productivity losses and we used an incidence approach. We calculated the number of deaths of working-age individuals. The age limit for workers to remain in the labour market was set at 65 years. Once the age of individuals at the time of death and their expected gross lifetime wages were known, the present and future flow of productivity lost because of premature death could be calculated. The expected earnings and the employment rate were applied to each case, controlling by age and gender up to the predetermined limit of 65 years, considering 65 as the legal age of retirement. Our calculations were performed based on the average gross wage figures contained in the last Spanish Wage Structure Survey of the National Statistics Institute at the time of this study (Instituto Nacional de Estadística, 2012). Employment data were obtained from the last Labour Force Survey, also conducted by the National Statistics Institute, which defines the employment rate as the percentage of the population that is employed in relation to the total population of working age (Instituto Nacional de Estadística, 2009). The costs were actualized for 2009. Two missing sets of data regarding death age were imputed using the unconditional mean method (White & Thompson, 2005).

Our base case took into account the annual growth rate of labour productivity in Spain from 2001 to 2012 which was 0.9%⁶ and 4.3% as the annual discount rate which is the mean profitability of 10-year government bonds in Spain, from 2002 to 2012 (Fernández et al., 2013). This is coherent with the recent methodological suggestions in economic evaluations in Spain (López-Bastida et al., 2010; Puig-Junoy et al., 2014) and other countries.⁷ For the sensitivity analysis, we varied annual growth rates between 0%-2% and annual discount rates between 0%-6% as standard measures for an easy comparison with international literature (López-Bastida et al., 2010).

We carried out an additional sensitivity analysis for estimating the labour productivity losses using the *friction cost (FC) method*. This is another used approach for estimating productivity losses. In this approach, workers who are forced to leave their jobs because of illness or mortality do not cause as large loss for society as Human Capital method. In the case of short absences, non-urgent jobs can be cancelled or assumed by internal workers or made up when the person returns to work. In the case of long absences or premature mortality, they will be replaced by another external worker. The only productivity loss occurs while the post remains vacant. The authors estimated that this period could range between 2.5 and 3.5 months and it is called “friction period” (Koopmanschap & van Ineveld, 1992; Koopmanschap et al., 1995).

2.3. RESULTS

492 patients were transplanted between 2006 and 2011 and 179 of them had died as of July 2012. This was 36.4% of the total transplanted patients. The descriptive characteristics of

⁶ European Commission. EUROSTAT. Labour productivity, annual data.

Available in: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=nama_aux_lp&lang=en

⁷ International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around The World: <http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp>

the study sample are shown in table 2.1. The average age at death was 45. The mean survival days from transplant day were less than one year (303 days). 54.2% of the patients were male

Table 2.1. Characteristics of patients.

Characteristics	Number	Rate (%)
Sample	179	100
Age at transplantation (mean; s.d.; range)	44; 13; 16–67	-
Age at death (mean; s.d.; range)	45; 13; 16–68	-
Survival days (mean; s.d.; range)	306; 313; 1–1,811	-
Gender		
Male	97	54.2
Female	82	45.8
Diagnosis		
Acute myeloid leukaemia	51	28.5
Acute lymphoid leukaemia	23	12.8
Hodgkin lymphoma	17	9.5
Non-Hodgkin lymphoma	30	16.7
Multiple myeloma	27	15.0
Myelodysplastic Syndrome	12	6.7
Other	19	10.8
Type of donor		
Autologous	81	45.3
Related allogeneic	67	37.4
Non-related allogeneic	31	17.3
Stem cell source		
Peripheral blood	162	90.5
Umbilical cord	12	6.7
Bone marrow	5	2.8
Conditioning regimen		
Myeloablative	138	77.1
Non-myeloablative	41	22.9
More than one transplant		
Two HSCT	26	14.5
Three HSCT	1	0.5

S.d.: standard deviation; HSCT: Haematopoietic stem cell transplantation

(97 patients). The disease with the highest rate of mortality was acute myeloid leukaemia (28.5%), followed of Non-Hodgkin lymphoma (16.7%) and multiple myeloma (15.0%). According to the type of transplantation in function of the type of donor, 45.3% of the patients received an autologous HSCT and 37.4% related allogeneic HSCT. In function of the stem cell

source, 90.5% received peripheral blood stem cell transplantation. And 77.1% patients received myeloablative conditioning regimen. 15.8% of the patients needed a second further transplantation.

According to distribution of deaths by age and gender, we found most of the deaths happened in the 50-59 age group (27.37%) followed by the 40-49 age group (22.35%). However, detailed information reflected that under 30 years of age, the death rate of men was higher than that of women (16.49% vs. 9.76%). On the other hand, over 30 years of age, the death rate of men is lower than that of women, except for the 50-59 age group (Table 2.2). Acute leukaemia was the disease with the highest rate of mortality (41.34% of deaths), being also the highest rate of death between men (46.39%).

Table 2.2. Number of deaths by age group, diagnosis and gender in 2006-2011.

Ages	Female		Male		Total	
	Total	%	Total	%	Total	%
≤ 19	1	1.22	7	7.22	8	4.47
20–29	7	8.54	9	9.28	16	8.94
30–39	19	23.17	18	18.56	37	20.67
40–49	19	23.17	21	21.65	40	22.35
50–59	20	24.39	29	29.90	49	27.37
60–64	9	10.97	10	10.31	19	10.61
≥65	7	8.54	3	3.09	10	5.59
Total	82	100	97	100	179	100
≤30	8	9.76	16	16.49	24	13.41
30–50	38	46.34	39	40.21	77	43.02
≥50	36	43.90	42	43.30	78	43.58
Diagnosis	Total	%	Total	%	Total	%
Acute leukaemia	29	35.37	45	46.39	74	41.34
Lymphoma	23	28.05	24	24.74	47	26.26
Other malignant diseases	30	36.58	28	28.87	58	32.40
Total	82	100	97	100	179	100

The YPLL and YPPLL were identified as 4,268 and 3,563 respectively being higher in men (Table 2.3). This is due to more men died after SCT in our sample and almost 20% died before 30 years of age as we shown in table 2.2.

Table 2.3. Distribution by age and gender of the YPLL and YPPLL due to premature mortality in blood cancer patients undergoing a HSCT in 2006-2011.

	Age (years)							Gender		Total
	< 19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–64	>65	Female	Male	Total
YPLL	415	711	1,285	958	733	137	29	1,847	2,421	4,268
YPPLL	383	647	1,137	798	537	61	0	1,527	2,036	3,563

YPLL: Years of potential life lost; YPPLL: Years of potential productive life lost; HSCT: Haematopoietic stem cell transplantation

In our base case, we estimated €31.4 million as the cost of labour productivity lost due to premature mortality. The maximum and minimum values obtained in the sensitivity analysis ranged between €61.5 using 2% as the annual growth rate and 0% as the annual discount rate, and €24.7 million using 0% as the annual growth rate and 6% as the annual discount rate. The standard rate characterized by 1% annual growth rate and 3% as annual discount rate valued €36.2 million (Table 2.4).

Table 2.4. Labour productivity losses (€) due to premature deaths in blood cancer patients undergoing a HSCT for the year 2009. Human Capital method.

Growth of Labour Productivity	Annual Discount Rate			
	0%	3%	4.3%	6%
0%	46,209,137	32,489,469	28,613,914	24,712,273
0.9%	52,450,125	35,966,116	31,409,524	26,856,795
1%	53,063,463	36,252,708	31,617,805	26,994,025
2%	61,533,245	40,762,003	35,164,776	29,656,030

HSCT: Haematopoietic stem cell transplantation

The average potential production loss per person who has had a transplant and died prematurely of blood cancer was €185,855, taking into account our base case (Table 2.5). Variables such as gender or age can influence these results. Our results show that 69.47% of

the total productivity losses are generated by men (€21,823,126) and 30.52% by women (€9,586,397) in our baseline case. Additionally, almost 60% of productivity losses are generated by people who die between 30 and 49 years of age, and most of them between 30 and 39 (33.73%). However, in contrast, it is important to keep in mind that most of the people died between ages 50 and 59 (Table 2.1).

Table 2.5. Labour productivity losses (€) due to premature deaths by age group and gender in blood cancer patients undergoing a HSCT for the year 2009. HC method. Base case (0.9%, 4.3%).

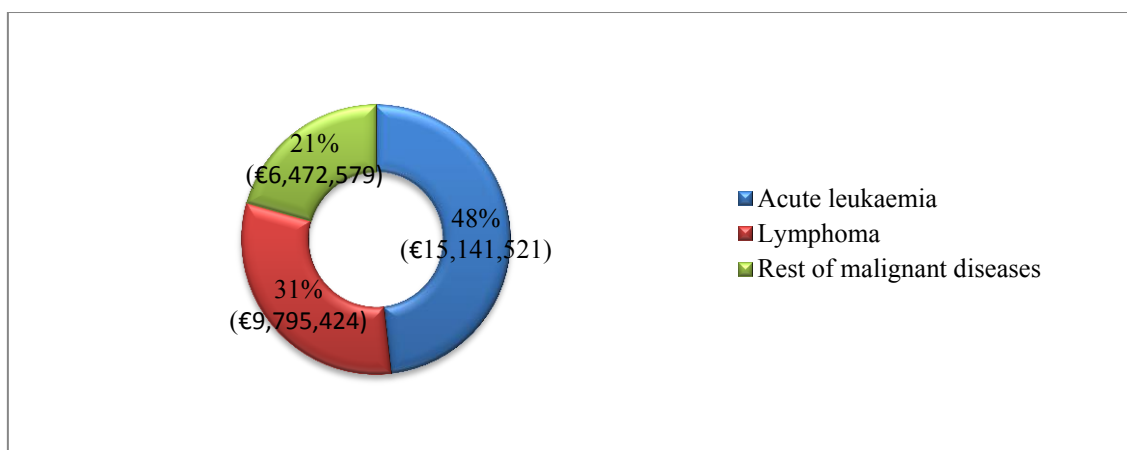
Age	Female	Male	Total	%
≤ 19	239,032	2,603,106	2,842,138	9.05
20-29	1,716,844	3,583,395	5,300,239	16.87
30-39	3,967,202	6,627,791	10,594,993	33.73
40-49	2,547,146	5,509,152	8,056,299	25.65
50-59	1,046,626	3,311,696	4,358,322	13.88
60- 64	69,547	187,986	257,533	0.82
≥ 65	-	-	-	-
Total	9,586,397	21,823,126	31,409,524	100
Total/person	128,819	232,161	185,855	100

HSCT: Haematopoietic stem cell transplantation

Figure 2.1 presents the cost of lost labour productivity by diagnosis. We divided into three haematological disease groups according to their incidence: acute leukaemia, lymphoma and other malignant diseases (the rest of our sample). The highest losses were accounted for leukaemia (€15 mill.) because of the highest death rate. However, lymphoma accounted the highest losses per death (€212,944) in spite of the number of deaths was the smallest. This is because the average age of death in patients with lymphoma was the smallest for both, male and female (40 and 43 years old). On the other hand, the less labour productivity losses were generated by “other haematological malignant diseases” whose lost per death was €132,093. This is because the average age of death was the highest (52 years old for male and female). In a sensitivity analysis, the FC method showed labour productivity losses of €480,153 (€2,841 per person) for society, assuming the friction period at 2.5 months. It rises to €672,214 (€3,977 per person) when using 3.5 months as the friction period. Variations between different approaches

can be seen. The FC method (2.5 months) shows 1.52% of the costs of those determined by the HC method (Table 2.6).

Figure 2.1. Labour productivity losses (€) due to premature mortality by diagnosis in blood cancer patients undergoing a HSCT, for the year 2009. Base case (0.9%, 4.3%).



	Number of deaths (before 65 years old)	Average female age of death (s.d)	Average male age of death (s.d.)	Total productivity losses (€)	Total productivity losses/person (€)
Acute leukaemia	74	44 (10)	41 (14)	15,141,521	204,615
Lymphoma	46	43 (12)	40 (13)	9,795,424	212,944
Rest of malignant diseases	49	52 (14)	52 (12)	6,472,579	132,093

S.d.: standard deviation

Table 2.6. Sensitivity analysis of labour productivity losses (€) in blood cancer patients undergoing a HSCT for the year 2009.

	Labour productivity losses (€)
Human Capital method. Base case (0.9%; 4.3%)	31,409,524
Friction Cost method (2.5 months)	480,152
Friction Cost method (3.5 months)	672,214
FC (2.5 months) vs. HC	1.52%

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation; FC: Friction cost; HC: Human capital

2.4. CONCLUSIONS AND DISCUSSION

The European Society for Medical Oncology concluded, after reviewing many international articles that labour productivity costs accounted for more than two-thirds of the total costs of cancer (European Society for Medical Oncology, 2007). However, few studies have been published relating to non-health care costs in the haematologic area, even though stem cell transplantation is an essential part of the treatment for increasing survival rate of patients and one of the most expensive therapies in Spain (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012) and worldwide (Stranges et al., 2009). Our study partially fills the knowledge gap highlighted by many authors on non-health care costs in the haematologic area (Redaelli et al., 2004a; Kasteng et al., 2007; Preussler et al., 2012).

We examined the potential labour productivity loss that society could gain if the transplantations were effective enough to allow oncohaematologic patients being alive and continue working in the labour market or as housewives or whatever they were doing before the disease. This subgroup of patients received the best available treatment according to the clinical protocol, but premature mortality and productivity losses are still high. We conclude that, in a sample of 179 transplanted patients, 3,563 years of potential productivity life could be gained and productivity losses because of early death have been €31.4 million for the society (€480,152 with the FC method). In other words, our findings suggest that the society could save on average €185,855 per surviving patient if they could have a quality of life good enough to continue their lives as before the disease. These losses may be avoided increasing improvements in the stem cell transplantation. Furthermore, our results suggest labour productivity losses are distributed in a different way by gender and ages. 69.5% of the productivity losses are associated to men (€21,823,126). This is due to the incorporation of economic information such as labour force participation and wage rates into the estimates, which usually inflate male costs relative to female costs, as many other articles pointed out (Bradley et al., 2008; Antoñanzas et al., 2006; Luengo-Fernández et al., 2013; Hanly & Sharp, 2014). Relative to the age, almost 60% of the

productivity losses are associated to people who die between 30 and 49 years of age, with a slightly higher distribution of deaths in females than males. However, under 30 years old, the distribution of deaths in males is almost double than females (16.49% vs. 9.76%). By diagnosis, the highest labour productivity losses (41.34%) are produced by leukaemia. It is because of the highest rate of death. However, if we take into account the cost per death, the highest labour productivity losses per death are produced by lymphoma. It is because the average age of death in patients with lymphoma is smaller (40 and 43 years old for male and female respectively).

Regarding international literature, a recent article published by Hanly & Sharp (2014) estimated the cost of lost productivity due to premature mortality among the 10 most common cancers in Ireland. Their results show the blood cancer is one of the most costly cancers. In males, the most costly cancer per death between all types of cancer was leukaemia (€426,247 per death) and non-hodgkin's lymphoma was the third one (€385,480 per death). In females, non-hodgkin's lymphoma was again the third one (€157,289 per death). Those costs are very high if we compare with our results, however, this difference can be due to the labour market conditions in Ireland whose wages are higher than in Spain. The article written by Bradley et al. (2008) shows similar results to ours. They estimated cancer-related productivity costs in United States and they pointed out hodgkin's lymphoma was the second most expensive site (\$544,118 per cancer death). Leukaemia was calculated in \$240,387 and non-hodgkin's lymphoma in \$219,407 per death. In 2007, Kim et al. (2008a) published a similar article studying the economic burden in cancer in Korea. Leukaemia was the second most costly cancer (\$167,000 per death), hodgkin's lymphoma was estimated in \$157,000, non-hodgkin's lymphoma in \$128,000, and multiple myeloma in \$89,000 per death, at prices of 2002.

Just two studies have specialized in the estimation of loss labour productivity due to premature mortality associated with blood cancer. Reis et al. (2006) determined a total amount of €669 million because of the labour productivity loss due to premature mortality of all types of malignant lymphoma for Germany in 2000. Non-hodgkin lymphoma was the lymphoma with

the highest losses because of a higher mortality rate. Tenvall et al. (1994) researched lost labour productivity due to premature mortality in patients with acute myeloid leukaemia in Sweden. They concluded the cost was SEK 213,176, at 1992 prices, representing 91% of labour productivity costs. Loss per patient could not be calculated because of the lack information in both articles about the number of deaths of people under 65 years of age.

According to the national literature, there are no more than four articles that calculate labour productivity losses due to premature mortality among different types of cancer. Antoñanzas et al. (2006) findings conform with our results for gender; they also concluded that labour productivity losses due to premature mortality are distributed in an unequal way by gender in oncologic patients being higher in men. Their results show an average labour productivity loss per premature death due to cancer of €92,592 (prices actualized to the year 2003). In 2011, Oliva (2012) conformed with the results of Antoñanzas et al. and pointed out that loss of labour productivity caused by premature cancer mortality was 90,550 € per patient in Spain. Oliva et al. (2005) also published a study on the calculated loss labour productivity caused by premature death due to cervical and breast cancer. The losses were calculated as €69,332 and €52,486 per premature death, respectively. They also compared HC vs. FC methods obtaining sharp differences between them. Just two studies took into account haematologic diseases in their analyses. The first one calculated a total of €189,828 of labour productivity loss due to premature mortality per patient diagnosed with “diseases of the blood and blood organs and disorders that affect immunity and hematopoietic system” for the year of 2005 (Oliva, 2012). This article was actualized by the same research team recently. They estimated a total of €172,061 for the same disease group for the year 2009 (Peña-Longobardo et al., 2015). These results are totally according with ours. However, they should be seen carefully given the heterogeneity of the group.

Large differences exist in the results obtained in each study. This happens because variables, such as type of cancer, methodology used, age or gender, influence the results and

make comparison between studies more difficult (Johannesson & Karlsson, 1997; Mishan, 1990; Oliva et al., 2005; Bradley et al., 2008). Comparison within a common disease would be helpful for interpreting the results. Also, none study determines if the patients were treated by a transplantation.

Losses are smaller in the Friction Cost method, representing just the 1.52% of losses showed by the Human Capital method. From that method, the labour productivity losses in our sample of 179 transplanted patients are €480,153, in other words, €2,841 per patient. There is no agreement about which method is the best one and both have been criticized. Following Koopmanschap & van Ineveld (1992) and Koopmanschap et al. (1995) the HC method overestimates the results. In a short-term period due to an illness, they consider the loss of production can be firstly assumed by internal labour reserves; secondly, non-urgent jobs can be cancelled and thirdly the individuals can make up for the loss of production when they return to work. In a long-term period absences or premature deaths, the workers can be immediately replaced by someone unemployed (after a friction period). However, Johannesson & Karlsson (1997) and Liljas (1998) explain that the FC method breaks basic axioms of economic theory, which says firms only employ labour until the marginal value equals the marginal cost of labour. If the marginal cost for these workers exceeds their marginal value to the firm, they would not be employed, according to economic theory. Furthermore, in a short-time, if individuals are able to make up for the loss of production when they return to work it would probably mean the individuals would either have to work faster, which would reduce their utility of being at work, or work overtime, which would reduce their leisure time. In addition, cancelled jobs, although non-urgent, would reduce the production of the firm. In the case of long-term absences or premature deaths, these authors point out FC method is not a consistent method because if we could filled those absences with previously unemployed individuals, all the problems of unemployment in society could be solved by reducing the number of hours worked by employed worker and having unemployed workers work these hour instead. This point of view is unrealistic and simplifies the complexity of the dynamics of labour markets. In

sum, nowadays, every country may use a different approach for calculating productivity costs. More discussion is needed among policy makers to reach a consensus not only about methodologies but also about including productivity cost changes in economic evaluation (Lensberg et al., 2013). At the moment, the HC method is the most used by health economist maybe because it is based on classic economic theory, although there are other reasons that hamper the empirical application of the friction cost method (Kigozi et al., 2014).

Our study has some limitations. The first limitation is our limited population on transplanted patients. This means that our results could not be extrapolated to the total blood cancer population in working age. Future directives for research could focus on amplifying our analysis using other Spanish health centres' registries to increase the external validity of the present study and also using non-transplanted patients to compare results. The second limitation is related to the estimated average survival time. Given the short study period for people who had transplantation during 2010 and 2011, there could be a possible bias due to deaths out of the observational period. However, it is expected to be small. Thirdly, given the complexity of modelling employment rates for an uncertain future and following other studies, current employment rates were used in our analysis. Fourthly, in spite of the small difference in our sample between the number of men and women, the average gross annual salary by sex and the employment rate age of women is lower than men's in Spain. This is a reason why 69.5% of the labour productivity losses are due to men's death. The last limitation results from the friction costs method, because its developers determine the friction period to be 2.5 or 3.5 months, however this period would depend on the economic cycle of each country and its market labour (Koopmanschap & van Ineveld, 1992; Koopmanschap et al., 1995; Johannesson & Karlsson, 1997).

These results provide new knowledge about labour productivity costs, which can be useful for cost of illness studies. Despite the limitations of cost of illness studies, the governments of many countries and regions continue to encourage researchers to do them.

Policy makers consider information about the financial impact of diseases to be a useful input for program planning (Hu, 2006). This information does not replace, but rather complements, epidemiological information on population-level health problems. Our study is unique because our collection of premature mortality data is novel, takes into account the total transplanted population with blood cancer in two provinces, fills the lack of knowledge due to limited public information in Spain and captures three important domains: diagnosis, gender and age. Thus, this is the first study to examine labour productivity loss in a subgroup of transplanted patients.

As some authors have remarked (Liljas, 1998; Redaelli et al., 2004a) and we have already pointed out along the thesis, it is necessary to use a social perspective to gain an in-depth knowledge of blood cancer treatment costs. It means not just knowing the direct costs but also the labour productivity losses due to morbidity and mortality and other non health care costs as social services and non professional (informal) care costs. We will cover this last point in the next chapter, looking for differences on informal care between diagnoses and phases of the treatment.

In this sense, chapter 2 has not focused on labour productivity losses due to morbidity. However, stem cell transplantation is a developing technology that allows patients to extend their life but important morbidities associated with the process usually appear, reducing patients' quality of life and preventing them from returning to the labour market for a long period or even resulting in permanent disability. Further researches related to morbidity and quality of life are necessary for future economic evaluations.

CAPÍTULO 3

**ANÁLISIS DEL CUIDADO INFORMAL PRESTADO A
PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA: RECEPCIÓN
DE CUIDADO INFORMAL Y VALORACIÓN ECONÓMICA**

**STUDY OF INFORMAL CARE GIVEN TO HAEMATOLOGIC
CANCER PATIENTS: RECEPTION OF INFORMAL CARE AND
ECONOMIC VALUATION**

3.1. INTRODUCCIÓN

El capítulo 1 se centró en el análisis de los costes directos sanitarios asociados al tratamiento de neoplasias hematológicas, en concreto, en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica. Sin embargo, como se ha señalado a lo largo de la tesis, estos no son los únicos costes relevantes a la hora de evaluar el impacto de una enfermedad en la sociedad. Con el objetivo de crear un marco completo de la magnitud socioeconómica de las enfermedades oncohematológicas, en el capítulo 2 se estimaron las pérdidas de productividad laboral ocasionadas por mortalidad prematura, y en este capítulo 3 se estudiará no sólo el valor monetario asociado a los cuidados informales en cada etapa del tratamiento, sino además los determinantes sociodemográficos y clínicos que influyen en la probabilidad de recibir o no cuidados informales y en el caso de que sí se reciban, cuáles de ellos contribuyen a que se reciba un mayor o menor grado de cuidados.

El capítulo 3 se presenta desagregado en dos partes de acuerdo a los diferentes objetivos de cada parte. Sin embargo, ambas tienen dos nexos de unión en común: en primer lugar, los cuidados informales son el eje central de este capítulo, y en segundo lugar, la fuente de datos empleada es la misma.

Es preciso comprender a qué se hace referencia cuando se habla de *cuidador informal*. En este sentido, son muchas las definiciones que la literatura arroja sobre cuidador informal. En este capítulo se hará referencia a la definición elaborada por la Organización Mundial de la Salud, la cual entiende por cuidador informal la persona del entorno del enfermo (familiar o amigo) que asume voluntariamente su cuidado sin tener formación específica y sin recibir, por lo general, contraprestación económica alguna (World Health Organization, 2002).

En este sentido, y como se verá a lo largo de las dos partes que conforman este capítulo, son varios los trabajos que realzan el papel del cuidador informal en el cuidado del paciente oncológico.

En este capítulo se dará respuesta a las siguientes cuestiones planteadas:

Parte I: ¿Reciben cuidado informal los pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica? ¿Qué factores sociodemográficos y clínicos se asocian a la posibilidad de que un paciente con neoplasia hematológica reciba o no reciba cuidado informal en alguna de las etapas de su tratamiento?

Parte II: En base a los pacientes que sí reciben cuidado informal, ¿cuántas horas de cuidado informal reciben los pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica en cada etapa del tratamiento? ¿Hay diferencia entre etapas? ¿Cuál es el valor monetario asociado a dichos cuidados en cada etapa? ¿Cuáles son los determinantes sociodemográficos y clínicos asociados al tiempo de cuidado informal recibido en cada etapa?

Para dar respuesta a dichas cuestiones, y dada la falta de datos públicos disponibles relativos a los cuidados informales prestados a personas diagnosticadas de neoplasia hematológica en España, se elaboró un cuestionario único para tal propósito, con el objetivo de obtener respuesta a dichos planteamientos.

A continuación se describe el proceso de diseño, elaboración y evaluación del cuestionario, así como la puesta en contacto con los pacientes, entrega y recepción del mismo. El cuestionario se adjunta en el Anexo II de la tesis doctoral titulado como: “Cuestionario del coste económico y de calidad de vida del TPH”.

3.2. DISEÑO, ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DEL CUESTIONARIO

Todo proceso de diseño, elaboración, evaluación y validación de un cuestionario conlleva una serie de procedimientos que requieren un amplio trabajo sustentado en las bases de la información que se desea obtener.

El primer paso fue determinar qué tipo de información se quería conseguir, cuál iba a ser la muestra de pacientes objeto de estudio, cómo se iba a recopilar la información y dónde se iba a recopilar.

En este sentido, se quería obtener información acerca de la necesidad de recibir cuidado informal a lo largo de diferentes etapas del tratamiento, es decir, a corto, medio y largo plazo, en pacientes con neoplasia hematológica y que habían recibido un TPH en los últimos seis años. El trasplante jugaría un papel importante en el cuestionario, ya que marcaría un punto de inflexión entre la etapa quimioterápica previa al trasplante (inducción y consolidación) y la etapa postrasplante, permitiendo diferenciar claramente las diferentes fases del tratamiento. Se concretó que la recopilación de información se haría mediante la entrega de un cuestionario vía correo postal dada la gran diversidad de edades en nuestra muestra objeto de estudio, y los pacientes invitados serían aquellos trasplantados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Diseño y elaboración del cuestionario

El cuestionario se divide en siete bloques. El primer bloque incluye cuestiones clínicas referentes a la enfermedad del paciente como el tipo de diagnóstico, tipo de TPH y fecha del trasplante (se realizó una doble comprobación de dichos datos con el historial clínico de cada paciente). El segundo bloque contiene información relativa a las características sociodemográficas del paciente: edad, sexo, estado civil, nivel de estudios alcanzados, provincia de residencia, miembros del hogar y número de hijos. El tercer bloque hace referencia al estado de salud, incapacidad permanente, incapacidad temporal o grado de dependencia. Un cuarto bloque está dedicado al cuidador informal, su sexo, situación laboral, horas diarias de cuidado al paciente, cambios laborales sufridos, así como información relativa al cuidador formal, en el caso de que este existiera. El quinto bloque engloba cuestiones relativas a la situación laboral del paciente, cambios laborales como consecuencia de la enfermedad e ingresos individuales y del hogar. El sexto bloque concierne información acerca de costes adicionales del paciente

como consecuencia de la enfermedad. Por último, el cuestionario EORTC QLQ-C 30⁸ específico para evaluar la calidad de vida de pacientes oncológicos, se incluyó en el bloque séptimo.

Para evaluar de una forma dinámica los cambios en las distintas variables objeto de estudio a lo largo del tratamiento oncohematológico, el cuestionario se dividió en etapas. Es decir, se planteó la misma pregunta sobre diferentes momentos del tiempo. Los pacientes invitados a participar se encontraban entre el segundo año y sexto año tras el trasplante: por tanto, respondieron de manera retrospectiva y en base al recuerdo a algunas cuestiones. Los diferentes momentos del tiempo incluidos en el cuestionario y dependiendo de las cuestiones fueron: antes del diagnóstico de la enfermedad, etapa quimioterápica previa al trasplante, trasplante, primer año tras el trasplante y actualmente (ver Anexo II).

Para su elaboración, además de reuniones preliminares, se contó con la opinión y consejos externos de un equipo multidisciplinar de hematólogos y expertos economistas de la salud sobre el diseño y elaboración del cuestionario.

Evaluación del cuestionario

Para evaluar el cuestionario se llevó a cabo una prueba piloto en una muestra de 20 pacientes para evaluar su comprensión sobre el mismo (Rojas Tejada et al., 1998). Para ello, se contactó aleatoriamente con 20 pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica y que habían recibido un TPH en los últimos seis años en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, y se concertó una cita personal en el día en que cada uno de ellos debía acudir a su revisión médica. El propósito de la encuesta fue explicado personalmente a los pacientes. Estos cumplimentaron el cuestionario en una media de 20 minutos. En caso de duda podían consultar a la doctoranda (encargada de realizar la prueba piloto). Igualmente se les

⁸ <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>

facilitó una hoja de información con el objetivo del estudio, así como se requirió la firma de Consentimiento Informado por parte del paciente.

La prueba piloto y los comentarios realizados por los pacientes demostraron una baja dificultad en la comprensión de la encuesta. Por este motivo, la muestra piloto fue incluida en la muestra final. Un vez evaluado y validado el cuestionario, se procedió a la entrega del mismo a toda la muestra de pacientes.

Señalar que para este estudio, al igual que con el resto de trabajos presentes en esta tesis, ha sido necesaria la aprobación del Comité de Ética Clínico del HUVR y del HUVN, así como la aprobación del Servicio de Hematología de ambos hospitales.

Contacto, entrega y recepción del cuestionario

El Servicio de Hematología de ambos hospitales facilitó una lista de contacto con los pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica que habían sido trasplantados durante los años 2006 al 2011 en ambos hospitales. Los pacientes habían sido diagnosticados de leucemia aguda, linfoma (Hodgkin y No Hodgkin), mieloma múltiple y otras neoplasias menos comunes (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica o leucemia linfocítica crónica, entre otros).

Mediante llamadas telefónicas se contactó con todos los pacientes que permanecían vivos hasta la fecha. A aquéllos que respondieron en la primera o segunda llamada telefónica se les informó del objetivo del estudio y se les invitó a rellenar una encuesta que, en el caso de acceder a participar, se les envió por correo postal.

Se enviaron un total de 230 cuestionarios. Cada carta postal contenía: 1 hoja de información al paciente y con el número de teléfono y correo electrónico de contacto en caso de duda durante la cumplimentación, 1 hoja aclaratoria sobre la cumplimentación de la encuesta, 2 hojas de consentimiento informado (una para el paciente y otra para devolver firmada al equipo de investigación), el cuestionario, un sobre y un sello para el reenvío de la misma. Se facilitó

información de contacto, para en caso de duda durante la cumplimentación de la encuesta, se pudiese contactar con la doctoranda (Rojas Tejada et al., 1998).

Una vez recibida la carta postal con la información correspondiente, se procedió al envío de un correo electrónico de confirmación al paciente sobre la recepción de la misma. En el caso de heterogeneidad en alguna respuesta, se contactó de nuevo con el paciente para resolver la duda.

La entrega de cartas comenzó en enero de 2012 y su recogida finalizó en diciembre de 2013. A fecha de diciembre de 2013, un total de 139 pacientes (60,43 % de tasa de respuesta) participaron en la encuesta.

El trabajo correspondiente a la validación y prueba piloto, llamadas telefónicas a los pacientes, envío de cuestionarios, recepción de cuestionarios, comprobación de errores y creación de base de datos electrónica a partir de los cuestionarios recibidos, fue realizado por la doctoranda.

Este capítulo presenta una importante ventaja comparativa respecto al resto de capítulos al tratarse de una investigación clínica realizada con pacientes donde el contacto ha sido directo y bidireccional. Esto supone un valor añadido; sin embargo, engloba importantes dificultades adicionales en el trabajo de campo realizado como son: no contar con una amplia participación voluntaria y encontrar reticencias en la colaboración; por otro lado, el estado de salud en el que se encuentran los pacientes puede actuar en detrimento ya que pueden mostrarse participativos pero no disponer de la fuerza o ganas necesarias para la cumplimentación del cuestionario; asimismo, el factor olvido siempre puede actuar en contra. Junto a los problemas señalados, destaca por su relevancia la extraordinaria cantidad de tiempo precisada en el diseño inicial del cuestionario y primer contacto con los pacientes, explicación del objetivo del estudio a personas no afines a esta rama científica, envío de los cuestionarios a las direcciones postales, proceso de feedback para la comprensión del mismo, espera de sus recepciones, y finalmente, la elaboración de una base de datos que recoja todos los ítems objeto de estudio.

CAPÍTULO 3. PARTE I

**EL CUIDADO INFORMAL EN PACIENTES CON NEOPLASIA
HEMATOLÓGICA: ¿QUÉ FACTORES ESTÁN ASOCIADOS A LA
RECEPCIÓN DE CUIDADO INFORMAL A LO LARGO DE LAS
DIFERENTES ETAPAS DE TRATAMIENTO?**

3.1.1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de la primera parte del capítulo 3 es determinar si los pacientes con neoplasia hematológica reciben o no reciben cuidado informal, y en base a esta información, estudiar si existen ciertos factores sociodemográficos y clínicos que se encuentran asociados a dichos cuidados en las diferentes etapas del tratamiento.

Para ello, es importante recordar que el tratamiento asociado a las neoplasias hematológicas supone la administración de los correspondientes ciclos de quimioterapia y/o radioterapia con una duración media aproximada de seis meses y que, generalmente en las leucemias agudas, linfomas y mielomas múltiples, desemboca en un trasplante de progenitores hematopoyéticos (de Linares Fernández et al., 2007).

En este sentido, la agresividad tanto del tratamiento quimioterápico como del trasplante conlleva la aparición de múltiples efectos secundarios en el paciente tales como vómitos, mucositis, fatiga, infecciones, malestar, dolor, etc., así como problemas de ansiedad y depresión (Redaelli et al., 2004b; de Linares Fernández et al., 2007; Bieri et al., 2008). Estos síntomas coartan de manera importante la actividad diaria del paciente, requiriéndose en la mayoría de los casos de apoyo y atención de un cuidador, ya sea formal o informal.

En la sociedad española actual, cabe señalar que el cuidador informal ejerce un papel fundamental en el cuidado del enfermo (Roger García, 2009; del Pozo Rubio & Escribano Sotos, 2012; Aranda-Reneo et al., 2013; Peña-Longobardo & Oliva, 2014), aportando apoyo emocional, financiero, cuidado personal y del hogar, ayuda en el transporte o supervisión de la medicación (Given et al., 2001; Oliva et al., 2011). Sin embargo, en lo referente a la enfermedad del cáncer, se ha estudiado que la probabilidad de recibir cuidado informal es significativamente mayor en aquellos individuos que han recibido un tratamiento oncológico durante el año anterior en comparación con los que no lo han recibido o no han sufrido cáncer (Hayman et al., 2011). De hecho, se ha demostrado que los pacientes oncológicos precisan de importantes cuidados, asistencia en las actividades diarias, acompañamiento al hospital para la

administración del tratamiento, apoyo emocional y apoyo para sobrellevar los síntomas relacionados con el tratamiento (Kim & Schulz, 2008). Por ello, resulta relevante examinar qué factores están relacionados con la necesidad de recibir cuidado informal para poder identificar la población más vulnerable.

Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, sólo un estudio estudio orientado a pacientes oncológicos (Mor et al., 1992), ha abordado esta cuestión señalando que factores como una mayor comorbilidad, encontrarse en la fase terminal de la enfermedad o tener metástasis, están relacionados fuertemente con la necesidad de recibir apoyo en el cuidado personal, transporte y actividades instrumentales (preparación de la comida, compras, tareas domésticas) en pacientes oncológicos. Además, las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de necesitar cuidados en la realización de tareas instrumentales y en actividades relacionadas con el transporte. Asimismo, individuos mayores de 65 años y de bajos ingresos revelan mayor necesidad de cuidado personal.

En cualquier caso, como señalan Yabroff & Kim (2009) la demanda de cuidados informales varía de manera considerable en base al tipo de diagnóstico y fase del tratamiento en que se encuentre el paciente. En este sentido, ningún estudio nacional ni internacional ha ofrecido información acerca de la recepción de cuidado informal en pacientes oncohematológicos. Sin embargo, su estudio es relevante fundamentalmente por dos razones: la primera se refiere a la elevada incidencia de nuevos casos de cáncer hematológico y de trasplantes de médula ósea previstos para los próximos años tanto en España como en la región europea (Tan et al., 2007; Ferlay et al.; 2012); y la segunda es que se ha demostrado que los cuidadores informales de los pacientes oncohematológicos son de los más vulnerables, llegando a experimentar cargas emocionales y costes sociales similares a los propios pacientes (Bishop et al., 2007). Por ello, es necesario aportar luz al conocimiento que permita identificar necesidades sociales entre los pacientes oncohematológicos y sus cuidadores, y anticipar posibles políticas públicas.

3.I.2. METODOLOGÍA

3.I.2.1. Datos y diseño del estudio

Como se ha desarrollado en la introducción general de este capítulo 3, dada la falta de datos públicos disponibles, se diseñó un cuestionario descriptivo para la obtención de información sociodemográfica y clínica de los pacientes (ver Anexo II).

El cuestionario incluía una selección de variables sociodemográficas y clínicas tanto estáticas (variables que no varían en función de la etapa del tratamiento en que se encuentre el paciente) como dinámicas (variables que varían en función de la etapa del tratamiento en que se encuentre el paciente). En el análisis se diferenciaron cuatro etapas, con el objetivo de analizar la evolución temporal en la recepción de cuidado informal:

- Etapa 1: corresponde a la etapa pretrasplante, entendida como el período que comprende los ciclos de quimioterapia previos al trasplante.
- Etapa 2 o corto plazo: es la etapa correspondiente al transcurso del primer año desde que al paciente se le realiza el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Este primer año es de vital importancia para el paciente dado que pueden aparecer importantes comorbilidades asociadas al trasplante, infecciones y determinadas complicaciones, así como el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (en el caso del trasplante alogénico) que en muchos casos puede poner en riesgo la vida del paciente.
- Etapa 3 o medio plazo: incluye el segundo y tercer año posterior a la realización del trasplante, caracterizada por una situación clínica del paciente con cierto nivel de estabilidad, esto es, se reduce la posibilidad de que se produzcan situaciones extremas como el fallecimiento.
- Etapa 4 o largo plazo: engloba los años cuarto, quinto y sexto ulteriores al trasplante.

El cuestionario tenía carácter retrospectivo y estaba basado en el método del recuerdo, dado que en el momento de la encuesta, los pacientes se encontraban en la Etapa 2, Etapa 3 o Etapa 4, por lo que respondieron retrospectivamente a las cuestiones relativas a las etapas anteriores según cada caso.

3.I.2.2. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra objeto de estudio. Posteriormente, y de acuerdo a los objetivos del trabajo, se estimaron cuatro modelos de regresión logística binaria debido al carácter de la variable dependiente binaria y la potencia interpretativa del modelo (Greene, 1997). En concreto, se estimaron cuatro modelos de acuerdo a la etapa temporal de análisis (etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4) en los que la *variable dependiente* es la recepción o no de cuidado informal por parte del paciente oncohematológico durante el periodo correspondiente.

El modelo de regresión logística estima los parámetros de una regresión lineal cuando la variable dependiente sólo tiene dos valores. Formalmente el modelo se puede escribir como

$$\Pr(y_i \neq 0|x_i) = \frac{\exp(x_i\beta)}{1 + \exp(x_i\beta)}$$

donde

$$y_i = \begin{cases} 1 & \text{si recibe cuidado informal} \\ 0 & \text{si no recibe cuidado informal} \end{cases}$$

con $i=1,\dots,n$, siendo n el número de individuos en la muestra.

Del modelo se obtienen estimaciones de los coeficientes β , y su significación estadística, con la ventaja sobre otros modelos (como el probit) que, de los coeficientes estimados pueden calcularse los Odds Ratio (OR):

$$\widehat{OR}_i = \exp(\widehat{\beta}_i)$$

Los odds ratio representan el ratio de ventaja de que la variable esté presente a que no esté (en el caso de variables dicotómicas) o de que se incremente en una unidad (en el caso de $x_j \in \mathbb{R}$). Es decir, un OR = 2 indica que si la variable en cuestión se incrementa en 1 unidad, la probabilidad de que el sujeto cumpla la variable dependiente será el doble. Los odds ratio son un dato relativo al individuo de referencia, que es aquel individuo que se queda en el modelo cuando todas las variables son cero. Los odds de que el individuo de referencia cumpla la variable dependiente se puede calcular a partir de la constante del modelo

$$Odds_{referencia} = \exp(\hat{\beta}_o)$$

Y los odds de cada variable independiente serán la relación con el odds de la constante, es decir:

$$Odds_i = \exp(\hat{\beta}_o) \exp(\hat{\beta}_i) = e^{\hat{\beta}_o} e^{\hat{\beta}_i} = e^{\hat{\beta}_o + \hat{\beta}_i}$$

Estos odds se pueden transformar fácilmente en términos de probabilidad (incluida la probabilidad del individuo de referencia) en el entorno del individuo de referencia con la siguiente relación:

$$\Pr(Y | X_i) = \frac{Odds_i}{1 + Odds_i}$$

Por tanto, estos modelos permiten valorar aquellas características personales del individuo cuyos parámetros han resultado estadísticamente significativos, y que por tanto, se asocian a la recepción de cuidado informal. En este sentido, los odds ratio (OR) miden la asociación entre la variable dependiente (recibir o no recibir cuidados informales) y cada una de las variables independientes (características sociodemográficas y clínicas) ajustando por el resto de ellas.

Entre las características sociodemográficas introducidas como *variables independientes* se encuentran el género (hombre; mujer); la edad del paciente en el momento del trasplante

(para el análisis ha sido centralizada en la mediana); el estado civil (con pareja: casado/con pareja; no tiene pareja: soltero/viudo/separado/divorciado); el nivel educativo (nivel bajo: sin estudios/estudios primarios; nivel medio: estudios secundarios/bachiller/formación profesional de grado medio; nivel alto: estudios universitarios/formación profesional de grado superior), que tras haberse estudiado su condición de linealidad (sigue una distribución de probabilidad lineal y es monótonamente decreciente), ha sido introducida en los modelos centrada en el nivel educativo medio; la situación laboral (empleado: por cuenta ajena/autónomo; no empleado: ama de casa/estudiante/pensionista/desempleado); y la recepción de cuidado formal (recibe; no recibe) entendido como el cuidado dedicado a la atención personal y del hogar por parte de un profesional (Francisco del Rey & Mazarrasa, 1995).

Del mismo modo, se han tenido en cuenta características clínicas del individuo, entre las que se incluyen el estado de salud mostrado por el mismo en una escala de 1 a 5 (1: estado de salud muy malo; 2: estado de salud malo; 3: estado de salud regular; 4: estado de salud bueno; 5: estado de salud muy bueno). Tras estudiarse la condición de linealidad de dicha variable, se introdujo en el modelo como variable continua centrada en el estado de salud regular, siendo por tanto este el valor de referencia de dicha variable en el modelo. El tipo de diagnóstico fue también una característica clínica incluida en los modelos (leucemia aguda/linfoma (de Hodgkin y de No Hodgkin)/mieloma múltiple/otros). Asimismo, cabe señalar que en las fases posteriores a la etapa 1, fue incluida como variable adicional, la variable que recoge el tipo de trasplante recibido por el paciente en función del donante de células madre (trasplante autólogo/trasplante alogénico). La variable situación laboral no se ha podido incluir en el modelo correspondiente a la Etapa 4 debido a la falta de variabilidad en la muestra.

Adicionalmente se testó la relación significativa en la recepción de cuidado informal entre las diferentes etapas mediante un contraste no paramétrico para muestras relacionadas, test Q de Cochran (Conover, 1999), consistente en un test χ^2 específico para variables dicotómicas.

Se utilizó el programa estadístico STATA 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX) para la realización de los análisis descritos.

3.I.3. RESULTADOS

Como se ha comentado anteriormente, el cuestionario fue enviado a 230 pacientes, de los que, hasta diciembre de 2013, se recibieron un total de 139 cuestionarios (60.43 % de tasa de respuesta). Del total de personas que participaron en el estudio, el 53.96% eran varones (75 pacientes). La edad media de los individuos en el momento en que fue realizado el TPH fue de 46 años (mín. 17 - máx. 67 años), el 69.78% estaban casados o tenían pareja y un 36.78% poseía nivel educativo bajo, es decir, no poseía estudios o tenía estudios primarios. La mayoría de los pacientes habían sido diagnosticados de linfoma de Hodgkin o linfoma de no Hodgkin (35.25%), seguido de mieloma múltiple (29.50%) y leucemia aguda (23.74%). Un 64.75% de los pacientes recibió trasplante autólogo (90 pacientes), el 95.68% fue de sangre periférica y en el 85.61% de los casos tuvo un acondicionamiento quimioterápico estándar. El 9.35% de los pacientes se encontraban en su segundo TPH (Tabla 3.I.1).

La tabla 3.I.2 describe la evolución de las características sociodemográficas y clínicas por etapas. Se observa la variación de la situación laboral a lo largo del tiempo, en la que el 71.22% de los pacientes se encuentran empleados en la etapa pretrasplante; sin embargo, en el primer año postrasplante se reduce la cifra al 31.65%, continuando dicha caída hasta la tercera etapa. A largo plazo las cifras de empleabilidad se recuperan alcanzando el 35.48%. Esto quiere decir que a corto y medio plazo los pacientes abandonan el mercado laboral, motivado probablemente por su mal estado de salud como consecuencia del tratamiento; sin embargo, se observa una leve reincorporación al mismo a largo plazo.

En relación a la recepción de cuidado informal, se evidencia una tasa del 82.73% y 79.14% de pacientes que reciben cuidados informales durante la etapa pretrasplante y el primer año postrasplante. A largo plazo, esta cifra se reduce drásticamente siendo tan sólo el 35.48% de

Tabla 3.I.1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Variables estáticas.

	n	%
Total	139	100
Edad en el momento del trasplante (media; desv. est.; mínimo-máximo)	(46.38; 13.79; 17-67)	100
Género		
Varón	75	53.96
Mujer	64	46.04
Estado Civil		
Con Pareja (Casado/Con pareja)	97	69.78
Sin Pareja (Soltero/Viudo/ Separado/Divorciado)	42	30.22
Nivel educativo		
Bajo (Sin estudios/Estudios primarios)	51	36.69
Medio (Estudios secundarios/Bachiller/FP)	45	32.37
Alto (Estudios universitarios/Ciclo superior)	43	30.94
Diagnóstico		
Leucemia Aguda	33	23.74
Linfoma Hodgkin/No Hodgkin	49	35.25
Mieloma Múltiple	41	29.50
Otro	16	11.51
Tipo de TPH según el donante		
Autólogo	90	64.75
Alogénico (Emparentado y No Emparentado)	49	35.25
Tipo de TPH según la procedencia de las células madre		
Sangre periférica	133	95.68
Medula ósea	4	2.88
Cordón umbilical	2	1.44
Tipo de TPH según el acondicionamiento		
Estándar	119	85.61
Intensidad reducida	20	14.39
Segundo TPH	13	9.35

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tabla 3.I.2. Evolución de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por etapas. Variables dinámicas.

	Etapa 1: Pretrasplante		Etapa 2: 1º año postrasplante		Etapa 3: 2º-3º año postrasplante		Etapa 4: 4º-6º año postrasplante	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	139	100	139	100	71	100	62	100
Recepción de Cuidados Informales (Variable Dependiente)								
Si	115	82.73	110	79.14	32	45.07	22	35.48
No	24	17.27	29	20.86	39	54.93	40	64.52
Recepción de Cuidados Formales								
Si	12	8.63	11	7.91	4	5.63	5	8.06
No	127	91.37	128	92.09	67	94.37	57	91.94
Situación Laboral								
Empleado	99	71.22	44	31.69	9	12.68	22	35.48
No empleado	40	28.78	95	68.35	62	87.32	40	64.52
Estado de Salud								
Muy malo	20	14.39	6	4.32	1	1.41	2	3.23
Malo	30	21.58	17	12.23	4	5.63	2	3.23
Regular	56	40.29	56	40.29	24	33.80	13	20.97
Bueno	31	22.30	54	38.85	31	43.66	25	40.32
Muy bueno	2	1.44	6	4.32	11	15.49	20	32.26

los pacientes los que manifiestan recibir cuidado informal. En general, 123 de 139 pacientes encuestados (88.49%) señalaron haber recibido cuidado informal en alguna etapa del tratamiento. El cuidador informal se caracteriza por ser mujer en el 73.98% de los casos. Siguiendo el trabajo de Yabroff et al. (2009) en pacientes oncológicos, se agruparon los grados de parentesco entre el cuidador y el paciente en tres grupos siendo estos “padre/madre”, “esposo/a o pareja” y “otro familiar” (hijos, hermanos y otros familiares). En la tabla 3.I.3 se observa que en el 78.12% de los casos de cuidadores informales varones, se tratan de los esposos o parejas. En cambio, entre las mujeres existe mayor rango de variedad en lo referente al ejercicio de los cuidados informales, siendo en el 47.25% y 30.77% de los casos las esposas o parejas y madres, respectivamente.

Tabla 3.I.3. Grado de parentesco del cuidador informal con el paciente oncohematológico.

	Hombre		Mujer		Total	
	n	%	n	%	n	%
Padre/madre	4	12.5	28	30.77	32	26.02
Esposo/a/pareja	25	78.12	43	47.25	68	55.28
Otro familiar	3	9.38	20	21.98	23	18.7
Total	32	100	91	100	123	100

Por el contrario, los resultados muestran que los cuidados formales, es decir, aquellos cuidados realizados por un profesional, adquieren una leve importancia al reflejar tasas muy pequeñas en comparación con los cuidados informales (Tabla 3.I.2). En este sentido, menos del 9% de los pacientes manifiesta haber recibido cuidados formales en alguna etapa a lo largo de su tratamiento. Este dato demuestra el rol fundamental que el cuidador informal ejerce en el cuidado del paciente oncohematológico.

Respecto al estado de salud declarado por los pacientes (Tabla 3.I.2), el 40.29% de los encuestados señalan un estado de salud “regular” en la etapa pretrasplante y en el primer año tras el trasplante. Sin embargo, un porcentaje elevado (19.42%) de los que manifestaron un estado de salud “muy malo” y “malo” durante la etapa pretrasplante, han declarado tenerlo

“regular”, “bueno” o “muy bueno” a corto plazo. A medio y largo plazo, el estado de salud “bueno” predomina en el 43.66% y 40.31% de los pacientes, respectivamente (Tabla 3.I.2). Los resultados de la tabla 3.I.2 se encuentran desagregados por tipo de enfermedad en el Anexo III.

La estimación de los cuatro modelos de regresión logística binaria aparece en la tabla 3.I.4. Todos los modelos han resultado, a nivel global, estadísticamente significativos. Asimismo, según revela el porcentaje de ajuste del modelo, todos ellos muestran un buen ajuste medido a través de las curvas ROC, oscilando entre el 80.07% (primera etapa) y el 90.95% (tercera etapa).

De acuerdo a la etapa previa al trasplante (etapa 1), son las variables leucemia aguda y estado de salud, las que muestran parámetros estadísticamente significativos. Es decir, los pacientes diagnosticados de leucemia aguda tienen mayor probabilidad de recibir cuidados informales (frente a no recibirlos) respecto a pacientes diagnosticados de linfoma (OR=6.394). Asimismo, la probabilidad de recibir cuidado informal se reduce a medida que se pasa de un nivel de estado de salud (de 1 a 5) al siguiente (OR=0.138).

Durante el primer año postrasplante (etapa 2), de nuevo la variable estado de salud resulta tener un parámetro estadísticamente significativo (OR=0.311) junto al género. En este sentido, los hombres presentan una probabilidad menor de recibir cuidado informal (OR=0.406) en comparación con las mujeres durante esta fase. Relevante interés muestran las variables tipo de diagnóstico y tipo de trasplante durante la etapa 2, no siendo ninguna de ellas determinante en la recepción de cuidado informal. La justificación puede radicar en que el TPH es uno de los procedimientos clínicos más complejos debido a los efectos secundarios asociados y a la notable reducción de la calidad de vida del paciente, lo que sugiere una implicación por parte de los familiares similar independientemente del diagnóstico y del tipo de trasplante (Mohty et al., 2011).

Por el contrario, a medio plazo (etapa 3), el tipo de diagnóstico vuelve a cobrar

Tabla 3.I.4. Modelos de regresión logística por etapas de los factores asociados a la recepción de cuidado informal en pacientes oncohematológicos.

	Etapa 1: Pretrasplante		Etapa 2: 1° año postrasplante		Etapa 3: 2° -3° año postrasplante		Etapa 4: 4°-6° año postrasplante	
	Odds Ratio	Std.Err.	Odds Ratio	Std.Err.	Odds Ratio	Std.Err.	Odds Ratio	Std.Err.
Diagnóstico (ref. linfoma)								
Leucemia Aguda	6.394**	5.441	2.084	1.629	42.212***	60.623	0.355	0.688
Mieloma Múltiple	1.512	0.996	1.508	0.915	23.036***	24.480	15.977**	19.231
Otros	1.562	1.289	0.996	0.845	3.345	4.061	0.638	1.290
Estado de Salud (ref. regular)								
	0.318***	0.105	0.311***	0.116	0.100***	0.063	0.607	0.263
Tipo de trasplante (ref. autólogo)								
Trasplante alogénico	-	-	1.848	1.220	0.208	0.231	6.878	12.903
Género (ref. mujer)								
Varón	0.751	0.411	0.406*	0.221	1.019	0.774	0.263*	0.210
Edad en el trasplante (ref. 49 años)								
	0.995	0.022	1.009	0.219	1.011	0.041	0.999	0.370
Nivel educativo (ref. medio)								
	0.849	0.294	1.064	0.352	0.742	0.367	1.081	0.506
Estado Civil (ref. sin pareja)								
Con pareja	2.088	1.334	1.132	0.748	1.821	1.793	0.137*	0.161
Situación laboral (ref. no empleado)								
Empleado	0.579	0.348	0.443	0.236	3.176	3.661	0.110**	0.119
Cuidados formales (ref. no recibe)								
Recibe cuidados formales	1.837	2.278	1.088	1.295	0.122	0.203	-	-
Constante								
	3.294	2.543	9.927	7.549	0.630	0.703	2.731	3.020
N	139		139		71		62	
LR chi2	26.04***		28.74***		42.13***		30.82***	
Pseudo R2	0.203		0.201		0.431		0.382	
Curva Roc	80.07%		80.71%		90.95%		87.79%	

***Indica nivel de significación al 1%, ** al 5%; * al 10%. Variable Dependiente: Recibe cuidados informales vs. no recibe cuidados informales

Tabla 3.I.5. Test Q de Cochran. Relación existente entre las diferentes etapas en la recepción de cuidado informal.

	Etapa 2: 1º año postrasplante		Etapa 3: 2º-3º año postrasplante		Etapa 4: 4º-6º año postrasplante	
	Cochran's χ^2	Prob > χ^2	Cochran's χ^2	Prob > χ^2	Cochran's χ^2	Prob > χ^2
Etapa 1: Pretrasplante	1.315	0.251	25	0.000	31	0.000
Etapa 2: 1º año postrasplante	-	-	27	0.000	25	0.000

protagonismo. De este modo, a medio plazo los pacientes con leucemia aguda vuelven a tener una probabilidad mayor de recibir cuidado informal respecto a los que padecen linfoma (OR= 42.212). Asimismo, los individuos diagnosticados de mieloma múltiple aparecen en esta etapa con una elevada y estadísticamente significativa probabilidad de recibir cuidado informal respecto a los diagnosticados de linfoma (OR=23.036). Esto se debe fundamentalmente a la elevada probabilidad de recaída en pacientes con mieloma múltiple a medio y largo plazo. Asimismo, por cada aumento en una unidad en la valoración del estado de salud manifestado por el paciente, se espera que la probabilidad de recibir cuidado informal disminuya (OR= 0.100) al igual que las etapas anteriores.

Por último, a largo plazo (etapa 4), las variables sociodemográficas adquieren significatividad, mostrando parámetros estadísticamente significativos la enfermedad de mieloma múltiple, ser hombre, tener pareja, y estar empleado. De esta manera, la probabilidad de que un paciente oncohematológico reciba cuidado informal en esta etapa continúa siendo superior si el paciente sufre mieloma múltiple respecto de un paciente diagnosticado de linfoma (OR= 15.977). Del mismo modo, y como ocurría durante el primer año tras el trasplante, el hombre tiene una probabilidad menor de recibir cuidados informales durante esta etapa respecto a la mujer (OR= 0.263), y la probabilidad de que un paciente con pareja reciba cuidados informales es menor respecto de un paciente que no la tiene (OR= 0.137). Por otro lado, los pacientes empleados han resultado tener una probabilidad menor de recibir cuidados informales en comparación con los que sí están empleados durante este período (OR= 0.110). Cabe señalar que el parámetro asociado al estado de salud ha dejado de ser estadísticamente significativo en esta etapa.

El análisis de la constante realizado determina que en la etapa 1, la probabilidad de recibir cuidado informal teniendo como individuo de referencia una mujer de 49 años, que ha sido diagnosticada de linfoma, con un estado de salud regular, sin pareja, no empleada y que no recibe cuidados formales, es del 76.71%. Durante la etapa 2, y manteniendo constantes las

características de nuestro individuo de referencia (al que en esta etapa se le ha realizado previamente un trasplante autólogo) la probabilidad de recibir cuidado informal es del 90.85%, durante la etapa 3 del 38.65% y finalmente en la etapa 4 es del 73.19%.

Los resultados del test de Cochran se detallan en la tabla 3.I.5. Estos resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en recibir cuidados informales durante la etapa pretrasplante y el primer año tras el trasplante (p -valor >0.05). Sin embargo, sí que existen importantes diferencias en cuidado entre la etapa pretrasplante y a medio y largo plazo, así como durante el primer año y a medio y largo plazo (p -valor <0.000).

3.I.4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Esta primera parte del capítulo 3 aporta información relevante sobre las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con neoplasia hematológica y su asociación con la recepción de cuidado informal durante las diferentes etapas del tratamiento.

En base a los resultados estimados, se observa una presencia predominante del cuidado informal frente al cuidado formal en todas las etapas analizadas. Este cuidado es especialmente superior durante el pretrasplante y el primer año tras el trasplante, alargándose en el tiempo para aquellos pacientes que han desarrollado complicaciones y efectos secundarios graves, o han sufrido una recaída en la enfermedad (Redaelli et al., 2004b; Bieri et al., 2008; Mothy et al., 2011). Una relación complementaria entre el cuidado informal y el cuidado formal es evidenciada bajo el supuesto de que, dada la nula significatividad del parámetro asociado al cuidado formal en el modelo, este puede estar presente en determinados casos para mejorar la situación del cuidador y/o del paciente. Esta relación se ha manifestado en otros estudios (Van Houtven et al., 2010), siendo los cuidados formales cada vez más necesarios dados los cambios sociales en las últimas décadas debido a la incorporación de la mujer al trabajo o el envejecimiento de la población (Goldzweig et al., 2014). En España, la complementariedad de

ambos cuidados se ha observado además en población con dependencia (Jiménez-Martín & Vilaplana Prieto, 2012), población de edad avanzada (Roger García, 2009) o en enfermedades como el Alzheimer, en el caso de cuidados formales en casa (Peña-Longobardo et al., 2014); siendo mucho más incidente en otros países europeos (Vilaplana Prieto et al., 2011). Sin embargo, todos ellos coinciden en destacar la elevada importancia del cuidado informal en el cuidado del enfermo, lo que supone de manera añadida un importante ahorro de recursos familiares y públicos (Roger García, 2009; Oliva et al., 2011; del Pozo Rubio & Escribano Sotos, 2012; Aranda-Reneo et al., 2013; Peña-Longobardo et al., 2014).

Los resultados indican que en la etapa previa al trasplante, son los pacientes diagnosticados de leucemia aguda los que muestran mayor probabilidad de recibir cuidado informal debido a que su tratamiento quimioterápico es mucho más agresivo que el del resto de diagnósticos (de Linares Fernández et al., 2007), por lo que los efectos secundarios y la necesidad de apoyo y ayuda son superiores. Igualmente, la probabilidad de recibir cuidado informal a medio plazo, continúa manteniéndose superior. Su justificación radica en que la probabilidad de recaída en la enfermedad durante el primer y segundo año, es del 52% tras un trasplante autólogo y del 25% tras un trasplante alogénico (Carreras et al., 2010), mientras que en el caso del linfoma la probabilidad se reduce hasta una media del 35% y 34%, respectivamente (Carreras et al., 2010). A largo plazo, la variable leucemia aguda deja de ser significativa ya que los pacientes que han logrado sobrevivir a la enfermedad consiguen recuperar su calidad de vida casi completamente volviendo a un nivel satisfactorio de bienestar físico, emocional, psicológico y de actividad diaria (Redaelli et al., 2004b).

Tendencia opuesta presenta el diagnóstico de mieloma múltiple siendo el diagnóstico que mayor necesidad de cuidado informal demanda a medio y largo plazo. La justificación estriba en que, a pesar de que el tratamiento actual con la introducción de altas dosis de quimioterapia combinado con un trasplante de células madre autólogo ha mejorado la supervivencia global de los pacientes, el porcentaje de curaciones sigue siendo bajo. En este

sentido, el ratio de supervivencia a los 5 años del trasplante permanece pobre, siendo del 35-37% (Kristinsson et al., 2007) y la probabilidad de recaída a los 3-4 años del 90% (Carreras et al., 2010).

El estado de salud se convierte en una variable de valiosa importancia en la recepción de cuidado informal (Mor et al., 1992). De este modo, una mejor percepción del estado de salud por parte del paciente redundaría en menores necesidades de cuidado informal tanto en la fase pretrasplante, como durante el primer, segundo y tercer año. Por el contrario, a largo plazo, el estado de salud deja de ser estadísticamente significativo. Ello se debe a que la variable situación laboral recoge el efecto del estado de salud de los pacientes, puesto que a largo plazo, aquéllos con buen estado de salud suelen encontrarse trabajando al superar en gran medida la enfermedad; por el contrario, no es frecuente que estén empleados quienes carecen de buen estado de salud.

Es relevante señalar que, en detrimento de los clínicos, los factores sociodemográficos incluidos en todas las etapas no han resultado estadísticamente significativos en la recepción de cuidado informal. Estos resultados se corroboran con otros estudios en los que factores asociados al cuidador y/o paciente como la edad (Yabroff & Kim, 2009; Van Houtven et al., 2010; Li et al., 2013), género (Yabroff & Kim, 2009; Van Houtven et al., 2010), raza (Yabroff & Kim, 2009), estado civil (Yabroff & Kim, 2009) o situación laboral Li et al., 2013), no están relacionados significativamente con el tiempo dedicado a los cuidados informales en pacientes oncológicos. Sin embargo, en el presente estudio, el género ha resultado significativo en las Etapas 2 y 4, reflejándose que las mujeres tienen una probabilidad superior de recibir cuidado informal respecto a los hombres. Esto puede ser debido a que manifiestan mayor necesidad de ayuda en el desarrollo de actividades instrumentales y de transporte en comparación con los hombres (Mor et al., 1992), en concreto, en etapas tan decisivas como son el primer año tras el trasplante y una posible reaparición de la enfermedad a largo plazo. Asimismo, es destacable que el estado civil (tener pareja) a largo plazo se asocia a una menor probabilidad de recibir

cuidado informal. Siguiendo la línea de Rogero García (2009) este hecho se puede deber al posible sesgo en la identificación del tipo de cuidado por parte de los individuos casados o con pareja, al no identificar como tal el cuidado informal de su cónyuge, sino que se considere como un tipo de ayuda normal, difícilmente distinguible de la que se proveía anteriormente.

Por último, aquellos cuidadores que han prestado su cuidado en la etapa pretrasplante lo continuarán haciendo durante el primer año tras el trasplante. Sin embargo, no existe dicha continuidad de cuidados a medio y largo plazo; resultados corroborados por Hayman et al. (2011).

Una de las limitaciones del presente trabajo se refiere al tamaño de la muestra, principalmente motivado por la falta de información disponible. En esta línea, futuras investigaciones son recomendadas con un mayor tamaño de muestra para el contraste de nuestros resultados. Asimismo, la selección de pacientes trasplantados puede conllevar un posible sesgo motivado por el objetivo de analizar no sólo la etapa quimioterápica, sino también las fases inherentes a un posible tratamiento posterior. Una segunda limitación se refiere a la utilización del método basado en el recuerdo para la contestación de determinadas preguntas dinámicas formuladas en el cuestionario, debido al posible sesgo inherente a dicha metodología.

Por tanto, el presente capítulo se configura como un posible punto de partida para una nueva línea de investigación en el área oncohematológica, ofreciendo información acerca de los determinantes sociodemográficos y clínicos que influyen en la probabilidad de recibir cuidado informal en las diferentes etapas del tratamiento.

En este sentido, una vez conocido que más del 80% de los pacientes oncohematológicos reflejan haber recibido cuidado informal, es interesante determinar la duración en tiempo e intensidad de los cuidados en cada una de las etapas y de este modo comparar las causas determinantes de dicha variabilidad. Asimismo, se presenta relevante estimar el valor monetario de dichos cuidados para predecir futuras políticas públicas en el caso de que dichos cuidados tuvieran que ser por ejemplo, sustituidos por un cuidador formal.

CHAPTER 3. PART II

**ECONOMIC VALUATION AND DETERMINING FACTORS OF
INFORMAL CARE TO HAEMATOLOGIC CANCER PATIENTS:
DIFFERENCES BETWEEN THE PHASES OF THE TREATMENT**

3.II.1. INRODUCTION

Cancer is a disease that greatly reduces the quality of life of the patients throughout their treatment. As we have seen along the chapter 3, the aggressiveness of cancer treatment can cause multiple side effects that impair not only health, but also quality of life throughout the entire recovery process of haematologic cancer patients (Redaelli et al., 2004b; Bieri et al., 2008). Therefore, caregiver assistance in daily activities not only limited to personal care or household care, but also as psychological support, can be crucial for many patients (Cooke et al., 2011; Romito et al., 2013).

The accompaniment of the patient to treatment, support in the daily administration of medication, personal care assistance, household assistance or support to cope with treatment-related symptoms are the basic activities carried out by the informal caregiver of a cancer patient (Kim & Schulz, 2008; Romito et al., 2013). The special emotional, functional burden and the impact on health that informal caregivers of cancer patients are exposed to (Kim & Given, 2008; Kim et al., 2012; Girgis et al., 2013) have been contrasted with those of other diseases, showing that the cancer caregivers are those who reported greater levels of physical burden and psychological distress (Kim & Schulz, 2008) and significant impairment across all health outcomes (Goren et al., 2014). Alongside this, the important sacrifice made by caregivers in terms of leisure time or labour productivity loss as a consequence of care giving should not be ignored.

For this reason, the inclusion of economic valuation of the time spent on informal care has been widely recognized in economic assessments of health technologies that are made from a social perspective (Drummond et al., 2007; Hoefman et al., 2013). Increasingly more studies that evaluate economically the informal care, mainly in chronic diseases such as Alzheimer's disease or mental health problems are being undertaken (Peña-Longobardo & Oliva-Moreno, 2014; Aranda-Reneo et al., 2013). Also, given the high incidence rates of cancer in society,

recent studies on the same topic have been published (Yabroff & Kim, 2009; Hayman et al., 2011; Luengo-Fernández et al., 2013; Girgis et al., 2013;) and especially in diagnoses such as prostate (Li et al., 2013), lung (Van Houtven et al., 2010), colorectal (Van Houtven et al., 2010; Hanly et al., 2013b; Färkkilä et al., 2014) and breast cancer (Lidgren et al., 2007), although there have been none on haematologic cancer.

On the other hand, as many authors have noted, the demand for informal care greatly varies depending not only on the diagnosis, but also depending on the stage of the treatment, the phase of the treatment as well as the socio-demographic and clinical characteristics of the patient and caregiver (Mor et al., 2009; Lidgren et al., 2007; Kim & Schulz, 2008; Yabroff & Kim, 2009; Van Houtven et al., 2010; Li et al., 2013; Hanly et al., 2013a; Hanly et al., 2013b ; Färkkilä et al., 2014). However, to date, only four studies in cancer patients have analyzed the cost of informal care by different phases of the treatment: three studies were focused on patients diagnosed with lung and colorectal cancer (Van Houtven et al., 2010; Hanly et al., 2013b; Färkkilä et al., 2014) and one study on patients diagnosed with breast cancer (Lidgren et al., 2007). However, phases are very different among themselves depending on the study; just one of them is a short-term longitudinal observational and applies alternative valuation methods to cost the time (Hanly et al., 2013b); and no study has examined the association between the patient's and caregiver's characteristics with the time spent on informal care in deep.

However, none study quantifies and values economically the informal care received by haematologic cancer patients, in spite of informal caregivers of such patients have been studied as one of the most susceptibles given that they experience similar emotional and greater social long-term costs of cancer and HSCT than survivors (Bishop et al., 2007). Given the high incidence rate in the European region and in Spain for such diseases (Ferlay et al., 2015) and the recente and future social changes redarding the incorporation of the women to labour market (73.98% of informal caregivers in haematologic cancer patients as we observed in Chaper 3 part

I), it is necessary to complete the available information regarding time spent, monetary value and determinants associated with informal care for these diseases.

In this context, we hypothesize that the number of hours of informal care received by the transplanted haematological patient and, consequently, the monetary value of informal care is greater in the short and medium term; and clinical factors such as health status, type of diagnosis and type of transplantation are determinants of the number of hours of informal care received by the patient at every phase of treatment.

Therefore, the following objectives arise. Firstly, to estimate the number of hours and the associated monetary value of informal care for people diagnosed with haematologic cancer using two alternatives valuation methods, in the different phases of the treatment, i.e. short, medium and long term; and secondly, to identify socio-demographic and clinical determinants associated with the time received of informal care in each phase.

3.II.2. METHODOLOGY

3.II.2.1. Data and study design

Through the designed questionnaire and explained along this chapter (Anex II), patients provided information on their socio-demographic and clinical characteristics. In addition, they were asked to identify their primary informal caregiver during their illness and answer the questions related to: caregiver's gender, caregiver's relation, caregiver's employment situation, labour changes that the caregiver had to perform to meet their care giving requirements, and the number of hours and number of months of informal care they received from their informal caregiver at each phase of the treatment.

To analyze the process of temporal evolution when receiving informal care in patients with haematologic cancer in a dynamic way, we differentiated between 3 different phases of

treatment in this chapter. It allows us to distinguish which period requires the most intensive care time and which factors can influence on it:

- Phase 1 or short-term: it corresponds to the pre-transplant phase, understood as the period of time which includes the administration of the different cycles of chemotherapy prior to transplant, and the consolidation and maintenance of the patient until transplant takes place. We have limited the time of care to a maximum of 24 months when the time of care reported exceeded this figure. Just five patients reported more than 24 months.
- Phase 2 or medium term: it is the period corresponding to the course of the first year since the patient underwent the stem cell transplantation. This first year is critical for the patient because important co-morbidities associated with the transplant, infections, and certain complications, as well as the development of graft-versus-host-disease (with allogeneic transplantations) may appear, which in many cases can put the life of the patient at risk.
- Phase 3 or long-term: covers the second to the sixth year after the completion of transplant, characterized by a clinical condition of the patient with some level of stability, which namely reduces the possibility of extreme situations such as death from occurring. The questionnaire has prospective and retrospective characteristics and is based mainly on the recall method (van den Berg et al., 2004) since at the time of survey patients were in any of the years corresponding to phase 3.

3.II.2.2. Economic valuation

The number of months (duration) and the number of hours a day (intensity) of informal care received in each of the three phases was quantified. This information was measured using the question: "How many months and how many hours per day are / were you helped by your relative or friend (informal caregiver) in your personal care, housework, shopping and medical

issues due to blood cancer?" The intensity of informal care received at each period was measured by a variable ordinal categorical group where patients noted: none or less than 2, 2-4, 4-8, more than 8 hours/day. Given the retrospective nature of our study, we could not request for disaggregated information on help time received in basic activities of daily life and instrumental activities of daily life. This aggregated way of asking has been used previously to value caregiver burden (Kim & Schulz, 2008). Following Li et al. (2013) the midpoint of each ordinal group was used as the value of time of informal care received by each patient. In the case of the group of more than 8 hours/day, the midpoint was set at 12 hours a day, following the truncation that other authors give restricting the maximum to 16 hours of day care (Yabroff & Kim, 2009; Hanly et al., 2013b; Färkkilä et al., 2014; Peña-Longobardo & Oliva-Moreno, 2014).

The economic valuation of the time spent on informal care was carried out following revealed preferences methods, i.e., the *opportunity cost method* and the *proxy good method* (van den Berg et al., 2004; van den Berg et al., 2006). All costs are given in Euros as of 2012.

The *proxy good method* values the time spent on informal care at the labour market price of a close market substitute (van den Berg et al., 2004). We valued care giving hours using the cost of reference of Home Help Service published in the Official Bulletin of the State of Spain (Boletín Oficial del Estado, 2012). The cost is fixed at €14 per hour for services related to personal care and at €9 per hour for attending to domestic needs and household-related services. Since we do not have any information concerning the time of care devoted to each of the services, we have created three scenarios:

- 1) We suppose that full-time care is dedicated to personal attention (14€/h).
- 2) We assume that full-time care is dedicated to domestic and household needs (9€/h).

3) We assume that the time of care is dedicated equally to both personal attention as well as domestic needs. For this scenario we have determined an average cost of €11.5 per hour.

The *opportunity cost method* values informal care as the informal caregiver's benefit forgone due to spending time on providing informal care (van den Berg et al., 2004). Following Peña-Longobardo et al. (2014) we considered that caregivers to be investing their time in working or doing housework. Following this, we created three groups according to the information provided in the survey on the employment situation and labour changes to provide care. Questions about days of leave of absence or permission, early retirement or abandonment of work and on reduction of working hours chosen from the informal caregivers were asked in the survey for each phase.

Group 1 is made up of those caregivers who had to leave the labour market or retired early. Due to the fact that information distinguishing between total or part-time work was not available in our survey, we quantified a maximum of 8 working hours per day over 5 days a week. Those hours were valued based on the mean gross salary per hour by gender in 2012 of the Wage Structure Survey published by the National Institute of Statistics of Spain in 2014 (€13.10/h for women and €15.83/h for men) (Instituto Nacional de Estadística, 2012). Nonworking days and the additional hours of working days were rated by the gross wage per hour of a domestic worker in Spain in 2012 (€5.02/h) regulated by the Royal Decree 1620/2011 which regulates the special character of the labour relationship of domestic workers (Boletín Oficial del Estado, 2011a) in which a payment is set corresponding to the Interprofessional Minimum Wage for each year (Boletín Oficial del Estado, 2011b).

Group 2 is made up of caregivers who are employed but who had to reduce their number of hours of working time. The working time lost was valued using the mean gross salary per hour by gender in 2012 of the Wage Structure Survey published by the Spanish

National Institute of Statistics in 2014 (€13.10/h for women and €15.83/h for men). The rest of the hours of care of working days and the hours of nonworking days were rated as group 1.

Finally, group 3 was made up of caregivers who were not in the labour market (housewives, retirees and unemployed) and employed caregivers who did not have to reduce their working hours, take early retirement and or abandon their job. The hours of informal care of both working days as well as nonworking days were valued according to the average salary of a domestic worker in Spain in 2012 (€5.02/h).

3.II.2.3. Statistical analysis

A descriptive analysis of the characteristics of patients and their informal caregivers was performed. As in the chapter 3 part I, we differentiated between static variables (those that remain constant over time) such as the age, sex, marital status, educational level, diagnosis, type of transplantation, relation to cancer patient, early retirement or abandonment of the job; and dynamic variables (those that can vary over time) such as health status, recruitment of a formal caregiver, employment situation of the patient, reduction of the working hours of the caregiver and the number of months and hours of informal care received.

According to the second objective of our work, three logistic regression models were calculated, given the character of the dependent variables and the interpretative power of the models (Greene, 1997). Specifically, two ordered logistic regression models were estimated in phase 1 and 2 due to the ordinal nature of the dependent variable. The dependent variable is the number of hours of informal care received daily by the patient during the corresponding period, taking four different values: value 1 if the informal care is none or less than 2 h/day; value 2 if the informal care is between 2 and 4 h/day; value 3 if the informal care is between 4 and 8 h/day; and value 4 if the informal care is more than 8 h/day. The model's specification is as follow:

$$y^* = X \beta' + u$$

were y^* is not observed, X is a vector of explanatory variables, β is a vector of the parameters and u is the standard error. Additionally,

$$y = 1 \quad \text{if } y^* \leq k_1$$

$$y = 2 \quad \text{if } k_1 \leq y^* \leq k_2$$

$$y = 3 \quad \text{if } k_2 \leq y^* \leq k_3$$

$$y = 4 \quad \text{if } y^* \geq k_3$$

The ordinal regression estimates κ_i as breakpoints between the ordered values of the dependent variable of a function of underlying linear probability which is:

$$\Pr(\kappa_{i-1} < x_j\beta + u \leq \kappa_i) = \frac{1}{1 + e^{x_j\beta - \kappa_i}} - \frac{1}{1 + e^{x_j\beta - \kappa_{i-1}}}$$

This feature indicates that the linear probability function (x_j, β) generated can become a logistic function in each section of the dependent variable that is defined within each interval breakpoints (κ_{i-1}, κ_i) . So we can deduce the conditional probability of finding an individual j with the characteristics defined for each interval by:

$$\Pr(x_j\beta + u \leq \kappa_i) = \frac{1}{1 + e^{x_j\beta - \kappa_i}}$$

$$\Pr(\kappa_{i-1} < x_j\beta + u \leq \kappa_i) = \frac{1}{1 + e^{x_j\beta - \kappa_i}} - \frac{1}{1 + e^{x_j\beta - \kappa_{i-1}}}$$

$$\Pr(x_j\beta + u > \kappa_i) = 1 - \frac{1}{1 + e^{x_j\beta - \kappa_i}}$$

In phase 3 a model of binary logistic regression was applied in which the dependent variable receives less than 2 hours/day vs. receiving more than 2 hours/day. This is because in this last phase, 66.67% of the patients needed less than two hours of informal care, thereby reducing the variability of our sample.

The logistic regression model, as we saw in chapter 3 part I, estimates the parameters of a linear regression where the dependent variable has only two values. Formally the model can be written as

$$\Pr(y_j \neq 0|x_j) = \frac{\exp(x_j\beta)}{1 + \exp(x_j\beta)}$$

Model estimates of β coefficients are obtained, and their statistical significance, with the advantage over other models (such as probit) that the estimated coefficients can be calculated Odds Ratio.

$$\widehat{OR}_i = \exp(\widehat{\beta}_i)$$

The odds ratio represents the ratio of advantage that the variable is present it is not (in the case of dichotomous) or to increase by one unit (in the case of $x_j \in \mathbb{R}$).

Both models can assess those socio-demographic and clinical characteristics of the patient and/or informal caregiver whose parameters have been statistically significant, and which are therefore associated to the number of hours of informal care received adjusted for the rest of features. Marginal effects were estimated on these variables whose parameters were statistically significant.

Among the socio-demographic characteristics of the patients there are (the model reference variable is indicated by *): gender (male; female*); the age of the patient at the time of transplant (analysis has been centred on the median which is 49 years of age); marital status (with a partner: married/with a partner; without a partner*: single/widowed/separated/divorced); the educational level (low level*: without studies/primary studies; middle level: secondary studies/Bachelor/middle-grade vocational training; high level: university studies/higher vocational training). On the other hand, the clinical characteristics of the individual have been taken into account, which include health status, shown by the same on a scale of 1 to 5 (1: very bad health status; 2: bad; 3: regular; 4: good; 5: very good). That variable has been introduced in

the models corresponding to phases 1 and 2 as a very bad health status/bad*; regular; good/very good. In phase 3 given the low variability of information in the health states of very bad and bad of patients, health status has been categorized as very bad/bad/regular*; good/very good. Diagnosis type also was a clinical characteristic included in the models (acute leukaemia, lymphoma* (Hodgkin and non-Hodgkin); multiple myeloma, and others). Also, it should be noted that in the later stages of phase 1 the variable that contains the type of transplant received by the patient according to the donor's stem cells was included as an additional variable, i.e. autologous*, related allogeneic and unrelated allogeneic transplantation.

Two socio-demographic characteristics of the caregiver were introduced in the three models, the gender (male; female*) and employment status (employed; no employed*: housewife/student/retired/unemployed/other). The statistical program Stata 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX) was used for the realization of analyzes described.

3.II.3. RESULTS

A total of 139 questionnaires were received (a 60.43% response rate) of which 123 patients reported having received informal care at some phase in the treatment (88.49% of survey respondents). 51.22% of the patients were male and the average age was 46. 69.92% of the patients had a partner or were married and in 37.40% of cases the level of education was low. 32.52% were diagnosed with Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma, 29.27% multiple myeloma and 26.02% acute leukaemia. 63.41% received an autologous transplant, 26.02% related allogeneic transplant and the 10.57% non-related allogeneic transplant (Table 3.II.1).

Dynamic variables are shown in table 3.II.2 According to the employment situation of the patient, 69.92% were employees in the pre-transplant period. However, in consecutive phases, it drastically decreases over time to less than 30%. The state of health reflects an

opposite trend, where around 80% of patients had a very bad/bad/regular state of health during the pre-transplant stage, becoming regular/good/very good in 82.11% of cases during the first year after the transplantation. 62.60% of the patients show a good or very good state of health in phase 3; however, it is necessary to point out that the time horizon of this period is wide. In addition, more than 90% of individuals reported not to be receiving formal care at any phase, showing that all care falls on the informal caregiver.

Regarding informal caregivers, table 3.II.1 shows that 73.98% were women and 56.91% were the partner/wife of the patient. In addition, almost half of caregivers were employed (47.97%), of which 62.71% (37 patients) had to request for some day of leave of absence and/or reduce their workday schedule some time during treatment (Table 3.II.2.). More precisely, by phases, informal caregivers who worked requested an average of 73.87 days leave of absence from work during the pre-transplant phase and 39 days during the first year after transplant. In subsequent years, the request for leave of absence days was not necessary in 91% of cases. On the other hand, the reduction of workday schedule meant an average of 123.75

Table 3.II.1. Characteristics of patients and their informal caregivers. Static variables.

Patients	n	%
Total	123	100.00
Gender		
Male	63	51.22
Female	60	48.78
Age at transplant (Mean; S.d.; Mín-Máx)	46; 13.93; 17-67	
Marital Status		
With partner	86	69.92
Without partner	37	30.08
Educational level		
Low	46	37.40
Medium	41	33.33
High	36	29.77
Diagnosis		
Acute leukaemia	32	26.02
Hodgkin lymphoma/ non-Hodgkin lymphoma	40	32.52
Multiple myeloma	36	29.27
Other	15	12.20

Type of transplantation by donor		
Autologous	78	63.41
Related allogeneic	32	26.02
Unrelated allogeneic	13	10.57
Primary informal caregivers	n	%
Total	123	100.00
Gender		
Male	32	26.02
Female	91	73.98
Employment status		
Employed	59	47.97
No employed	64	52.03
Relation to cancer patient		
Partner	70	56.91
Not partner	53	43.09
Early retirement/leave the job		
Yes	14	11.38
No	108	87.80
<i>Missing data</i>	1	0.82

S.d.: Standard deviation

hours less of total work during the pre-transplant period, equivalent to approximately 15 working days (8 h/day), and 199.32 hours during the first year after the transplant, equivalent to 25 working days (8 h/day). During the third phase, the hours of workday reduction was practically nil (Table 3.II.2).

The average number of estimated months of care was around 8 during the short-term and 7 during the medium-term (Table 3.II.2). Disaggregated data can be observed in table 3.II.2 where more than 50% of the patients reported receiving more than 8 hours per day of informal care in the pre-transplant phase. This may be due to the aggressiveness of the chemotherapy treatment to which the patient is subjected diminishing their health. This data can be seen in table 3.II.3 where 75.56% of patients who had a bad or very bad state of health during the pre-transplant phase reported receiving more than 8 hours of care a day. During the first year after the transplant, the daily hours of informal care are more than 8 in 39.02% of cases and between 2 and 4 in 24.39% of cases. This variation may be due to possible complications after the

Table 3.II.2. Characteristics of patients and their informal caregivers. Dynamic variables.

	Phase 1: Pre-trasplant		Phase 2: 1° year after transplant		Phase 3: 2°-6° year after trasplant	
	n	%	n	%	n	%
Patients						
Informal care hours received						
< 2 hours/day	15	12.19	22	17.89	82	66.67
2-4 hours/day	17	13.82	30	24.39	15	12.19
4-8 hours/day	22	17.89	18	14.63	12	9.76
> 8 hours/day	64	52.03	48	39.02	9	7.31
<i>Missing data</i>	5	4.07	5	4.07	5	4.07
Informal care months received (Mean (S.d.))	7.92 (5.72)		7.33 (4.68)			
Formal care						
Yes	11	8.94	10	8.13	8	6.50
No	112	91.06	113	91.87	115	93.50
Work status						
Employed (Employed for others, autonomous)	86	69.92	34	27.64	26	21.14
Not employed (Housework, student, pensioner, unemployed, other)	37	30.08	89	72.36	97	78.86
Self-reported health status						
Bad/very bad	48	39.02	22	17.89	10	8.13
Regular	50	40.65	53	43.09	36	29.27
Good/very good	25	20.33	48	39.02	77	62.60
Primary informal caregiver	Mean (S.D.)	Min- Max	Mean (S.D.)	Min- Max	Mean (S.D.)	Min- Max
Reduction working days (n=37)	73.87 (90.03)	0-365	39.00 (79.32)	0-365	0.89 (3.24)	0-15
Reduction working hours (n=37)	123.75 (383.98)	0-1500	199.32 (488.45)	0-1825	0.16 (0.69)	0-3

S.d.: Standard deviation

Table 3.II.3. Daily hours of informal care distribution by self-reported health status (Percentage of patients).

	Daily Hours of Informal Care			
	> 8	8-4	4-2	< 2
Phase 1: Pre-transplant				
Very bad/bad	75.56	15.56	6.67	2.21
Regular	43.75	27.08	16.67	12.50
Good/very good	36.00	8.00	24.00	32.00
Phase 2: 1° year after transplant				
Very bad/bad	68.18	18.18	9.09	4.55
Regular	47.06	11.76	29.42	11.76
Good/very good	20.00	17.78	28.89	33.33
Phase 3: 2°-6° year after transplant				
Very bad/bad	30.00	20.00	50.00	0.00
Regular	11.43	17.14	20.00	51.43
Good/very good	2.74	5.48	4.11	87.67

transplant in some patients. However, in phase 3, 66.67% of patients reported having received less than 2 hours of care per day. This fact may be due to progressive patient recovery as we see it reflected in table 3.II.3, where 87.67% of patients that show a good or very good state of health claim to receive less than two hours of care. In this sense, table 3.II.3 shows that patients with a bad/very bad state of health in short-term and medium-term receive informal care for more than 8 hours a day (75.56% and 68.18% respectively). However, in the long term, patients with bad/very bad and regular health status, conversely, receive between 2 and 4 hours of care a day. This can be justified by the physical and psychological exhaustion of the informal caregivers themselves over time given the intensity in care during the previous phases (Bishop et al., 2007; Kim et al., 2008; Beattie & Lebel, 2011).

The average monetary valuation of the hours of informal care received during the pre-transplantation phase translates into a value of €3,409, €2,800 and €2,192 per month using the proxy good method, in cases where the hours of care received are made up entirely of personal care, domestic care and at home, or a mix of both respectively. This value is rounded up to €1,505 per month using the opportunity cost method (Table 3.II.4). If we take into account the

Table 3.II.4. Economic value (€) of informal care per haematologic cancer patient and phase of the treatment^a.

			Phase 1: Pre-trasplant			Phase 2: 1 ^o year after trasplant			Phase 3: 2 ^o -6 ^o year after trasplant	
			Daily	Monthly	Total	Daily	Monthly	Total	Daily	Monthly
Proxy good method Scenario 1 (14 €/h)	Mean		113.66	3409.83	28961.42	92.90	2786.95	24805.13	28.47	854.24
	(S.E.)		(5.82)	(174.76)	(2426.17)	(6.13)	(183.78)	(2200.50)	(4.44)	(133.26)
Proxy good method Scenario 2 (11.5 €/h)	Mean		93.36	2800.93	23789.73	76.31	2289.28	20375.64	18.31	549.15
	(S.E.)		(4.79)	(143.55)	(1992.93)	(5.03)	(150.96)	(1807.55)	(2.86)	(85.67)
Proxy good method Scenario 3 (9 €/h)	Mean		73.07	2192.03	18618.05	59.72	1791.61	15946.15	23.39	701.69
	(S.E.)		(3.75)	(112.35)	(1559.68)	(3.94)	(118.14)	(1414.61)	(3.65)	(109.46)
Opportunity cost method	Mean		51.79	1505.18	12515.32	42.41	1223.24	11122.59	14.11	393.79
	(S.E.)		(3.33)	(91.85)	(1121.99)	(3.49)	(95.41)	(1128.89)	(2.58)	(68.25)

S.E.: Standard error

^a Average cost

monthly duration per patient of such care in each of the phases, the average monetary total valuation of the pre-transplant period ranged from €28,961 to €18,618 (proxy good method) to €12,515 (opportunity cost method). In other words, from the point of view of the proxy good method, the aforementioned figures represent the estimated average economic burden which the public administration or the relatives and friends of the patient would have to endure if such informal care were supplemented by a professional caregiver. From the point of view of the opportunity cost method, the designated figure reflects the value of the time spent on informal care that has not been dedicated to other tasks.

During the first year, the average cost to the informal caregiver ranged from €2,786 to €1,791 per month using the proxy good method to €1,223 per month using the opportunity cost method. Considering the monthly duration of care during the whole phase, the maximum average monetary valuation was €24,805 (proxy good method) and the minimum of €11,122 (opportunity cost method). Finally, the monetary value drops significantly in the third phase as a consequence of the reduction in the number of hours of care. The average monetary valuation at this stage ranged from 854 €/month to 701 €/month using the proxy good method to €393 per month by using the opportunity cost method. The cost during the third period has not been totalized because it does not have a known average duration since it is a variable that has been prospectively measured in a censored way until the date of survey. Daily economic value is also broken down in table 3.II.4.

Table 3.II.5 shows the determinants associated with the number of hours of informal care received by the patients during phase 1 and phase 2. Variables whose estimated parameters were statistically significant were the type of diagnosis, the health status and the level of education of the patient. Regarding diagnosis, taking into account the results obtained through the ordered logistic regression model, the likelihood of receiving more than eight hours of informal care during the pre-transplant phase is 22% higher in patients diagnosed with acute leukaemia than in patients diagnosed with lymphoma. This is due to their chemotherapy treatment which is much

more aggressive than the rest of diagnoses in this phase (Redaelli et al., 2004b; Carreras et al., 2010); therefore the side effects and the need for support and help are higher. On the other hand, there are no statistically significant differences between the lymphoma and the rest of diagnoses. On the contrary, during the first year, the diagnosis is not a relevant determinant in the variability of the number of hours of care received, its effect being absorbed by the type of transplant, which takes centre stage in this phase. Patients who have undergone an unrelated allogeneic transplant were 33.5% more likely to receive more than 8 hours of care, compared to patients who have received an autologous transplantation. This is due to the complications and difficulties associated with this type of transplant, such as infections, respiratory and cardiovascular diseases or high probability of graft-versus-host disease (GVHD) (Jaing, 2011). In the long term (table 3.II.6) the patients with multiple myeloma who are 26.7% more likely to receive more than 2 hours of informal care compared with patients diagnosed with lymphoma. The justification is that, while their current treatment has substantially improved in recent years, the probability of relapsing into the disease 3-4 years after the transplant is 90% (Carreras et al., 2010), so the long-term care need is greater. On the contrary, the majority of patients who survive acute leukaemia will get back to a satisfactory level of physical, emotional well-being and daily activity, reducing the need for the help of an informal caregiver in the long-term (Redaelli et al., 2004b).

Regarding the state of health, it was observed that those patients who showed a good or very good health status in the pre-transplant phase and during the first year after the transplantation are 32% and 25.9% more likely to receive less than 2 hours of informal care in these phases compared with those patients who have a bad or very bad health status (table 3.II.5). A decreasing trend in the probability of receiving more number of hours of care was also observed when the health status was good/very good in both phase 1 as well as 2, the likelihood of receiving > 8 h of care a day being 44.6% and 35.8% lower for patients with a good/very good health status with respect to those showing a bad/very bad health status. At long term (phase 3), the likelihood of receiving more than 2 hours of informal care is 45.8% lower in patients who

Table 3.II.5. Determinants associated with the number of hours of informal care during phase 1 and phase 2.

		< 2 hours/day		2-4 hours/day		4-8 hours/day		> 8 hours/day	
Phase 1: Pre-trasplant ^a		dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value	dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value	dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value	dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value
Diagnosis (Ref. Lymphoma)	Acute leukaemia	-0.099 (0.039)	0.011	-0.076 (0.034)	0.024	-0.045 (0.025)	0.071	0.220 (0.085)	0.010
	Multiple myeloma	-0.057 (0.046)	0.207	-0.041 (0.034)	0.226	-0.023 (0.023)	0.304	0.121 (0.098)	0.218
	Other	-0.067 (0.046)	0.146	-0.053 (0.044)	0.223	-0.032 (0.034)	0.343	0.153 (0.120)	0.202
Health status (Ref. Very bad/bad)	Regular	0.129 (0.047)	0.006	0.076 (0.026)	0.004	0.044 (0.020)	0.027	-0.249 (0.779)	0.001
	Good/very good	0.320 (0.087)	0.000	0.120 (0.036)	0.001	0.006 (0.026)	0.811	-0.446 (0.074)	0.000
Education level (Ref. Low)	Medium	0.006 (0.048)	0.895	0.004 (0.032)	0.894	0.002 (0.015)	0.892	-0.013 (0.095)	0.894
	High	0.113 (0.063)	0.071	0.063 (0.031)	0.044	0.025 (0.132)	0.058	-0.201 (0.095)	0.034
N		118							
LR χ^2		34.42							
Prob > χ^2		0.000							
Pseudo R ²		0.123							
Phase 2: 1 ^o year after trasplant ^b		dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value	dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value	dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value	dy/dx (S.D.)	<i>p</i> -value
Transplantation (Ref. Autologous)	Related allogeneic	0.008 (0.069)	0.910	0.004 (0.036)	0.908	0.000 (0.004)	0.917	0.012 (0.101)	0.909
	Unrelated allogeneic	-0.149 (0.048)	0.002	-0.145 (0.069)	0.034	-0.040 (0.039)	0.304	0.335 (0.143)	0.019
Health status (Ref. Very bad/bad)	Regular	0.079 (0.071)	0.271	0.037 (0.027)	0.180	-0.002 (0.005)	0.637	-0.113 (0.096)	0.238
	Good/very good	0.259 (0.084)	0.002	0.119 (0.036)	0.001	-0.021 (0.019)	0.272	-0.358 (0.091)	0.000
Education level (Ref. Low)	Medium	0.104 (0.063)	0.103	0.045 (0.024)	0.057	-0.005 (0.008)	0.483	-0.143 (0.080)	0.072
	High	0.243 (0.081)	0.003	0.081 (0.029)	0.006	-0.033 (0.021)	0.111	-0.291 (0.075)	0.000
N		118							
LR χ^2		39.97							
Prob > χ^2		0.000							
Pseudo R ²		0.129							

S.D.: Standard deviation.

Dependent variable: Number of hours of informal care per day. Control variables^a: age at transplant, gender and marital status of the patient, and caregiver's gender and employment status. Control variables^b: diagnosis, age at transplant, gender and marital status of the patient, and caregiver's gender and employment status

Table 3.II.6. Determinants associated with the number of hours of informal care during phase 3.

		> 2 hours/day	
		dy/dx (S.d.)	p-value
Diagnosis (Ref. Lymphoma)	Acute leukaemia	0.099 (0.147)	0.501
	Multiple myeloma	0.267 (0.108)	0.013
	Other	0.150 (0.141)	0.287
Health status (Ref. Bad/very bad/regular)	Good/Very good	-0.458 (0.083)	0.000
Marital status (Ref. Without partner)	With partner	-0.205 (0.105)	0.051
Age at transplantation		0.008 (0.004)	0.040
N		113	
LR χ^2		49.21	
Prob > χ^2		0.000	
Pseudo R ²		0.356	

S.d.: Standard deviation

Dependent variable: To receive more than 2 hours of informal care per day. Control variables: type of transplantation, education level and gender of the patient, and caregiver's gender and employment status

show a better health status with respect to those who have the worst (Table 3.II.6).

Finally, a third variable associated with the number of hours of informal care received by haematologic patients at short and medium term is the educational level (Table 3.II.5). In regards to this, those patients with high educational level are 11.3% more likely to receive less than 2 hours of daily care during the pre-transplant phase than those that have a low educational level, and a minor probability of 20.1% of receiving more than 8 hours a day. In the first year after the transplantation the significance of influence is maintained, there is a 24.3% higher level of probability of receiving less than 2 hours of informal care in patients with a high educational level compared with those who have a low educational level and minor probability of 29.1% of receiving more than 8 hours a day. In short, a decreasing trend was observed in both phases in the likelihood of receiving more numbers of hours of informal care when the education level is high. However, from the first year onwards, the educational level variable was not statistically significant, while other determinants such as marital status and age were. In this sense, the likelihood of receiving more than 2 hours of daily care during this phase is lower in patients who have a stable partner, (being 20.5% less likely) while it is higher according to age. For each

additional year of age of the patient, the likelihood of receiving more than 2 hours is increased by 0.8% (Table 3.II.6). Following the line of Rogero García (2009) this fact could be due to possible bias in the identification of the type of care by married or couple individuals, by not identifying as such the informal care of their spouse, rather considering it as a type of a normal help, hardly distinguishable from the one provided formerly.

3.II.4. CONCLUSIONS AND DISCUSSION

This study has as its first objective, to estimate the number of hours of informal care that a sample of patients with haematologic cancer who have undergone transplantations received throughout the different phases of their treatment, as well as the monetary valuation of such care through different methods. Our study continues the line of other works and highlights the importance of the informal caregiver in cancer patients (Bishop et al. 2007; Van Houtven et al., 2010; Beattie & Label; 2011; Romito et al, 2013; Hanly et al., 2013a; Hanly et al., 2013b; Goren et al., 2014; Färkkilä et al., 2014). The figure of formal caregiver is referred to as a complement in less than 10% of patients. Notably, 52.03% and 39.02% of patients in our sample reported receiving an average daily rate of more than 8 hours of care at the short-term (pre-transplant) and at the medium-term (one year after transplant) respectively. A progressive reduction of the number of hours was observed between phases, being lowest in the long-term (less than 2 hours in the 66.67% of cases). These results were expected as the first and second periods involve aggressive treatments, complications and days of hospitalization. Such care was associated with an economic value which varies greatly from the phase of the treatment, being largest in the first and second period. It ranged between €3,409 and €1,505 per month during the first phase, €2,786 and €1,223 per month during the second phase and €854 and €393 per month during the third phase, depending on the method applied. The average duration of such care ranged between 8 and 7 months during the pre-transplant and the first year post-transplant

respectively. The temporary reduction in the number of hours of informal care is due, in large part, to the improvement of the health status of the patient.

In this sense, and in response to our second objective, the main factors that explain the variability in the number of hours of care in patients diagnosed with and undergoing transplantations for a haematologic malignant disease are: health status, diagnosis, type of transplant and the educational level. Studies published so far corroborate our findings by pointing out that the educational level and the type of diagnosis of the patient are factors statistically associated with variability in the number of hours of informal care in patients with cancer (Yabroff & Kim, 2009; Van Houtven et al.; 2010; Li et al., 2013). Also, the age of the patient has shown to be statistically significant in other studies (Hanly et al., 2013b). Few works have analyzed the relationship between health status and received care hours: Li et al. (2013) noted that there were no statistically significant differences between self-reported health status at baseline and the number of hours of care in patients with prostate cancer; however, Van Houtven et al. (2010) found that caring for a patient with lung and colorectal cancer who had a better score in mental component of SF-12 questionnaire was associated with a lower economic burden in informal care. In our opinion, it varies greatly depends on the type of cancer, state of the disease and phase of the treatment. However, it is logical that patients with more symptoms or lower functionality, and consequently lower health status, will need more assistance and support in their daily basic activities.

The Spanish National Transplant Organization noted that in 2012 a total of 2,378 stem cell transplantations were performed on adult patients diagnosed with haematological neoplasm (Organización Nacional de Trasplantes, 2011). If we extrapolate our results to the national population, this gives us a total of 2,104 informal caregivers. Therefore, the total monetary value of informal care for the entire Spanish population is estimated between a maximum of €60.9 (proxy good method) and a minimum of €26.3 million (opportunity cost method) in phase 1; and a maximum of €52.2 and a minimum of €23.4 million in phase 2 for the year 2012.

However, in Spain, the law of Promotion of Personal Autonomy and Care for People in a situation of Dependency (Boletín Oficial del Estado, 2006; Boletín Oficial del Estado, 2010) excludes to cancer patients and their informal caregivers from the possibility of benefitting from any kind of public national aid, such as home help service or economic benefits, until the patient has reached the maximum recovery from his illness (given the nature of permanent dependence of the individual required by Law). Our results show that in the case of blood cancer patients, a greater intensity of care is required in the short and medium term, that is to say, from diagnosis of disease to transplant and during the first year after transplantation, since, as we have pointed out, these patients are in a worse state of health. For this reason, it does not seem logical that these patients can qualify for public aid when they have reached their maximum functional recovery, since in that case such care would not be necessary. A viable option would be the creation of a possible eventual home help service with a unique character within the Law itself, depending on the phase and socio-demographic and clinical profile of the patient as we noted along the chapter.

Several limitations of this study should also be noted. Firstly, the analysis was performed in patients diagnosed with haematologic neoplasm who had undergone stem cell transplantation as a minimum in the previous year. This means that the patients who did not receive a transplant or patients who received a transplant during the year before the study were not included in the study. This selection was done in accordance with the aim of analyzing the informal care given not only at the phase of chemotherapy but in the transplantation phases characterized by health complications associated with the same. Secondly, the recall method used in the questionnaire is no as reliable as a diary-based method but the best given our study design (Hoefman et al., 2013). Also, the retrospective way of asking may have caused a certain bias motivated by the memory of the patients in variables such as the number of hours of daily care or health status. However, to reduce this possible bias, intervals were established in the hours of care and it was not divided into different informal care tasks. Moreover, in the opportunity cost method it is not necessary to distinguish between them (van den Berg et al.,

2004). A third limitation refers to the sample size of the study, in spite of having obtained a good response rate. Further studies with larger samples are expected in order to expand and compare the results described in this work. However, we can note that our sample is very similar, with respect to the type of disease and treatment of the rest of the Spanish population, given that National Transplant Organization pointed out that in 2012, 22.54%, 35.11% and 31% of blood cancer patients who received a stem cell transplantation were diagnosed of acute leukemia, lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin) and multiple myeloma respectively (26.02%, 32.52% and 29.27% in our study) (Organización Nacional de Transplantes, 2012). Additionally, 64.55% of blood cancer patients who received a stem cell transplantation was an autologous transplantation, 20% was related allogeneic transplantation and 15.48% was unrelated allogeneic transplantation (63.41%, 26.02% and 10.57% in our study) (Organización Nacional de Transplantes, 2012).

This is the first study which quantifies and values economically the informal care received by haematologic cancer patients. The main strength of our study is that we analyze in a longitudinal and dynamic way the informal care. That is to say, we study the temporal evolution (short, medium and long-term) of such care per patient and therefore, the costs associated with each phase of the treatment. None study in cancer patients have evaluated long-term in a longitudinal analysis. Additionally, we investigate the impact of applying alternative valuation approaches to value the time cost. Finally, our study is novel because we shown the main determinants that explain the variability of the number of hours of informal care at every phase of the treatment, identifying the profile of a patient who requires more hours of care at every period and therefore whose care is associated with a higher monetary value.

Therefore, our results should be relevant for the legislator to determine the average daily, monthly and total cost that would replace the care offered by a family member or friend, if it were provided by a formal caregiver (proxy good method); or for example, to bring an economic remuneration to the family member corresponding to the average cost of time

invested (opportunity cost method). For the policy makers, our results would, on the one hand, allow them to establish economic forecasts in the short, medium and long term according to the perspective that they deems appropriate; and on the other hand, they could be used to complete costs in economic evaluations on health technology on haematologic cancer patients (data hitherto unknown internationally). In this sense, the incorporation of informal care costs in economic evaluations of health technologies continues to be a dilemma. But its inclusion, as we have pointed out along the thesis, is recommended for those evaluations performed from a societal perspective, by the recent methodological proposals of economic evaluation, and can have a strong impact on cost-effectiveness outcomes (Krol et al., 2015). However, they are rarely considered, maybe because there is disagreement about how they should be measured and valued (Koopmanschap et al., 2008; Hoefman et al., 2013). Nowadays, the two approaches most widely applied in practice are the proxy good method and the opportunity cost method (van den Berg et al., 2006) whose results can be incorporated into the cost side of economic evaluations (van den Berg et al., 2004).

In summary, given the high incidence of haematological malignancies (Ferlay et al., 2015) and the increase of stem cell transplantations in recent years in Europe (Tan et al, 2007), our estimates could be relevant for the design of programs, strategies, and performances by the decision-maker to reduce the burden of informal caregivers of people with haematological malignancies, and to improve their quality of life in the short, medium and therefore long term as well as reducing labour productivity losses caused by work absences.

CONCLUSIONES

Uno de los principales objetivos de las modernas economías del bienestar es garantizar a sus ciudadanos el derecho a la salud y a la cobertura sanitaria en condiciones de igualdad y equidad. Para ello, el proceso de toma de decisiones en el entorno sanitario se constituye como un eje fundamental que permita garantizar un reparto equitativo y eficiente de los recursos sanitarios de los que dispone la sociedad. Las ilimitadas necesidades de la población ponen en jaque al decisor político, quien debe decidir qué producir, cómo producir y para quién salvaguardando la sostenibilidad del sistema. Dicho de otro modo, cómo repartir los recursos (financieros, humanos, materiales...) de la mejor manera posible para cubrir las necesidades de salud de la población.

Para dar respuesta a estas cuestiones es necesario, en primer lugar, conocer las áreas sanitarias en las que se precisa realizar determinadas inversiones, qué cantidades monetarias se deben de invertir y qué resultados se van a obtener derivados de dichas inversiones. En este sentido, las evaluaciones de costes sanitarios y no sanitarios pueden ser de gran utilidad para el decisor político ya que aportan información complementaria a la información epidemiológica, acerca de la complejidad y la magnitud socioeconómica de un problema sanitario. Es importante volver a señalar que el objetivo de los análisis de costes sanitarios no es postularse como variable fundamental en la decisión sanitaria, mas sí que lo es actuar de manera complementaria al resto de información disponible por el legislador.

La investigación que se ha llevado a cabo en el presente trabajo aporta información socioeconómica referente al área clínica de la hematología. En concreto, contribuye a ampliar el conocimiento de los distintos costes asociados al tratamiento oncológico de los pacientes con neoplasia hematológica permitiendo conocer su magnitud e impacto económico en la sociedad. De acuerdo con los objetivos establecidos al inicio del trabajo y la estructura diseñada a lo largo de la tesis, a continuación se resumen las conclusiones de cada capítulo.

CAPÍTULO 1: Análisis de los costes directos sanitarios del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica.

En este capítulo se elaboró una base de datos primaria en función de los recursos sanitarios consumidos y costes asociados al trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica, con el principal objetivo de evaluar el coste directo sanitario del TPH por paciente mediante la metodología *bottom-up* del cálculo de costes.

En conclusión, se ha estimado un coste total medio anual de €87,831, siendo el más económico el TPH autólogo cuyo coste total medio anual es de €55,116. El coste asociado al TPH alogénico DE es de €75,119 y el trasplante más costoso es el alogénico DNE estimándose un coste total medio anual de €130,246. En este sentido, si se tiene en cuenta la suma de los costes relacionados únicamente con el pretrasplante y con el trasplante propiamente dicho, los costes ascienden a €28,717 en el caso del TPH autólogo, €38,894 en el caso del TPH alogénico DE y €73,113 en el caso del TPH alogénico DNE.

Se observa que el coste real estimado del TPH autólogo en la tesis, calculado mediante el método directo (€28,717 teniendo en cuenta la etapa pretrasplante y el trasplante), es similar al coste estimado en GRD por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España (2010b), el cual utiliza el método indirecto para su cálculo y lo determina en una cantidad de €28,411. Esta similitud de resultados puede deberse a que el 70% del coste total de la etapa de trasplante, según los resultados obtenidos, corresponde a la estancia hospitalaria, procedimiento en el que se fundamenta la metodología del cálculo del coste de los GRD.

Sin embargo, tal similitud no se presenta en el trasplante alogénico (coste estimado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2010b): €64,286), quizás porque el coste del GRD 803 “Trasplante de médula ósea alogénico” no diferencia entre trasplante alogénico de donante emparentado y trasplante alogénico de donante no emparentado. Nuestro estudio aporta esta información desagregada, completando y complementando los resultados

nacionales. En concreto se ha estimado un coste medio de €38,893 en el caso de los trasplantes alogénicos DE y €73,133 en el caso de los trasplantes alogénicos DNE.

En segundo lugar, se concluye que la búsqueda de donante no emparentado supone el 44.74% del coste total de la etapa pretrasplante, así como la recogida y procesamiento de progenitores suponen el 17.14% y los estudios HLA el 15.90%. Durante el trasplante, el 54.43% del coste total se corresponde con el coste de hospitalización, el 20.10% con el consumo farmacéutico y el 7.07% con el consumo quimioterápico. Finalmente, durante el primer año postrasplante la proporción del coste en hospitalización se ve reducido hasta el 42.71%, aumentando el de farmacia (24.52%) e incorporándose en tercer lugar las transfusiones sanguíneas (9.63%).

Por último, los factores que se asocian a un incremento del coste total anual de TPH son: trasplante alogénico DNE, no encontrarse en primera remisión completa y la recaída de la enfermedad tras el trasplante.

Por tanto, para conseguir reducir el coste asociado al TPH sin comprometer su efectividad, se propone en primer lugar, fomentar la investigación para mejorar los ya avances clínicos en el desarrollo de la nueva modalidad de “trasplantes haploidénticos” que se vienen desarrollando en los últimos años y que permitirían reducir considerablemente el coste asociado al TPH ya que se produciría un relevante ahorro relativo a la búsqueda de donante compatible no emparentado, valorado en una media de €16,478. En segundo lugar, se aboga por un impulso en los avances tecnológicos y clínicos en torno al desarrollo y mejora de fármacos que eviten la recaída de la enfermedad tras la realización del trasplante. Por último, teniendo en cuenta la elevada proporción en coste de las estancias hospitalarias durante el trasplante y el postrasplante, se propone una reducción de las mismas en la medida de lo clínicamente posible, lo que permitiría aminorar considerablemente el coste total del TPH. En este sentido, los trasplantes en régimen domiciliario se configuran como una posible modalidad de trasplante eficaz y eficiente en un futuro próximo.

Los resultados expuestos en este capítulo son de especial interés para la comunidad científica, ya que podrán ser utilizados en los estudios de evaluación económica que estimen la eficiencia de nuevas modalidades de trasplante. La desagregación de costes y el análisis dinámico en torno al año posterior del trasplante amplía la información hasta ahora disponible a nivel nacional sobre el impacto económico de los diferentes tipos de TPH.

CHAPTER 2: The cost of lost productivity caused by premature mortality in blood cancer patients undergoing stem cell transplantation.

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2012) señala en su estimación más reciente que el coste en GRD del TPH alogénico se encuentra entre los 20 procedimientos hospitalarios más caros en España en el año 2012. Sin embargo, por otro lado, a pesar de los avances realizados en las últimas décadas en torno al TPH, el ratio de mortalidad y morbilidad permanece aún elevado. Llama la atención que conociendo que dicho procedimiento es de los más costosos y que el ratio de mortalidad es aún elevado, no exista información a nivel nacional que amplíe el conocimiento referente al coste asociado a la pérdida de productividad laboral por mortalidad prematura. Por ello, teniendo en cuenta la elevada incidencia de las neoplasias hematológicas en España y Europa (Ferlay et al., 2012; Sociedad Española de Oncología Médica, 2014) y que las pérdidas de productividad laboral del cáncer se han cuantificado en dos tercios del coste total del cancer por la Sociedad Europea de Oncología Médica (2007), se hace necesario su estudio para descubrir el impacto económico en la sociedad.

Los resultados obtenidos reflejan una baja edad media de fallecimiento (45 años), apreciándose que el ratio de mortalidad en pacientes menores de 30 años es el doble en hombres que en mujeres (16.50% vs. 9.76%). Sin embargo, este resultado varía en edades superiores a los 30 años donde el mayor ratio de mortalidad es superior en mujeres.

La pronta edad de fallecimiento genera muy elevadas pérdidas de productividad a la sociedad. En concreto, una pérdida media de €185,855 por paciente fallecido siguiendo el método de Capital Humano (€2,841 y €3,977 por paciente según el método de los Costes de Fricción, teniendo en cuenta un período de fricción de 2.5 meses o 3.5 meses, respectivamente). Esto quiere decir que si en los próximos años se fomenta la investigación y se consiguen mejoras clínicas y tecnológicas asociadas al TPH (prevención de recaídas, mayor control de la EICH, avances para combatir las infecciones postrasplante, etc.) la sociedad ganaría una media de €185,855 por vida salvada. En concreto, las pérdidas de productividad asociadas a los hombres son mayores, así como en pacientes de edades comprendidas entre los 30 y 49 años.

Por otro lado, el linfoma es la neoplasia hematológica que mayores pérdidas de productividad por paciente fallecido genera ya que la edad de fallecimiento es menor (€212,944 por persona). Sin embargo, la enfermedad que mayor número de muertes ocasiona es la leucemia aguda, por lo que la pérdida global de productividad en la sociedad es mayor debido a los fallecimientos prematuros como consecuencia de dicha enfermedad.

Más allá de los costes directos sanitarios del TPH, los costes asociados a las pérdidas de productividad laboral por mortalidad prematura, nos ayudan a reflexionar sobre el impacto económico de una enfermedad desde otra perspectiva y la manera en la que esta frena la capacidad de generar riqueza de un país. Se considera la necesidad de fomentar la investigación clínica en busca de tratamientos/fármacos innovadores que reduzcan las complicaciones clínicas asociadas al TPH y de este modo reducir la tasa de mortalidad en edades tan tempranas.

CAPÍTULO 3: Análisis del cuidado informal prestado a pacientes con neoplasia hematológica: recepción de cuidado informal y valoración económica.

El capítulo 3, dividido en dos partes, pone en primer lugar de manifiesto el rol fundamental que los cuidadores informales ejercen en el cuidado del paciente con neoplasia

hematológica. Los resultados arrojan una tasa de alrededor del 80% de pacientes que reciben cuidado informal durante la etapa pretrasplante y el primer año postrasplante. En etapas posteriores, esta cifra se reduce drásticamente. Por el contrario, los cuidados formales están presentes en menos del 9% de los pacientes en todas las etapas estudiadas, por lo que se evidencia una clara relación complementaria entre los cuidados informales y los formales en pacientes con neoplasia hematológica. Asimismo, se detecta que pacientes diagnosticados de leucemia aguda tienen mayor probabilidad de recibir cuidados informales durante el pretrasplante y a medio plazo tras el trasplante (2º-3º año) en comparación con pacientes diagnosticados de linfoma. En cambio, a medio y largo plazo (2º-6º año), son los pacientes con mieloma múltiple los que requieren mayor cuidado en comparación con los pacientes diagnosticados de linfoma. Por el contrario, durante el primer año tras el trasplante todos los pacientes tienen la misma probabilidad de recibir cuidados informales, no existiendo diferencias por diagnóstico o tipo de trasplante. Adicionalmente, un peor estado de salud se asocia a una mayor probabilidad de recibir cuidados durante el periodo pretrasplante, a corto y a medio plazo.

La segunda parte del capítulo 3 se centra exclusivamente en aquellos pacientes que sí reciben cuidados informales. Los resultados obtenidos muestran que más del 50% de los pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica reciben más de 8 horas de cuidado informal durante la etapa pretrasplante (fase quimioterápica), y cerca del 40% durante el primer año tras el trasplante. La duración de los cuidados se alarga a una media de 7.9 y 7.3 meses, respectivamente. Sin embargo, a partir del segundo año tras el trasplante más del 65% de los pacientes manifiestan recibir menos de dos horas de cuidado informal. El valor monetario de los cuidados informales recibidos por paciente osciló entre 1,288 €/mes (método del coste de oportunidad) y 3,409 €/mes (método proxy o del bien más próximo) en la etapa pretrasplante; entre 1,045 €/mes (método del coste de oportunidad) y 2,786 €/mes (método proxy o del bien más próximo) durante el primer año tras el trasplante; y entre 336 €/mes (método del coste de oportunidad) y 854 €/mes (método proxy o del bien más próximo) entre el segundo y sexto año.

Los pacientes con leucemia aguda tuvieron un 22% más de probabilidad de recibir más de 8 horas al día de cuidado informal durante la etapa pretrasplante en comparación con los pacientes diagnosticado de linfoma. Asimismo, durante la etapa del trasplante los pacientes que recibieron un trasplante alogénico DNE tuvieron un 33.5% más de probabilidad de recibir más de 8 horas al día de cuidado en comparación con los que recibieron un trasplante autólogo. A largo plazo (2º-6º año postrasplante) por el contrario, son los pacientes con mieloma múltiple los más propensos a recibir más cuidados en comparación con los pacientes diagnosticados de linfoma. Del mismo modo, un mejor estado de salud y un mayor nivel educativo se asociaron a un menor número de horas diarias de cuidado informal.

En este sentido, y evocando a la construcción del cuarto pilar del Estado de Bienestar en España, con la denominada Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia (LAPAD) (Boletín Oficial del Estado, 2006) y tras la Resolución publicada en el año 2010 por la que se modifica el baremo de valoración de la situación de dependencia (Boletín Oficial del Estado, 2010), se propone la lectura del punto 8.1 referente a los aspectos relativos al procedimiento, donde se especifica que “personas con procesos patológicos graves que requieren tratamientos agresivos que condicionan una situación de dependencia transitoria asociada al propio tratamiento (quimioterapia, radioterapia, otros tratamientos inmunosupresores, inmovilizaciones, tracciones...): el trámite de la solicitud procederá una vez finalizado el tratamiento y haya alcanzado la máxima recuperación funcional.”

Esta resolución limita la posibilidad de los enfermos oncológicos y de sus cuidadores informales de acogerse a cualquier tipo de prestación nacional pública recogida en dicha ley, como por ejemplo, servicio de ayuda a domicilio o prestación económica, hasta que el paciente haya alcanzado la máxima recuperación de su enfermedad. En este sentido, son los servicios sociales de las administraciones locales de cada provincia, los posibles oferentes de dichas

prestaciones, generándose desigualdades entre localidades, provincias y Comunidades Autónomas.

Sin embargo, los resultados presentados en esta tesis ponen de manifiesto que en el caso de los pacientes diagnosticados de neoplasia hematológica, la mayor intensidad de cuidados son requeridos a corto y medio plazo, es decir, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el trasplante y durante el primer año tras el trasplante, ya que como se ha señalado, se encuentran en un peor estado de salud. Por ello, no parece lógico que dichos pacientes puedan acogerse a las ayudas ofertadas en el catálogo de prestaciones de la LAPAD cuando hayan alcanzado su máxima recuperación funcional, ya que en ese momento, dichos cuidados no serán necesarios. Por tanto, dado que los cuidadores informales de pacientes oncológicos presentan mayor estrés en la atención de su familiar en comparación con otras enfermedades como la demencia, diabetes o cuidado de los ancianos más débiles (Kim & Schulz, 2008), se pone de manifiesto en esta tesis que dichos pacientes no deberían de quedar excluidos de dichas ayudas por el hecho de tratarse de una enfermedad transitoria asociada al propio tratamiento y por tanto, no tener carácter permanente requerido en la Ley; más aún teniendo en cuenta que los pacientes que han recibido un TPH han sido catalogados entre la población oncológica más vulnerable (Bevans et al., 2008).

Una opción viable podría ser la creación de un posible servicio de ayuda a domicilio eventual con carácter extraordinario dentro de la propia Ley, en función de la etapa y el perfil sociodemográfico y clínico en que se encuentre el paciente. De este modo, por un lado, se podría mejorar la calidad de vida del cuidador informal evitando el posible agotamiento físico y emocional a corto, medio (Beattie & Lebel, 2011) y por tanto, a largo plazo (Bishop et al. 2007; Beattie & Lebel, 2011; Kim et al., 2012) (ver Table 3.7); y por otro lado, reducir las pérdidas laborales del cuidador en términos de días y horas de trabajo, como consecuencia de la prestación de cuidados (ver Table 3.6) (Leigh, 2010; Casado-Marín et al., 2011).

Resumen

En conclusión, la tesis doctoral presentada se configura como un conjunto de análisis de costes en torno a las neoplasias hematológicas. Costes directos sanitarios del TPH, costes asociados a las pérdidas de productividad laboral ocasionadas por mortalidad prematura y costes directos no sanitarios (valoración económica de los cuidados informales), han sido puestos de manifiesto tras un exhaustivo trabajo de campo. La tabla C.1 esquematiza los diferentes costes en los que se incurre durante el primer año tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla C.1. Coste medio (€) por persona asociado al tratamiento de la neoplasia hematológica.

Coste directo anual TPH ^a	Pérdida de productividad por mortalidad prematura tras TPH ^b	Coste del cuidado informal durante 1º año tras TPH ^c
€ 87,831	€ 185,855 (Método Capital Humano)	€ 14,678 (Método Coste Oportunidad)
	€ 2,841 (Método Costes Fricción- 2.5 meses)	€ 21,499 (Método Proxy- 9 €/hora)
	€ 3,977 (Método Costes Fricción- 3.5 meses)	€ 27,471 (Método Proxy- 11.5 €/hora)
	-	€ 33,443 (Método Proxy- 14 €/hora)
	-	-

^a Costes a precios del año 2010. Muestra de pacientes con leucemia aguda mieloblástica.

^b Costes a precios del año 2009.

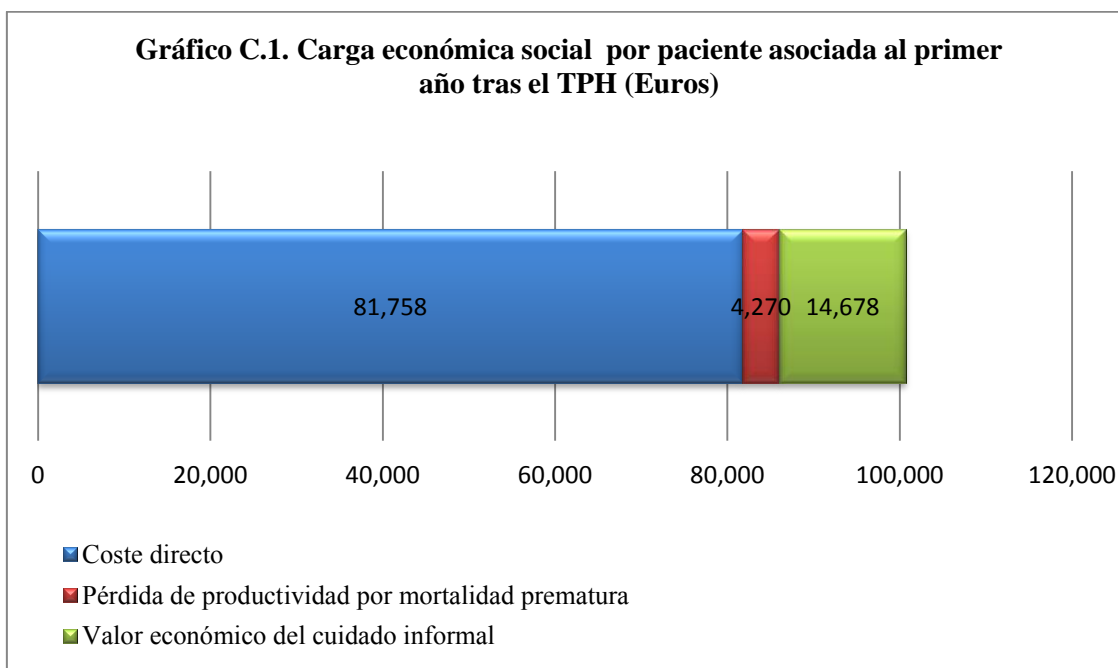
^c Costes a precios del año 2012.

Realizando una actualización de los costes al año 2012, el coste directo medio anual asociado al TPH asciende a una cifra de €81,758⁹ y las pérdidas de productividad laboral por mortalidad prematura a €4,270¹⁰ (método de los Costes de Fricción- 3.5 meses). Por tanto, desde una perspectiva social donde se tienen en cuenta tanto los costes directos como los costes asociados a los cuidados informales, así como las pérdidas de productividad laboral, se estima una carga económica social asociada al primer año tras la realización del TPH en pacientes con neoplasia hematológica de €100,706 por paciente (Gráfico C.1). El 81.2% de la carga

⁹ Actualizado en base al Índice de Precios al Consumo para el subgrupo “Servicios Hospitalarios” correspondiente a la Comunidad Autónoma de Andalucía (Instituto Nacional de Estadística, 2014a).

¹⁰ Actualizado en base al Índice de Precios al Consumo general correspondiente a la Comunidad Autónoma de Andalucía (Instituto Nacional de Estadística, 2014b).

corresponde a los costes directos sanitarios, el 14.6% a los cuidados informales y el 4.2% a las pérdidas de productividad laboral por muerte prematura.



TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Para el cálculo actualizado del valor monetario anual del cuidado informal se ha tomado como referente el valor asociado al método de coste de oportunidad (€14,678) siguiendo a Luengo-Fernández et al. (2013).

Los resultados presentados completan la literatura nacional e internacional existente hasta el momento, habiéndose realizado escasos trabajos económicos en el campo oncohematológico. De este modo, una reciente publicación avalada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (2014) y efectuada por expertos economistas y médicos nacionales, realza la relevancia de los estudios de costes y evaluaciones económicas en el área hematológica, aportando los conocimientos básicos económicos para incorporar la economía al ámbito sanitario y creando de este modo conciencia de la búsqueda de la eficiencia en base a los recursos disponibles. Nuestros resultados aportan nueva información y ponen de manifiesto la relevancia no sólo de los costes sanitarios (costes directos), sino la importante notabilidad de los

costes no sanitarios, postulándose como imprescindibles a la hora de valorar adecuadamente el impacto de una enfermedad en la sociedad.

Es por ello que los resultados mostrados permitirán profundizar en el impacto económico de dichas enfermedades, y pueden ser relevantes para el diseño de programas, estrategias y actuaciones por parte de los decisores públicos, así como para futuras evaluaciones económicas.

Se propone el fomento de la información pública disponible, y la creación de bases de datos públicas que incentiven los análisis microdatos. Actualmente aún supone una ardua labor la recolección y el procesamiento de los mismos para su análisis.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo se configura como un punto de partida para futuras líneas de investigación en el campo de las neoplasias hematológicas, desde una perspectiva económico-financiera. A lo largo de todo el trabajo, en cada capítulo, se han apuntado posibles futuras líneas de trabajo, entre las que se destacan:

- Evaluación de los costes directos sanitarios asociados a nuevas técnicas de trasplante. Entre ellas se subrayan fundamentalmente dos técnicas, dado su inminente puesta en funcionamiento en el ámbito oncohematológico en España. En primer lugar, destacan los TPH en régimen domiciliario. Se proponen futuros estudios encaminados a estimar los costes directos sanitarios al mismo, así como su comparativa tanto en el uso de recursos como en el coste asociado al TPH de régimen hospitalario. En segundo lugar se enfatiza en los TPH haploidénticos, los cuales reducirán en gran medida el coste asociado al trasplante. Se recomienda igualmente profundizar en el coste y efectividad de los TPH de sangre de cordón umbilical, dado su leve conocimiento económico a nivel nacional. Por último, los análisis coste-efectividad/coste-utilidad asociados a las nuevas técnicas de trasplante propuestas se muestran necesarios para determinar los efectos incrementales en coste y efectividad de cada tratamiento innovador frente al tradicional.
- La literatura internacional pone de manifiesto la necesidad de evaluar el coste y la efectividad de los TPH de intensidad reducida vs. estándar. Se propone abrir una línea de investigación referente a ello.
- Evaluación de la calidad de vida de los pacientes con neoplasia hematológica antes, durante y después del TPH. Se sugiere el uso de cuestionarios genéricos como el EQ-5D o SF-36 con el objetivo de incluir dichos resultados en los análisis coste-utilidad.
- Estimar las pérdidas de productividad laboral por incapacidad temporal y permanente ocasionadas por neoplasia hematológica y cuantificar su peso sobre la carga económica

social asociada a dicha enfermedad. En este sentido, resultados preliminares en base al cuestionario entregado a nuestra muestra de pacientes (Capítulo 3 y Anexo II) señalan que el 78.42% de los pacientes presentó incapacidad temporal en algún momento del tratamiento y que el 52.52% tenían concedida una incapacidad permanente en el momento de la encuesta. Se convierte en una línea objeto de investigación la evolución de la incapacidad temporal y permanente de los pacientes con neoplasia hematológica a largo plazo, analizando la posible reincorporación al mercado laboral e impacto económico asociado.

En concreto y actualmente, el equipo de investigación está trabajando en dos nuevas líneas de investigación:

1º. Análisis coste-efectividad del TPH de intensidad reducida vs. TPH estándar.

Se pretende continuar la línea de investigación de la tesis doctoral y llevar a cabo un análisis coste-efectividad entre el TPH de intensidad reducida y el TPH estándar, evaluando la efectividad en términos de años de vida ganados.

En segundo lugar, se plantea una comparativa de varios análisis coste-efectividad en los que se incluirían diferentes tipos de costes:

- Análisis coste-efectividad en el que se incluirían los costes directos sanitarios del TPH.
- Análisis coste-efectividad en el que no sólo se incluirían los costes directos sanitarios del TPH sino también la valoración económica de los cuidados informales.
- Análisis coste-efectividad en el que se incluirían los costes directos, el valor monetario del cuidado informal y los costes asociados a las pérdidas de productividad laboral ocasionadas por incapacidad temporal e incapacidad permanente.

Se pretende estudiar qué tipo de TPH es más coste-efectivo, así como la variación en el resultado estimado referente al ratio coste-efectividad en base a los costes incluidos en cada análisis.

2º. Estudio del cuidado informal como potencial factor de empobrecimiento en pacientes con neoplasia hematológica.

Tras haberse cuantificado la valoración monetaria del cuidado informal en pacientes con neoplasia hematológica durante las distintas fases del tratamiento (Capítulo 3), se plantea la siguiente cuestión: ¿Cuál sería la incidencia empobrecedora que tendría para el hogar el supuesto de que este tuviera que ser adquirido en el mercado?

Dados los cambios sociales y la incorporación de la mujer al mercado de trabajo (Mestheneos & Triantafillou, 2005) cada vez son menos los familiares/amigos que pueden hacerse cargo de sus enfermos. Por ello, se parte de la idea de que los hogares tuviesen que contratar un cuidador formal para ejercer la función del cuidador informal. Se pretende valorar dicho efecto empobrecedor sobre los hogares. Del mismo modo, posteriormente, se plantea el impacto que tendría en los hogares la posibilidad de que los pacientes oncológicos pudiesen acogerse, con carácter extraordinario y temporal, a una ayuda ofrecida dentro del marco de la Ley de Dependencia.

Resultados preliminares realizados hasta la fecha, según las medidas de empobrecimiento propuestas por Wagstaff y Van Doorslaer (2003) muestran que en base a un umbral de pobreza de €622.04 mensuales (definido a partir de la Encuesta de Condiciones de Vida publicada por el Instituto Nacional de Estadística (2014) para el periodo 2006-2012), un 35.77% de los hogares de la muestra se sitúan por debajo de dicho umbral de pobreza. Suponiendo que los hogares tuvieran que realizar el desembolso correspondiente al valor del cuidado informal estimado (por el método Proxy: 11.5 €/hora) para adquirir dichos cuidados durante la etapa pretrasplante, el 51.22% de los hogares transitarían a encontrarse por debajo del umbral de pobreza, alcanzándose por tanto una tasa de pobreza del 86.99%. Asimismo, durante

el primer año tras el trasplante, el desembolso asociado para adquirir los cuidados en el mercado se asocia a un incremento del 45.53% de los hogares que se sitúan por debajo del umbral de pobreza, lo que supone un global de 81.30% de hogares pobres. A largo plazo (2º al 6º año), el incremento de la tasa de pobreza es inferior (21.14%) suponiendo un total del 56.91% de población bajo el umbral de la pobreza.

En este sentido, se evalúa el efecto de la inclusión de la Ley de Dependencia en estos hogares. De este modo, los resultados preliminares muestran que cuando se ofrece el Servicio de Ayuda a Domicilio a los hogares con pacientes con neoplasia oncohematológica, se reduce la tasa de pobreza en un 5.69% durante la etapa pretrasplante y el trasplante, y un 10.57% durante el período que comprende desde el segundo al sexto año postrasplante. Se observaría por tanto, una leve mejora en el grado de empobrecimiento de los hogares tras la aplicación de la Ley de Dependencia.

CONCLUSIONS

One of the main objectives of the modern economies of well-being is to guarantee their citizens the right to equal healthcare coverage. This is why developed countries work for an equitable and egalitarian healthcare service. To do this, the process of decision-making in the healthcare environment is constituted as a fundamental axis that would ensure an equitable and efficient distribution of healthcare resources that are available to society. The unlimited needs of the population challenge the decision-maker politician, who must decide what to produce, how to produce it and for whom getting a sustainability of the system. In other words, how to distribute resources (financial, human, material...) in the best possible way to cover the health needs of the population.

In response to these issues, it is first of all required to know where it is necessary to make an investment, what monetary amount is needed to invest and what results will be obtained. In this sense, the evaluation of healthcare and non-healthcare costs is very useful for the decision-maker politician, providing additional information on the complexity of a sanitary process. It is important to note that the objective of the analyzes of healthcare costs is not to act as a fundamental variable in healthcare decision, but rather to act in a complementary manner to the rest of available information to the legislator.

The research that has been undertaken in this study provides economic information relating to the clinical area of haematology. Specifically, it contributes to expanding knowledge on the different costs associated with oncologic treatment of patients with haematological malignancy allowing us to know its extent and economic impact on society. In accordance with the objectives set out at the beginning of this study and the structure designed throughout the thesis, the following conclusions according to each chapter have been summarized:

CHAPTER 1: Healthcare costs of haematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia.

In this chapter a primary database was developed based on the consumed healthcare resources and costs associated with stem cell transplantation in acute myeloid leukaemia patients. The main objective was to estimate the healthcare cost of HSCT during different phases of the treatment (pretransplant, transplant and postrasplant) through direct/bottom-up methodology.

In conclusion, an annual total average cost of €87,831 has been estimated, with autologous HSCT being the most economical, whose annual total average cost is €55,116. The cost associated with the related allogeneic HSCT is €75,119 and the most expensive transplant is non-related allogeneic HSCT estimated at an annual total average cost of €130,246. If we consider exclusively the costs associated with pre-transplant and transplantation phases itself, the costs amount to €28,717 for autologous HSCT, €38,894 for related allogeneic HSCT and €73,113 for non-related allogeneic HSCT.

It has been shown that the real cost of autologous HSCT calculated by the direct method (€28,717) is similar to the cost estimated by the Ministry of Health, Social Services and Equality in Spain (2010b) in Diagnosis Related Groups (DRG) which uses the indirect method for its calculation, determined at an amount of €28,411. This similarity in results may be due to how it has been determined as 70% of the total cost of the transplant stage corresponds to the hospital stay, a fact on which the methodology for the calculation of the cost of the DRG is based.

However, this similarity is not present in the allogeneic transplantation (estimated cost for the year 2010: €64,286). Perhaps because the estimated cost of DRG 803 "Allogeneic bone marrow transplantation" (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2010b), does not differentiate between related allogeneic transplantation and non-related allogeneic transplantation. Our study provides this disaggregated information, completing and complementing national results. In particular an average cost of €38,893 has been estimated in

the case of related allogeneic transplants and €73,133 in the case of non-related allogeneic transplants.

Secondly, we conclude that the non-related donor search accounts for 44.74% of the total cost of the pre-transplant stage, the collection and processing of progenitors account for 17.14% and the HLA studies 15.90%. During the transplant, 54.43% of the total cost corresponds to the cost of hospitalization, 20.10% to pharmaceutical consumption and 7.07% to chemotherapy consumption. Finally, during the first year post-transplant the hospitalization cost weight is reduced to 42.71%, with pharmacy costs increasing (24.52%) and in third place, blood transfusions (9.63%).

Finally, the factors that are associated with an increase in the annual total cost of HSCT are: non-related allogeneic transplantation, not going into first complete remission and relapse of the disease after transplantation.

Therefore, first of all, improvements and clinical advances in the development of the new modality of "Haploidentical transplants" which have been developed in recent years will allow to reduce the cost of HSCT being that it would save on the costs associated with the non-related donor search. Secondly, the clinical and technological advances around the development and improvement of drugs that prevent the relapse of the disease after transplantation can reduce costs of HSCT in the near future. Finally, a reduction in days of hospitalization could considerably reduce the cost. At home stem cell transplantation is believed to be a possible future modality of effective and efficient transplant.

The results shown in the chapter 1 may be used in economic evaluation studies which estimate the efficiency of new modalities of transplantation. The breakdown of costs and the dynamic analysis around the year after transplantation widen the information already available at national level on the economic impact of the different types of HSCT.

CHAPTER 2: The cost of lost productivity caused by premature mortality in blood cancer patients undergoing stem cell transplantation.

The Ministry of Health, Social Services and Equality (2012a) designates the cost in DRG associated with the allogeneic HSCT among the 20 most expensive hospital procedures in Spain in the year 2012. However, despite the progress made in the last few decades in HSCT, the ratio of mortality and morbidity remains still high. However, there is no information at the national level that expands the knowledge concerning the cost associated with the loss of labour productivity due to premature mortality. Taking into account the incidence of haematologic malignancies and the fact that labour productivity losses have been quantified as two-thirds of the total cost of cancer by the European Society of Medical Oncology (2007), a study is necessary in order to discover their economic impact on society.

The results of this thesis reflect a low average age of death (45 years), showing that the ratio of mortality in patients younger than 30 years is twice in men than it is in women (16.50% vs. 9.76%). However, this varies in ages above age 30 where the mortality rate is higher in women.

The early age of death generates a very high loss of productivity to society. In particular, an average of €185,855 has been obtained per deceased patient following the method of Human Capital (€2,841 and €3,977 per patient depending on the method of Friction Costs, taking into account a period of friction of 2.5 months or 3.5 months, respectively). This means that if research is encouraged and clinical and technological improvements associated with HSCT are achieved in the coming years (prevention of relapse, greater control of GVHD, advances to combat infections post-transplant, etc.) society would earn an average of €185,855 per life saved. Specifically, the productivity losses associated with men are greater, as well as in patients of ages ranging from 30 to 49 years.

On the other hand, lymphoma is the haematologic malignancy which causes greater losses of productivity by deceased patient as that the age of death is lower (€212,944 / person).

However, the disease that causes the greatest number of deaths is acute leukaemia, so the overall loss of productivity in society is greater due to the premature deaths of patients with this disease.

Apart from HSCT's healthcare direct costs, the costs associated with the losses of labour productivity due to premature mortality help us to reflect on the social magnitude of a disease and the way in which it slows down the ability to generate wealth in a country. We believe that it is necessary to promote clinical research in search of innovative treatments/drugs that reduce clinical complications associated with HSCT and thus reduce the mortality rate at such early ages.

CHAPTER 3: Study of informal care given to haematologic cancer patients: reception of informal care and economic valuation.

The chapter 3 is divided into two parts. A questionnaire was designed and delivered for studying informal care given to haematologic cancer patients.

The first part, takes into consideration the fundamental role that informal caregivers have in the care of the patient with haematological malignancy. Our results show a rate of around 80% of patients receiving informal care during the pre-transplant stage and the first year after transplantation. In later stages, this figure is drastically reduced. Conversely, formal care is present in less than 9% of the patients in all the stages studied, so there is evidence of a clear complementary relationship between informal and formal caregiving in patients with haematologic malignancy. Secondly, it has been shown that patients diagnosed with acute leukaemia are more likely to receive informal care during the pre-transplant and in mid-term after transplantation (2nd - 3rd year) in comparison with patients diagnosed with lymphoma. On the other hand, in the medium and long term (2nd - 6th year) patients with multiple myeloma are the ones who require greater care in comparison with patients diagnosed with lymphoma. By

contrast, during the first year after transplantation, all patients have the same probability of receiving informal care, there being no differences by diagnosis or type of transplant. Also, a worse state of health is associated with a greater likelihood of receiving care during the pre-transplant period, in the short and medium term.

The results obtained in the second part of this chapter, focused exclusively on patients that receive informal care, show that more than 50% of the patients diagnosed with haematological malignancy receive more than 8 hours of informal care during the pre-transplant stage (chemotherapeutic phase) and about 40% during the first year after transplantation. The duration of care extends to an average of 7.9 months and 7.3 months respectively. However, it is from the second year after transplantation when more than 65% of the patients receive less than two hours of informal care. The monetary value of the informal care received by patient ranged from €1,288 (opportunity cost method) and €3,409 per month (proxy good method) in the pre-transplant stage; between €1,045 (opportunity cost method) and €2,786 per month (proxy good method) during the first year after transplantation; and between €336 (the opportunity cost method) and €854 per month (proxy good method) between the second and sixth year. Patients with acute leukaemia had about 22% greater likelihood of receiving more than 8 hours/day of informal care during the pre-transplant stage in comparison with the patients diagnosed with lymphoma. Likewise, during the transplant stage, patients who received a non-related allogeneic transplant had about 33.5% more likelihood of receiving more than 8 hours per day of informal care in comparison with those who received an autologous transplant. In the long term (2nd - 6th year post-transplant) multiple myeloma patients were more likely to receive more care in comparison with patients diagnosed with lymphoma. In the same way, a better state of health and a higher educational level were associated with fewer daily hours of informal care.

However, in Spain, the law of Promotion of Personal Autonomy and Care for People in a situation of Dependency (Boletín Oficial del Estado, 2006; Boletín Oficial del Estado, 2010) excludes to cancer patients and their informal caregivers from the possibility of benefitting from

any kind of public national aid, such as home help service or economic benefits, until the patient has reached the maximum recovery from his illness (given the nature of permanent dependence of the individual required by Law). The social services corresponding to the local administrations of each province are the potential providers of such services, generating inequalities between cities, provinces and Autonomous Communities.

The results presented on this thesis show that in the case of blood cancer patients, a greater intensity of care is required in the short and medium term, that is to say, from diagnosis of disease to transplant and during the first year after transplantation, since, as we have pointed out, these patients are in a worse state of health. For this reason, it does not seem logical that these patients can qualify for public aid when they have reached their maximum functional recovery, since in that case such care would not be necessary. Given that informal caregivers of cancer patients undergo greater stress in the care of their family members compared to other diseases, such as dementia, diabetes or frailty in elderly people (Kim & Schulz, 2008) and haematopoietic cell transplantation patients are among the most vulnerable and acute ill cancer populations (Bevans et al., 2008), such patients should not be excluded from such aid because it is a transient disease associated with the treatment itself.

A viable option would be the creation of a possible eventual home help service with a unique character within the Law itself, depending on the phase and socio-demographic and clinical profile of the patient. Thus, on the one hand, the quality of life of the informal caregiver could be improved by avoiding possible physical and emotional exhaustion in the short, medium (Beattie & Lebel, 2011) and therefore long term (Bishop et al. 2007; Beattie & Lebel, 2011; Kim et al., 2012) (see Table 3.2.3), and on the other hand, losses from working days and hours of the caregiver could be reduced as a consequence of the care provided (see Table 3.2.2) (Leigh, 2010; Casado-Marín et al., 2011).

Summary

In conclusion the presented doctoral thesis has been configured as a set of cost analyzes based on haematological malignancies. Direct healthcare costs of HSCT, costs associated with labour productivity losses caused by premature mortality and non-healthcare direct costs (economic valuation of informal care) have been made scrutinized after extensive field work.

Table C.1 outlines the different costs which are incurred during the first year after stem cell transplantation.

Table C.1. Average total cost (€) per person associated with haematologic cancer treatment.

Annual direct cost of HSCT^a	Loss of labour productivity due to premature mortality after HSCT^b	Informal care cost during 1^o year after HSCT^c
€ 87,831	€ 185,855 (Human Capital Method)	€ 14,678 (Opportunity Cost Method)
	€ 2,841 (Friction Cost Method- 2.5 months)	€ 21,499 (Proxy Good Method- 9 €/h.)
	€ 3,977 (Friction Cost Method-3.5 months)	€ 27,471 (Proxy Good Method- 11.5 €/h.)
	-	€ 33,443 (Proxy Good Method- 14 €/h.)
	-	-

^a Prices at 2010. Sample of acute myeloid leukaemia.

^b Prices at 2009.

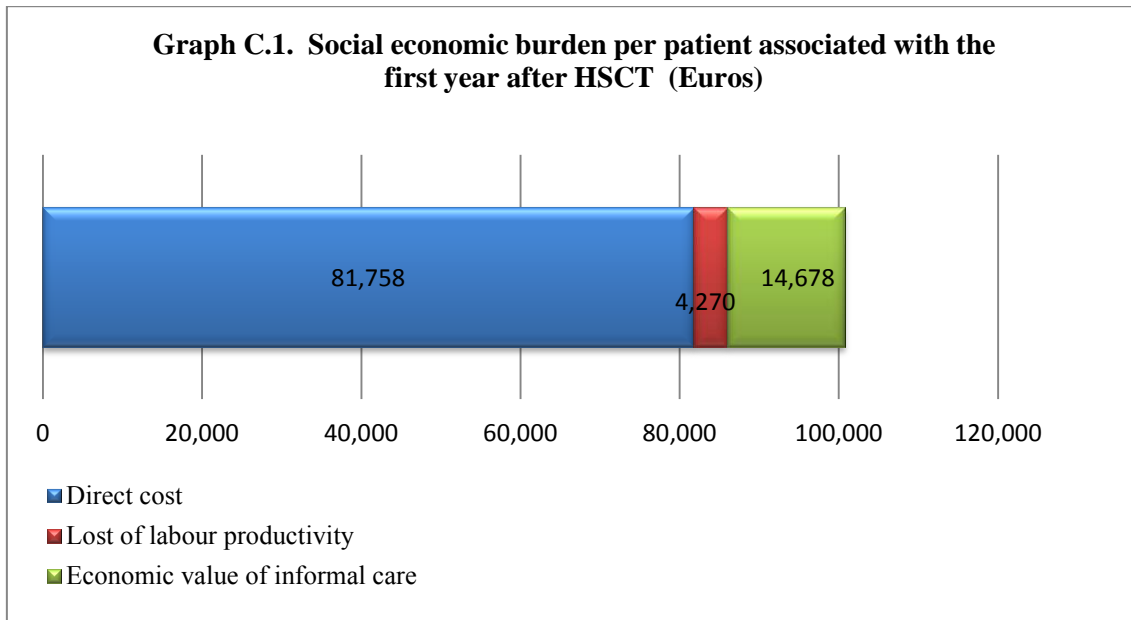
^c Prices at 2012.

Updating costs to 2012, the annual average direct cost associated with HSCT amounts to €81,758¹¹ and lost productivity by permatura mortality to €4,270¹² (friction costs method- 3.5 months). Therefore, from a social perspective that takes into account direct costs, informal care and lost productivity, social economic burden associated with the first year after the HSCT in patients is estimated to €100,706 per patient (Graph C.1). 81.2% of the load corresponds to direct healthcare costs, 14.6% to informal care and 4.2% to lost productivity due to premature

¹¹ Updated based on the Consumer Price Index for the subgroup "Hospital Services" under the Andalusia (Intituto Nacional de Estadística, 2014a).

¹² Updated based o the General Price Index Consumer corresponding to Andalusia (Intituto Nacional de Estadística, 2014b).

death. For the updated calculation of the annual monetary value of informal care has been taken as a reference value associated opportunity cost method (€ 14.678) following Luengo-Fernandez et al. (2013).



HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation

These findings complement the existing national and international literature so far, as only very few economical studies have been made in the oncohaematologic field. The results obtained underscore the relevance not only of healthcare costs (direct costs) but the importance of non-healthcare costs, which are essential when it comes to properly assessing the impact of a disease on society. Thus, a recent publication endorsed by the Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (2014) conducted by economists and national medical experts, enhances the relevance of cost of illness studies and economic evaluations in haematologic area. They provide basic economic knowledge in order to create awareness for efficiency based on available resources.

It is for this reason that the results presented here will allow to deepen our knowledge of the economic impact of these diseases, and they may be relevant for the design of programs, strategies, and actions by public decision-makers, as well as future economic evaluations.

Promoting public information available and creating public databases that encourage microdata analysis is proposed. Currently, collecting and processing them for their analysis involves a hard work.

FUTURE RESEARCH LINES

This work is set up as a point of departure for future lines of research. Throughout the entire study, in each chapter possible future lines of investigation have been pointed out, among which it is highlighted:

- The evaluation of direct healthcare costs associated with new techniques of transplantation. Among them it is highlighted two, given their imminent implementation in the oncohaematologic field in Spain. In first place: outpatient HSCT. It is proposed further studies designed to estimate the direct healthcare costs of the news outpatient HSCT, as well as its comparison with inpatient HSCT in the use of health resources and in the cost associated with HSCT. Secondly, it is highlighted haploidentical HSCT, which will greatly reduce the cost associated with allogeneic HSCT. It is also recommended to go in depth into the cost and effectiveness of HSCT of umbilical cord blood, given as it has not yet been thoroughly studied in Spain. Finally, cost-effectiveness/cost-utility analyses associated with the proposed new transplantation techniques are necessary to determine the incremental effects on cost and effectiveness of each innovative treatment compared to traditional methods.
- The international literature reveals the need to assess the cost and effectiveness of the reduced intensity HSCT vs. standard HSCT. It is proposed opening a line of research relating to this.
- The evaluation of the quality of life of patients with haematologic malignancy during and after HSCT. The use of generic questionnaires such as the EQ-5D or SF-36 is recommended in order to include these results in the cost-utility analyses.
- The estimation of labour productivity losses by temporary and permanent disability caused by a haematologic malignancy and to quantify their weight on the social economic burden associated with this disease. In this sense, preliminary results based on the questionnaire delivered to our sample of patients (Chapter 3 and Annex II)

indicate that 78.42% of patients had temporary disability during some time of the treatment and 52.52% had been granted a permanent disability at the time of survey. The evolution of disabilities in patients with haematological malignancy in the long term would become the object of a line of research, analyzing the possible return of such patients to the labour market and associated economic impact.

Currently, the research team is working on two new lines of research:

1st. Cost-effectiveness analysis between the reduced intensity HSCT vs. standard HSCT.

It is intended to continue the line of research of the doctoral thesis and carry out a cost-effectiveness analysis between reduced intensity HSCT and standard HSCT, evaluating the effectiveness in terms of life years gained.

Secondly, it is proposed a comparison of different types of cost-effectiveness analyses in which different types of costs will be included:

- Cost-effectiveness analysis which includes the direct healthcare costs of HSCT.
- Cost-effectiveness analysis which not only includes the direct healthcare costs of HSCT but also an economic valuation of informal care.
- A cost-effectiveness analysis in which the direct costs and the monetary value of informal care are added to the costs associated with labour productivity losses caused by temporary disability and permanent disability.

The aim is to observe which type of HSCT is more cost-effective and the variation of changes in the cost-effectiveness ratio on the basis of the costs included in each analysis.

2nd. Study of informal care as a potential factor in impoverishment in patients with haematologic malignancy.

Once the monetary evaluation of informal care in patients with haematologic malignancy during the different phases of treatment (chapter 3) was carried out in this thesis, it is planned to analyse the impoverishing impact for the household that acquiring such care in the marketplace would suppose.

Given the social changes and the incorporation of women into the labour market, it is increasingly less common that family members can take care of their sick relatives. Therefore, we assume that households would have to hire a formal caregiver to exercise the function of an informal caregiver and we assess the impoverishing effect on such households. In the same way it is taken into consideration the impact that giving cancer patients the ability to be eligible for temporary aid offered under the framework of the Dependency Law would have.

Preliminary results show that based on a poverty threshold for the period 2006-2012 of €622.04 per month (defined on the basis of the Survey of Living Conditions of Instituto Nacional de Estadística (2014)) and following the methodology proposed by Wagstaff & Van Doorslaer (2003), 35.77% of the households in our sample are below the poverty threshold. Assuming that households would have to make the expenditure corresponding to the value of the informal care estimated (by the Proxy method: €11.5 per hour) to acquire such care during the pre-transplant period, 51.22% of households would be below the poverty threshold, therefore reaching a total rate of poverty of 86.99%. Also during the first year after the transplant, the disbursement associated with acquiring care in the marketplace is associated with an increase in households that are below the poverty threshold of 45.53%, which represents a global percentage of 81.30% of poor households. In the long term (2nd to 6th year), the increase in the poverty rate is lower (21.14%) assuming a total of 56.91% of population under the poverty threshold.

According to this, it can be estimated the effect of the inclusion of the Dependency Law in these households. Our preliminary results show that when the Home Help Service is available for the households with patients with oncohaematological malignancy, the rate of poverty is reduced by 5.69% in the pre-transplant stage and transplantation, and 10.57% during the period from the second to the sixth year post-transplant. Therefore a slight improvement in the degree of impoverishment of households after the application of the Dependency Law would be seen

BIBLIOGRAFÍA

- Alfaro, J. & González, N. (2008). Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. *Rev Hosp Clin Univ Chile*, 19, 5-14.
- Antoñanzas, F., Oliva, J., Velasco, M., Zozaya, N., Lorente, R., López-Bastida, J. (2006). Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos Económicos del ICE*, 72, 281-309.
- Appelbaum, F.R. (2007). Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*, 357, 1472-1475.
- Aranda-Reneo, I., Oliva-Moreno, J., Vilaplana-Prieto, C., Hidalgo-Vega, Á., González-Domínguez, A. (2013). Informal care of patients with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ*, 16(3), 99-108.
- Ashfaq, K., Yahaya, I., Hyde, C., Andronis, L., Barton, P., Bayliss, S., et al. (2010). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. *Health Technol Assess*, 14(54).
- Attal, M., Harousseau, J.L., Stoppa, A.M., Sotto, J.J., Fuzibet, J.G., Rossi, J.F., et al. (1996). A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*, 335(2), 91-97.
- Barr, R., Furlong, W., Henwood, J., Feeny, D., Wegener, J., Walker, I., et al. (1996). Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of clinical policy. *J Clin Oncol*, 14(5), 1413-1420.
- Beattie, S. & Lebel, S. (2011). The experience of caregivers of haematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psychooncology*, 20(11), 1137-1150.

- Becker, G.S. (1964). *Human Capital*. Chicago: Columbia University Press.
- Ben-Porath, Y. (1967). The Production of Human Capital and the Life Cycle of Earnings. *J Polit Econ*, 75(4 Pt 1), 352-365.
- Bevans, M.F., Mitchell, S.A. & Marden, S. (2008). The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Support Care Cancer*, 16(11), 1243-1254.
- Bieri, S., Roosnek, E., Helg, C., Verholen, F., Robert, D., Chapuis, B., et al. (2008). Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 42(12), 819-827.
- Bishop, M.M., Beaumont, J.L., Hahn, E.A., Cella, D., Andrykowski, M.A., Brady, M.J., et al. (2007). Late effects of cancer and hematopoietic stem-cell transplantation on spouses or partners compared with survivors and survivor-matched controls. *J Clin Oncol*, 25(11), 1403-1411.
- Blankart, C.R., Taika Koch T., Linder, R., Verheyen, F., Schreyögg, J. & Stargardt, T. (2013). Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 32-41.
- Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. (2005). Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. BOJA núm. 201 de 27/10/2005.
- Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. (2010). Orden de 1 de junio de 2010, por la que se modifica la de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del sistema sanitario público de Andalucía. BOJA núm. 124 de 25/06/2010.

- Boletín Oficial del Estado. (2006). Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia. BOE núm. 299 de 15/12/2006.
- Boletín Oficial del Estado. (2010). Resolución 10984/2010, de 29 de junio, sobre modificación del baremo de valoración de la situación de dependencia establecido en el Real Decreto 504/2007. BOE núm. 168 de 12/07/2010.
- Boletín Oficial del Estado. (2011a). Real Decreto 1620/2011, de 14 de noviembre, por el que se regula la relación laboral de carácter especial del servicio del hogar familiar. BOE núm. 277 de 14/11/2011.
- Boletín Oficial del Estado. (2011b). Real Decreto 1888/2011, de 30 de diciembre, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2012. BOE núm. 315 de 31/12/2011.
- Boletín Oficial del Estado. (2012). Resolución 10468/2012, de 3 de agosto, sobre el acuerdo del Consejo Territorial del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia para la mejora del sistema del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. BOE núm. 185 de 03/08/2012.
- Bradley, C.J., Yabroff, K.R., Dahman, B., Feuer, E.J., Mariotto, A. & Brown, M.L.: (2008). Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000-2020. *J Natl Cancer Inst*, 100, 1763–1770
- Broekx, S., Den Hond, E., Torfs, R., Remacle, A., Mertens, R., D'Hooghe, T., et al. (2011). The costs of breast cancer prior to and following diagnosis. *Eur J Health Econ*, 12, 311-317.
- Carreras, E., Rovira, M. & Martínez, C. (2010). *Manual de trasplante hematopoyético*. (4ª ed.) Barcelona: Editorial Antares.
- Casado-Marín, D., García-Gómez, P. & López-Nicolás, A. (2011). Informal care and labour force participation among middle-aged women in Spain. *SERIEs*, 2, 1-29.

- Chang, S., Long, S.R., Kutikova, L., Bowman, L., Finley, D., Crown, W.H. et al. (2004). Estimating the cost of cancer: results on the basis of claims data analyses for cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999 to 2000. *J Clin Oncol*, 22, 3524-2530.
- Conover, W.J. (1999). *Practical Nonparametric Statistics*. (3^a ed.) New York: NY USA Wiley.
- Contabilidad Analítica SSPA. (2009a). Catálogo URVs Laboratorio Clínico. Available in: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=pr_coan_catalogos_3
- Contabilidad Analítica SSPA. (2009b). Catálogo URVs Medicina Nuclear. Available in: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=pr_coan_catalogos_5
- Contabilidad Analítica SSPA. (2009c). Catálogo URVs Radiodiagnóstico Convencional. Available in: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=pr_coan_catalogos_4
- Contabilidad Analítica SSPA. (2009d). Catálogo URVs Anatomía Patológica. Available in: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=pr_coan_catalogos_2
- Cooke, L., Grant, M., Eldredge, D.H., Maziaiz, R.T. & Nail, L.M. (2011). Informal Caregiving in HCT Patients. *Eur J Oncol Nurs*, 15(5), 500-507.
- Cordonnier, C., Maury, S., Esperou, H., Pautas, C., Beaune, J., Rodet, M., et al. (2005). Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 36, 649-654.

- Cornelissen, J.J., van Putten, W.L., Verdonck, L.F. et al. (2007). Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 109(9), 3658-3666.
- Costa, V., McGregor, M., Laneuville, P. & Brophy, J.M. (2007). The cost-effectiveness of stem cell transplantations from unrelated donors in adult patients with acute leukemia. *Value Health*, 10(4), 247-255.
- de Arriba, F., Heras, I., García, M.C., Moraleda, J.M., Funes, C., Ferrer, F., et al. (1996). Coste económico del autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)*, 106, 329-332.
- de Linares Fernández, S. (2014). *Valoración de la influencia de variables psicológicas y estados emocionales en la implantación de progenitores hematopoyéticos en trasplante de médula. Efectos de un programa de intervención psicológica.* (Tesis doctoral inédita). Universidad de Granada. Granada.
- de Linares Fernández, S., Contreras Molina, C., Fernández Cordero, I. (2007). *Guía informativa trasplante de médula ósea.* Granada: Laboratorios Esteve
- del Pozo Rubio, R., Escribano Sotos, F. (2012). Impacto económico del cuidado informal tras la Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia. *Rev Esp Salud Pública*, 86, 381-392.
- Drummond, M.F., O'Brien, B.J., Stoddart, G.L. & Torrance, G.W. (2001). *Métodos para la Evaluación de los Programas de Asistencia Sanitaria.* Madrid: Edit. Diez de Santos.
- Dufoir, T., Saux, M.C., Terraza, B., Marit, G., Guessard, S., Foulon, G., et al. (1992). Comparative cost of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*, 10(4). 323-329.

Esping-Andersen, G. & Palier, B. (2011). *Los tres grandes retos del estado de bienestar*. Ed. Ariel: Barcelona.

European Commission. EUROSTAT. Labour productivity, annual data. Available in: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=nama_aux_lp&lang=en

European Society for Medical Oncology. (2007). The burden and cost of cancer. *Ann Oncol*, 18 (Suppl 3), iii8-iii22.

Färkkilä, N., Torvinen, S., Sintonen, H., Saarto, T., Järvinen, H., Hänninen, J., Taari, K., et al. (2014). Costs of colorectal cancer in different states of the disease. *Acta Oncol*, [Epub ahead of print] DOI:10.3109/0284186X.2014.985797

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-E386.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., et al. (2012) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. CancerBase N° 11. Available in: <http://www.iarc.fr/en/publications/eresources/cancerbases>

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W.W., Comber, H., et al. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49, 1374-1403.

Fernández, P., Aguirreamalloa, J. & Linares, P. (2013). Rentabilidad de los Fondos de Inversión en España, 2002-2012. (Mutual Funds in Spain, 2002-2012). Available at: <http://ssrn.com/abstract=2220745>.

Fernandez-Avilés, F., Carreras, E. & Urbano-Ispizua, A. (2006). Case-control comparison of at-home to total hospital care for autologous stem-cell transplantation for hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 24(30), 4855-4861.

- Fetter, R.B., Shin, Y., Freeman, J.L., Averill, R.F. & Thompson, J.D. (1980). Case mix definition by diagnosis related groups. *Med Care*, 18, 1-53.
- Francisco del Rey, C. & Mazarrasa Alvear, L. (1995). Cuidados informales. *Rev Enferm*, 18(202), 61-65.
- Gatti, R.A., Meuwissen, H.J., Allen, H.D., Hong, R. & Good, R.A. (1968). Immunological reconstitution of sexlinked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*, 2, 1366-1369.
- Giralt, S., Estey, E., Albitar, M., van Besien, K., Rondón, G., Anderlini, P. et al. (1997). Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*, 89, 4531-4536.
- Girgis, A., Lambert, S., Johnson, C., Waller, A. & Currow, D. (2013). Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: A review. *J Oncol Practice*, 9(4), 197-202.
- Given, B.A., Given, C.W. & Kozanchik, S. (2001). Family support in advanced cancer. *CA Cancer J Clin*, 51, 213-231.
- Goldzweig, G., Rottenberg, Y., Peretz, T. & Baider, L. (2014). Silent Partners to Cancer Patients: Formal Caregivers and Oncologists. *J Canc Edu*. In press.
- Goren, A., Gilloteau, I., Lees, M. & daCosta DiBonaventura, M. (2014). Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. *Support Care Cancer*, 22(6), 1637-1646.
- Gratwohl, A., Baldomero, H., Aljurf, M., Pasquini, M.C., Bouzas, L.F., Yoshimi, A. et al. (2010). Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*, 303, 1617-1624.

- Gratwohl, A., Baldomero, H. & Passweg, J. (2013). Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Current Opinion in Hematology*, 20(6), 485-493.
- Greene, W.H. (1997). *Econometric Analysis*. (3^o ed.). New York: Prentice-Hall.
- Grossman, M. (1972). On the concept of health capital and the demand for health. *J Polit Econ*, 80, 223-255.
- Grosso, D., Gaballa, S., Alpdogan, O., Carabasi, M., Filicko-O'Hara, J., Kasner, M. et al. (2015). A two-step approach to myeloablative haploidentical transplantation: low nonrelapse mortality and high survival confirmed in patients with earlier stage disease. *Biol Blood Marrow Transplan*, 21(4), 646-652.
- Grupo Español de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular. (2013). *Indicaciones de TPH en adultos*. Versión 01-GETH 2013.
- Guy, G.P. & Ekwueme, D.U. (2011). Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 29, 863-874.
- Hanly, P. & Sharp, L. (2014). The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality: an economic measure of the cancer burden. *BMC Cancer*, 14, 224-213.
- Hanly, P., Ceilleachair, A.O., Skally, M., O'Leary, E., Kapur, K., Fitzpatrick P, et al. (2013a). How much does it cost to care for survivors of colorectal cancer? Caregiver's time, travel and outof-pocket costs. *Support Care Cancer*, 21, 2583-2592.
- Hanly, P., Céilleachair, A.Ó., Skally, M., O'Leary, E., Staines, A., Kapur, K., et al. (2013b). Time costs associated with informal care for colorectal cancer: an investigation of the impact of alternative valuation methods. *Appl Health Econ Health Policy*, 11(3), 193-203.

- Hayman, J.A., Langa, K.M., Kabeto, M.U., Katz, S.J., DeMonner, S.M., Chernew, M.E., et al. (2001). Estimating the cost of informal caregiving for elderly patients with cancer. *J Clin Oncol*, 19(13), 3219-3225.
- Hoefman, R.J., van Exel, J. & Brouwer, W. (2013). How to Include Informal Care in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*, 31(12), 1105-1119.
- Hu, T.W. (2006). Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J Ment Health Policy Econ*, 9, 3-13.
- Imataki, O., Takeshi, K., Takashi, F., Ryuji, T. & Yoichi, T. (2010). Cost and effectiveness of reduced-intensity and conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic síndrome. *Support Care Cancer*, 18, 1565-1569.
- Insigna, R.P. (2006). Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States. *Womens Health Issues*, 16, 236-242.
- Instituto Nacional de Estadística. (2009). Encuesta de población activa 2009. Available in: <http://www.ine.es>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones según la causa de muerte. Metodología. Available in: http://www.ine.es/daco/daco42/sanitarias/metodologia_00.pdf.
- Instituto Nacional de Estadística. (2011). Índice de Precios al Consumo por Comunidades Autónomas de subgrupos. Medias Anuales. Base 2011. Available in: <http://www.ine.es>
- Instituto Nacional de Estadística. (2012). Encuesta Anual de Estructura Salarial (CNAE-2009). Serie 2008-2009. Available in: <http://www.ine.es/prensa/np852.pdf>
- Instituto Nacional de Estadística (2014). Encuesta de Condiciones de Vida. Available in: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t25/p453&file=inebase>

- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).
Pharmacoeconomic Guidelines Around The World.
<http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp>.
- Jaing, T.H. (2011). Complications of haematopoietic stem cell transplantation. *ISBT Science Series*, 6, 332-336.
- Jayadevappa, R., Schwartz, J.S., Chatre, S., Gallo, J.J., Wein, A.J. & Malkowicz, S.B. (2010). The burden of out-of-pocket and indirect costs of prostate cancer. *The prostate*, 70, 1255-1264.
- Jiménez-Martín, S. & Vilaplana, Prieto C. (2012). The trade-off between formal and informal care in Spain. *Eur J Health Econ*, 13(4), 461-490.
- Jiménez-Rubio, D., & Ortega-Ortega, M. (2014). Salud y posición socio-económica: evidencia empírica reciente en el panorama internacional y en España. *Revista de Estudios Empresariales*, Segunda época, 1, 40-51.
- Johannesson, M. & Karlsson, G. (1997). The friction cost method: a comment. *J Health Econ*, 16, 249-255.
- Juliá, A., Bueno, J., Gadea, N., Massuet, D. & Del Baño, C. (1995). Estudio económico del coste del autotrasplante de precursores hematopoyéticos de sangre periférica comparado con el de médula ósea. *Med Clin (Barc)*, 105, 131-135.
- Kasteng, F., Sobocki, P., Svedman, C. & Lundkvist, J. (2007). Economic evaluations of leukemia: a review of the literature. *Int J Technol Assess Health Care*, 23, 43-53.
- Kigozi, J., Jowett, S., Lewis, M., Barton, P. & Coast, J. (2014). Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review. *Eur J Health Econ*.
[Ahead of print] Doi:10.1007/s10198-014-0652-y

- Kim, S.G., Hahm, M.I., Choi, K.S., Seung, N.Y., Shin, H.R. & Park, E.C. (2008). The economic burden of cancer in Korea in 2002. *Eur J Cancer Care*, 17, 136-144.
- Kim, Y. & Given, B.A. (2008). Quality of life of family caregivers of cancer survivors: across the trajectory of the illness. *Cancer*, 112(Suppl. 11), 2556-2568.
- Kim, Y. & Schulz, R. (2008). Family caregivers' strains: comparative analysis of cancer caregiving with dementia, diabetes, and frail elderly caregiving. *J Aging Health*, 20(5), 483-503.
- Kim, Y., Spillers, R.L. & Hall, D.L. (2012). Quality of life of family caregivers 5 years after a relative's cancer diagnosis: follow-up of the national quality of life survey for caregivers. *Psycho-Oncology*, 21(3), 273-281.
- Koopmanschap, M.A. & Van Ineveld, B.M. (1992). Towards a new approach for estimating indirect costs of disease. *Soc Sci Med*, 34, 1005-1010.
- Koopmanschap, M.A., Rutten, F.F.H., van Ineveld, B.M. & van Roijen, L. (1995). The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ*, 14, 171-189.
- Koopmanschap, M.A., van Exel, J.N., van den Berg, B. & Brouwer, W.B. (2008). An overview of methods and applications to value informal care in economic evaluations of healthcare. *Pharmacoeconomics*, 26(4), 269-280.
- Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K.J., Honda, S., Sierra, J., Djulbegovic, B.J., et al. (2009). Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *JAMA*, 301(22), 2349-2361.
- Kristinsson, S.Y., Landgren, O., Dickman, P.W., Derolf, A.R. & Bjorkholm, M. (2007). Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Onco*, 25, 1993-1999.

- Krol, M., Papenburg, J. & van Exel, J. (2015). Does including informal care in economic evaluations matter? A systematic review of inclusion and impact of informal care in cost-effectiveness studies. *Pharmacoeconomics*, 33(2), 123-135.
- Labopin, M., Ruggeri, A., Gorin, N.C., Gluckman, E., Blaise, D., Mannone, L., et al. (2014). Cost-effectiveness and clinical outcomes of double versus single cord blood transplantation in adults with acute leukemia in France. *Haematologica*, 99(3), 535-540.
- Leigh, A. (2010). Informal care and labor market participation. *Labour Economics*, 17(1), 140-149.
- Lensberg, B.R., Drummond, M.F., Danchenko, N., Despiégel, N. & François, C. (2013). Challenges in measuring and valuing productivity costs, and their relevance in mood disorders. *Clinicoecon Outcomes Res.* 18, 565-573.
- Lunis, A., Blommestein, H.M., Huijgens, P.C., Blijlevens, N.M.A., Jongen-Lavrencic, M. & Uyl-de Groot, C.A. (2013). The costs of initial treatment for patients with acute myeloid leukaemia in the Netherlands. *Leukemia Research*, 37(3), 245-250.
- Li, C., Zeliadt, S.B., Hall, I.J., Smith, J.L., Ekwueme, D.U., Moinpour, C.M., et al. (2013). Burden among partner caregivers of patients diagnosed with localized prostate cancer within 1 year after diagnosis: an economic perspective. *Support Cancer Care*, 21(12), 3461-3469.
- Lidgren, M., Wilking, N., Jönsson, B. & Rehnberg, C. (2007). Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care*, 23(2), 223-231.
- Liljas, B. (1998). How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*, 13(1 Pt 1), 1-7.

- Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., Cornelissen, J., de Witte, T., Dini, G. et al. (2010). European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*, 45(2), 219-234.
- López-Bastida, J., Oliva, J., Antoñanzas, F., García, A., Gisbert, A., Mar, J., et al. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 24 (2), 154-170.
- López-Casasnovas, G. (2009). Análisis económico de la cobertura de la dependencia: algunas reflexiones sobre las causas y consecuencias de los déficits de la regulación actual. *Cuadernos Aragoneses de Economía*, 2ª Época, 19(2), 245-263.
- Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A. & Sullivan, R. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology* 14(12), 1165-1174.
- Madero, L., González Vincent, M., Ramirez, M., Quintero, V., Benito, A. & Díaz, M.A. (2000). Clinical and economic comparison of allogeneic peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children. *Bone Marrow Transplant*, 26(3), 269-273.
- Manasanch, L., Carreras, E. & Monserrat, E. (1997). Coste económico del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)*, 108, 558.
- Martin, P.J., Counts, G.W. Jr., Appelbaum, F.R., Lee, S.J., Sanders, J.E., Deeg, H.J. et al. (2010). Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 28, 1011-1016.
- Mestheneos, E. & Triantafillou, J. (2005). *Supporting family carers of older people in Europe. The Pan-European background*. Hamburg: Lit Verlag.

- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2010a). Principales resultados y nota metodológica del proceso de estimación de costes y pesos por GRD para el SNS. Año 2010. Available in: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/RES_nota_metod_pesos_y_costes_2010.pdf
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2010b). Portal Estadístico del SNS. Informes CMBD: Estadísticos de referencia de los GRD. Norma Estatal de los GRD AP. Año 2010. Available in: <http://peestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2012a). Portal Estadístico del SNS. Informes CMBD. Estadísticos de referencia de los GRD. Principales indicadores de los 20 GRD AP de mayor coste. Año 2012. Available in: <http://peestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2012b). Portal Estadístico del SNS. Informes CMBD: Estadísticos de referencia de los GRD. Norma Estatal de los GRD AP. Año 2012. Available in: <http://peestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>
- Mishan, E.J. (1990). *Cost-benefit analysis: an informal introduction*. London, UK: Unwin Hyman.
- Mohty, B. & Mohty, M. (2011). Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J*, 1(4), e16.
- Mor, V., Allen, S.M., Siegel, K. & Houts, P. (1992). Determinants of need and unmet need among cancer patients residing at home. *Health Serv Res*, 27(3), 337-360.
- Morris, S., Cox, B. & Bosanquet, N. (2009). Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ*, 10, 267-273.

- Müller-Nordhorn, J., Brüggjenjürgen, B., Böhmig, M., Selim, D., Reich, A., Noesselt, L. et al. (2005). Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 22, 405-415.
- Oliva Moreno, J., Vilaplana Prieto, C. & Osuna Guerrero, R. (2011). El valor de los cuidados informales prestados a personas en situación de dependencia en España. *Instituto de Estudios Fiscales: Papeles de Trabajo*, 10, 7-48.
- Oliva, J. (2012). Loss of labour productivity caused by disease and health problems: what is the magnitude of its effect on Spain's Economy? *Eur J Health Econ*, 13, 605-614.
- Oliva, J., Lobo, F., López-Bastida, J., Zozaya, N. & Romay, R. (2005). Indirect costs of cervical and breast cancer in Spain. *Eur J Health Econom*, 6, 309-313.
- Organización Nacional de Trasplantes. (2013). *Memoria ONT 2012*. Organización Nacional de Trasplantes, 2013. Available in: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/memoria%20tph%202012.pdf>.
- Organización Nacional de Trasplantes. (2013). *Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, 2013. Memoria de Actividad*. ONT, 2013. Available in: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>
- Passweg, J.R., Baldomero, H., Gratwohl, A., Bregni, M., Cesaro, S., Dreger, P., et al. (2012). The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant*, 47, 906-923.
- Passweg, J.R., Baldomero, H., Peters, C., Gaspar, H.B., Cesaro, S., Dreger, P. et al. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT. (2014). Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 49, 744-750.

- Peña-Longobardo, L.M., Aranda-Reneo, I., Oliva-Moreno, J. & Vall Castello, J. (2015). Pérdidas laborales ocasionadas por muertes prematuras en España: un análisis para el período 2005-2009. *Rev Esp Salud Pública*, 89(1), 39-50.
- Peña-Longobardo, L.M. & Oliva-Moreno, J. (2014). Economic valuation and determinants of informal care to people with Alzheimer's disease. *Eur J Health Econ*, [Epub. ahead of print] DOI: 10.1007/s10198-014-0604-6.
- Preussler, J.M., Denzen, E.M. & Majhail, N.S. (2012). Costs and cost-effectiveness of hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1620-1628.
- Puig-Junoy, J., Oliva-Moreno, J., Trapero-Bertrán, M., Abellán-Perpiñán, J.M., Brosa-Riestra, M., & Servei Català de la Salut (CatSalut). (2014). *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut.
- Redaelli, A., Botteman, M.F., Stephens, J.M., Brandt, S. & Pashos, C.L. (2004a). Economic burden of acute myeloid leukaemia: a literature review. *Cancer Treat Rev*, 30, 237-247.
- Redaelli, A., Stephens, J.M., Brandt, S., Botteman, M.F. & Pashos, C.L. (2004b). Short and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev*, 30(1), 103-117.
- Reis, A., Ihle, P., Paulus, U., Ferber, L.V., Diehl, V. & Walshe, R. (2006). Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *Eur J Cancer Care*, 15, 379-385.
- Reisner, Y., Hagin, D. & Martelli, M.F. (2011). Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*, 118(23), 6006-6017.
- Rifón, J.J. (2006). Trasplante de progenitores hematopoyéticos. *An Sist Sanit Navar*, 29(Supl. 2), 137-152.

- Rodríguez-Rodríguez, A. & Rihuete-Galve, M.I. (2011). Influencia de la dependencia de los enfermos oncológicos en la sobrecarga de sus cuidadores familiares. *Med Paliat*, 18(4), 135-140.
- Rogero García, J. (2009). Distribución en España del cuidado formal e informal a las personas de 65 y más años en situación de dependencia. *Rev Esp Salud Pública*, 83(3), 393-405.
- Rojas Tejada, A.J., Fernández Prados, J.S. & Pérez Meléndez, C. (1998). *Investigar mediante encuestas: fundamentos teóricos y aspectos prácticos*. Madrid: Síntesis.
- Romito, F., Goldzweig, G., Cormio, C., Hagedoorn, M. & Andersen, B.L. (2013). Informal caregiving for cancer patients. *Cancer*, 119(Suppl. 11), 2160-2169.
- Ruiz, G.J. (2009). *Fundamentos de Hematología*. Madrid: Auto-Editor. Sans-Sabrafen, J., Berres, R.C. y Vives, J.C. (2006). *Hematología Clínica*. Barcelona: Elsevier.
- Saito, A.M., Cutler, C., Zahrieh, D., Soiffer, R.J., Ho, V.T., Alyea, E.P., et al. (2008). Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14(2), 197-207.
- Saito, A.M., Zahrieh, D., Cutler, C., Ho, V.T., Antin, J.H., Soiffer, R.J., et al. (2007). Lower costs associated with hematopoietic cell transplantation using reduced intensity vs high-dose regimens for hematological malignancy. *Bone Marrow Transplant*, 40(3), 209-217.
- Sánchez-Blanco, J.J., Lozano, M.L., de Arriba, F., Vallejo, C., Vicente, V., & Moraleda, J.M. (2004). Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en España: análisis de coste. *Med Clin (Barc)*, 123(11), 401-405.
- Sangar, V.K., Ragavan, N., Matanhelia, S.S., Watson, M.W. & Blades, R.A. (2005). The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. *BJU International*. 95, 59-63.

- Sanz, M.A. & Carreras, E. (2012). *Manual práctico de hematología clínica*. (4ª Ed.). Barcelona: Editorial Antares.
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. (2014). *Farmacoeconomía aplicada en hematología*. Instituto Max Weber: Madrid.
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2014). *Las cifras del cáncer en España 2014*. SEOM: Madrid.
- Stranges, E., Russo, A. & Friedman, B. (2009). Procedures with the most rapidly increasing hospital costs, 2004-2007. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Statistical Brief 82. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63482/>
- Suhrcke, M., McKee, M., Sauto Arce, R., Tsoлова, S. & Mortensen, J. (2005). *The contribution of health to the economy in the European Union*. Brussels: European Commission.
- Svahn, B.M., Alvin, O., Ringdén, O., Gardulf, A. & Remberger, M. (2006). Costs of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 82(2), 147-153.
- Svahn, B.M., Remberger, M., Alvin, O., Karlsson, H. & Ringdén, O. (2012). Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 47(5), 706-715.
- Tan, S.S., Uyl de-Groot, C.A., Huijgens, P.C. & Fibbe, W.E. (2007). Stem cell transplantation in Europe: trends and prospects. *Eur J Cancer*, 43(16), 2359-2365.
- Tang, C.H., Pwu, R.F., Tsai, I.C., Wang, H.I., You, S.L., Chen, C.A., et al. (2010). Costs of cervical cancer and precancerous lesions treatment in a publicly financed health care system. *Arch Gynecol*, 281, 683-695.
- Tennvall, G.R., Persson, U. & Nilsson, B. (1994). The economic costs of acute myeloid leukemia in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*, 10(4), 683-94.

- Thao, V., Kozhimannil, K.B., Thomas, W. & Golberstein, E. (2014). Variation in inpatient costs of hematopoietic cell transplantation among transplant centers in the United States. *JAMA Intern Med*, 174(8), 1409-1412.
- Thomas, E.D. (2009). *A history of bone marrow transplantation*. In Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin SJ, Blume KG (eds): *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* (4^o ed.). Malden, MA. Blackwell Publishing.
- Tingstedt, B., Andersson, E., Flink, A., Bolin, K., Lindgren, B. & Andersson, R. (2011). Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach. *World J Surg*, 35, 2298-2305.
- Uyl-de Groot, C.A., Okhuijsen, S.Y., Hagenbeek, A., Huijgens, P.C., van Imhoff, G.W., Löwenberg, B., et al. (1995). Costs of introducing autologous BMT in the treatment of lymphoma and acute leukaemia in The Netherlands. *Bone Marrow Transplant*, 15(4), 605-610.
- van Agthoven, M., Groot, M.T., Verdonck, L.F., Löwenberg, B., Schattenberg, A.V., Oudshoorn, M., et al. (2002). Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*, 30(4), 243-251.
- van den Berg, B., Brouwer, W.B. & Koopmanschap, M.A. (2004). Economic valuation of informal care. An overview of methods and applications. *Eur J Health Econom*, 5(1), 36-45.
- van den Berg, B., Brouwer, W., van Exel, J., Koopmanschap, M., van den Bos, G.A. & Rutten, F. (2006). Economic valuation of informal care: Lessons from the application of the opportunity costs and proxy good methods. *Soc Sci Med*, 62(4), 835-845.

- Van Houtven, C.H., Ramsey, S.D., Hornbrook, M.C., Atienza, A.A. & van Ryn, M. (2010). Economic Burden for Informal Caregivers of Lung and Colorectal Cancer Patients. *Oncologist*, 15(8), 883-893.
- Vicent, M.G., Madero, L., Chamorro, L., Madero, R. & Díaz, M.A. (2001), Comparative cost analysis of autologous peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation in pediatric patients with malignancies. *Haematologica*, 86, 1087-1094.
- Vilaplana Prieto, C., Jiménez-Martín, S., García Gómez, P. (2011). Trade-off entre cuidados formales e informales en Europa. *Gac Sanit*, 25(S), 115-124.
- Wagstaff, A. & van Doorslaer, E. (2003). Catastrophe and impoverishment in paying for health care: with applications to Vietnam 1993-1998. *Health Economics*, 12, 921-934.
- Walter, R.B., Lee, S.J., Gardner, K.M., Chai, X., Shannon-Dorcy, K., Appelbaum, F.R. et al. (2011). Outpatient management following intensive induction chemotherapy for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a pilot study. *Haematologica*, 96 (June 6), 914-917.
- Walter, R.B., Taylor, L.R., Gardner, K.M., Dorcy, K.S., Vaughn, J.E. & Estey, E.H. (2013). Outpatient Management Following Intensive Induction or Salvage Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*, 11(9), 571-577.
- Wan, Y., Gao, X., Mehta, S., Wang, Z., Faria, C. & Schwartzberg, L. (2013). Indirect costs associated with metastatic breast cancer. *J Med Econ*, 16, 1169-1178.
- Wang, J., Ouyang, J., Zhou, R., Chen, B. & Yang, Y. (2010). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Haematol*, 124(2), 61-71.

- Waters, T.M., Bennett, C.L., Pajeau, K.A., Sobocinski, J.P., Klein, J.P., Rowlings, P.A., et al. (1998). Economic analyses of bone marrow and blood stem cell transplantation for leukemias and lymphoma: what do we know? *Bone Marrow Transplant*, 21(7), 641-650.
- Welch, H.G. & Larson, E.B. (1989). Cost effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 321(12), 807-812.
- White, I.R. & Thompson, S.G. (2005). Adjusting for partially missing baseline measurements in randomized trials. *Statist Med*, 24, 993-1007.
- Wingard, J.R., Majhail, N.S., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K.A., Jacobsohn, D., et al. (2011). Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 29(16), 2230-2239.
- World Health Organization. (2002). *Lessons for long-term care policy. The cross-cluster initiative on long-term care*. World Health Organization (WHO). Available in: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_NMH7CCL_02.1.pdf
- World Health Organization. (2012). *World Health Statistics 2012: A snapshot of global health*. World Health Organization. 13 June 2012. Available in: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en. Accessed 16 January 2014.
- Yabroff, K.R. & Kim, Y. (2009). Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. *Cancer*, 115(Suppl. 18), 4362-4373.
- Yu, Y.B., Gau, J.P., You, J.Y., Chern, H.H., Chau, W.K., Tzeng, C.H., et al. (2007). Cost-effectiveness of postremission intensive therapy in patients with acute leukemia. *Annals of Oncology*, 18, 529-534.

Zhang, H., Chen, J. & Que, W. (2012). A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in acute leukemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18(8), 1164-1173.

Zittoun, R.A., Mandelli, F., Willemze. R., de Witte, T., Labar, B., Resegotti, L. et al. (1995). Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med*, 332(4), 217-23.

ANEXO I

Modelo de plantilla para la recogida de los recursos sanitarios consumido

	Fuente de obtención de los datos: Área de conocimiento/BOJA/ COAN/Farmacia hospitalaria	Número de Unidades Relativas de Valor (URV)
Estudio pretrasplante		
Estudios biológicos		
Hemograma rutinario	Laboratorio	15.00
Bioquímica	Laboratorio	25.01
Coagulación	Laboratorio	32.00
Serología	Laboratorio	741.10
Estudio quimera	Laboratorio	555.56
Estudios de imagen. Radiología		
Radiografía	Radiodiagnóstico Convencional	2.00
TAC + PET cuerpo completo	Medicina Nuclear	121.00
Fevi	Medicina Nuclear	14.00
Pruebas funcionales respiratorias: espirometría y pletismografía	BOJA (2005/2010)	-
Estudio medular		
Aspirado (Citogenética, Inmunofenotipo x6CD, Biología molecular)	Laboratorio	930.08
TPH alogénico		
Hemograma rutinario	Laboratorio	15.00
Bioquímica	Laboratorio	25.01
Coagulación	Laboratorio	32.00
Serología estándar	Laboratorio	741.10
Estudio quimera	Laboratorio	555.56
Búsqueda de donante no emparentado	CATA	-
Estudio HLA	Laboratorio	1388.89
Consulta hospital de día médico	COAN 2010	-
Recolección de progenitores hematopoyéticos		
Farmacia	Farmacia	-
Colocación de catéter Hickman	BOJA (2005/2010)	-
Estancia en Servicio de Hematología	COAN 2010	-
Estudios biológicos		
Hemograma rutinario	Laboratorio	15.00
Analíticas urgentes	Laboratorio	27.73
Bioquímica	Laboratorio	25.01
Coagulación	Laboratorio	32.00
Recogida y procesamiento de progenitores hematopoyéticos		
Aféresis de sangre periférica, determinación de CD34 y criopreservación de precursores hematopoyéticos	BOJA (2005/2010)	-
Biopsia	Anatomía Patológica	13

Transfusiones del banco de sangre		
Plaquetas	BOJA (2005/2010)	-
Plaquetas Donante Único	BOJA (2005/2010)	-
Hematíes	BOJA (2005/2010)	-
Plasma	BOJA (2005/2010)	-
Trasplante de progenitores hematopoyéticos		
Estancia en Servicio de Hematología	COAN 2010	-
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos	COAN 2010	-
Estudios biológicos		
Hemograma rutinario	Laboratorio	15.00
Analíticas urgentes	Laboratorio	27.73
Bioquímica	Laboratorio	25.01
Gasometría	Laboratorio	42.80
Serología	Laboratorio	
Galactomanano	Laboratorio	127.10
HBs AG/Antígeno HBs/Marcador Hepatitis B	Laboratorio	9.70
Anti HBs IgG/IgM	Laboratorio	36.10
Anti HBc/Anti Core Hepatitis B	Laboratorio	36.10
Antígeno Hepatitis C/Marcador Hepatitis C	Laboratorio	72.20
Toxoplasma IgM	Laboratorio	44.40
Anti VIH 1+2	Laboratorio	27.80
Citomegalovirus IgM	Laboratorio	50.00
Virus Epstein-Barr VCA IgM	Laboratorio	22.40
Cuantificación ARN-VIH-1	Laboratorio	345.71
Rubeola IgG+IgM	Laboratorio	27.60
Varicela EIA IgM (PCR)	Laboratorio	27.60
Sarampión IgM/IgG	Laboratorio	27.60
Tétanos IgM/IgG	Laboratorio	72.20
Parotiditis IgM/IgG	Laboratorio	24.20
B. Pertussis IgG/IgM	Laboratorio	69.20
Proteína C Reactiva	Laboratorio	4.50
PCR virus JC	Laboratorio	344.40
PCR Adenovirus	Laboratorio	166.70
PCR Pneumocystiscarnini	Laboratorio	416.70
PCR herpes simplex	Laboratorio	344.40
PCR Enterovirus	Laboratorio	505.60
PCR Hepatitis	Laboratorio	288.60
PCR Epstein Barr	Laboratorio	344.40
Virus Influenza A	Laboratorio	149.40
Virus Influenza B	Laboratorio	149.40
Virus Herpes Simple 1+2 IgG/IgM	Laboratorio	220.40
Virus Herpes Simplex	Laboratorio	344.40
Anti-virus respiratorio sincitial	Laboratorio	30.30

Anti Hbe AG Elisa	Laboratorio	36.10
Hbe AG Elisa	Laboratorio	9.70
My Pneumoniae IgG/IgM	Laboratorio	55.70
Hepatitis B DNA	Laboratorio	111.10
Hepatitis A IgM	Laboratorio	27.80
Hepatitis Delta IgG/IgM	Laboratorio	72.20
C. Burnettii IgG IFI	Laboratorio	80.60
B. Melitensis Rosa de Bengala	Laboratorio	9.30
B. Melitensis IgG IFI	Laboratorio	25.00
Cl. Pneumoniae IgG/IgM	Laboratorio	55.60
Legionella pool 1-6 IFI	Laboratorio	137.50
Legionella pneumophila pool	Laboratorio	137.50
Legionella especies pool	Laboratorio	137.50
R.Conori IgG/IgM	Laboratorio	64.30
Rr. Typhi	Laboratorio	64.30
FTA-ABS IgG/IgM	Laboratorio	27.80
Sifilis screening	Laboratorio	55.80
Cultivos microbiológicos		
Cultivo micobacterias	Laboratorio	69.54
Cultivo habitual	Laboratorio	52.53
Cultivo hongos	Laboratorio	76.11
Hemocultivo	Laboratorio	35.00
Hemocultivo positivo	Laboratorio	215.87
Virus	Laboratorio	467.00
Toxina Clostridium Difficile	Laboratorio	86.10
Baciloscopia	Laboratorio	29.85
Inmunofluorescencia de Pneumocystis	Laboratorio	416.70
PCR virus BK	Laboratorio	416.70
PCR virus respiratorio sincitial	Laboratorio	132.20
PCR metapneumovirus	Laboratorio	250.00
Estudio gripe	Laboratorio	200.00
Estudio antígeno de Neumococo	Laboratorio	58.30
Estudio antígeno de Legionella	Laboratorio	137.50
Carga viral CMV/PCR tiempo real CMV	Laboratorio	525.00
Carga viral cultivo Epstein-Barr	Laboratorio	1000.00
Cultivo Helicobacter Pylori	Laboratorio	25.37
Cultivo Enterococo Varcominina R	Laboratorio	95.81
Exudado vaginal estreptococo	Laboratorio	95.81
Tinción de Gram	Laboratorio	15.22
Tinción Ziehl-Neelsen	Laboratorio	29.85
Cultivo aerobio	Laboratorio	17.50
Cultivo anaerobio	Laboratorio	17.50
Coprocultivo	Laboratorio	39.99
Estudio microscópico P.Jiroveci	Laboratorio	137.50

Estudio parásitos	Laboratorio	22.10
Estudio AG Pneumophila	Laboratorio	137.50
Cultivo Semicuantitativo Maki	Laboratorio	24.18
Estudios de imagen. Radiología		
Radiografía	Radiodiagnóstico Convencional	1.00
TAC	Radiodiagnóstico Convencional	9.00
Ecografía	Radiodiagnóstico Convencional	4.00
Doppler	Radiodiagnóstico Convencional	12.00
Endoscopia		
Gastroscopia	BOJA (2005/2010)	-
Colonoscopia	BOJA (2005/2010)	-
Broncoscopia	BOJA (2005/2010)	-
Biopsias	Anatomía Patológica	5.00
Determinación del nivel de inmunosupresores		
Ciclosporina	Laboratorio	46.31
Sirólimus	Laboratorio	138.88
Ácido Micofenólico	Laboratorio	111.83
Transfusiones del banco de sangre		
Plaquetas	BOJA (2005/2010)	-
Plaquetas Donante Único	BOJA (2005/2010)	-
Hematíes	BOJA (2005/2010)	-
Plasma	BOJA (2005/2010)	-
Farmacia	Farmacia	-
Citostáticos	Farmacia	-
Postrasplante de progenitores hematopoyéticos		
Estancia en Servicio de Hematología	COAN 2010	-
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos	COAN 2010	-
Consulta a urgencias	COAN 2010	-
Consulta al hospital de día médico	COAN 2010	-
Retirada y control de catéter Hickman	BOJA (2005/2010)	-
Estudios biológicos		
Hemograma rutinario	Laboratorio	15.00
Análíticas urgentes	Laboratorio	27.73
Bioquímica	Laboratorio	25.01
Gasometría	Laboratorio	42.80
Serología	Laboratorio	
Galactomanano	Laboratorio	127.10
HBs AG/Antígeno HBs/Marcador Hepatitis B	Laboratorio	9.70
Anti HBs IgG/IgM	Laboratorio	36.10
Anti HBc/Anti Core Hepatitis B	Laboratorio	36.10
Antígeno Hepatitis C/Marcador Hepatitis C	Laboratorio	72.20
Toxoplasma IgM	Laboratorio	44.40
Anti VIH 1+2	Laboratorio	27.80

Citomegalovirus IgM	Laboratorio	50.00
Virus Epstein-Barr VCA IgM	Laboratorio	22.40
Cuantificación ARN-VIH-1	Laboratorio	345.71
Rubeola IgG+IgM	Laboratorio	27.60
Varicela EIA IgM (PCR)	Laboratorio	27.60
Sarampión IgM/IgG	Laboratorio	27.60
Tétanos IgM/IgG	Laboratorio	72.20
Parotiditis IgM/IgG	Laboratorio	24.20
B. Pertussis IgG/IgM	Laboratorio	69.20
Proteína C Reactiva	Laboratorio	4.50
PCR virus JC	Laboratorio	344.40
PCR Adenovirus	Laboratorio	166.70
PCR Pneumocystiscarnini	Laboratorio	416.70
PCR herpes simplex	Laboratorio	344.40
PCR Enterovirus	Laboratorio	505.60
PCR Hepatitis	Laboratorio	288.60
PCR Epstein Barr	Laboratorio	344.40
Virus Influenza A	Laboratorio	149.40
Virus Influenza B	Laboratorio	149.40
Virus Herpes Simple 1+2 IgG/IgM	Laboratorio	220.40
Virus Herpes Simplex	Laboratorio	344.40
Anti-virus respiratorio sincitial	Laboratorio	30.30
Anti Hbe AG Elisa	Laboratorio	36.10
Hbe AG Elisa	Laboratorio	9.70
My Pneumoniae IgG/IgM	Laboratorio	55.70
Hepatitis B DNA	Laboratorio	111.10
Hepatitis A IgM	Laboratorio	27.80
Hepatitis Delta IgG/igM	Laboratorio	72.20
C. Burnettii IgG IFI	Laboratorio	80.60
B. Melitensis Rosa de Bengala	Laboratorio	9.30
B. Melitensis IgG IFI	Laboratorio	25.00
Cl. Pneumoniae IgG/IgM	Laboratorio	55.60
Legionella pool 1-6 IFI	Laboratorio	137.50
Legionella pneumophila pool	Laboratorio	137.50
Legionella especies pool	Laboratorio	137.50
R.Conori IgG/IgM	Laboratorio	64.30
Rr. Typhi	Laboratorio	64.30
FTA-ABS IgG/IgM	Laboratorio	27.80
Sifilis screening	Laboratorio	55.80
Cultivos microbiológicos		
Cultivo micobacterias	Laboratorio	69.54
Cultivo habitual	Laboratorio	52.53
Cultivo hongos	Laboratorio	76.11
Hemocultivo	Laboratorio	35.00

Hemocultivo positivo	Laboratorio	215.87
Virus	Laboratorio	467.00
Toxina Clostridium Difficile	Laboratorio	86.10
Baciloscopia	Laboratorio	29.85
Inmunofluorescencia de Pneumocystis	Laboratorio	416.70
PCR virus BK	Laboratorio	416.70
PCR virus respiratorio sincitial	Laboratorio	132.20
PCR metapneumovirus	Laboratorio	250.00
Estudio gripe	Laboratorio	200.00
Estudio antígeno de Neumococo	Laboratorio	58.30
Estudio antígeno de Legionella	Laboratorio	137.50
Carga viral CMV/PCR tiempo real CMV	Laboratorio	525.00
Carga viral cultivo Epstein-Barr	Laboratorio	1000.00
Cultivo Helicobacter Pylori	Laboratorio	25.37
Cultivo Enterococo Varcominina R	Laboratorio	95.81
Exudado vaginal estreptococo	Laboratorio	95.81
Tinción de Gram	Laboratorio	15.22
Tinción Ziehl-Neelsen	Laboratorio	29.85
Cultivo aerobio	Laboratorio	17.50
Cultivo anaerobio	Laboratorio	17.50
Coprocultivo	Laboratorio	39.99
Estudio microscopico P.Jirovecci	Laboratorio	137.50
Estudio parásitos	Laboratorio	22.10
Estudio AG Pneumophila	Laboratorio	137.50
Cultivo Semicuantitativo Maki	Laboratorio	24.18
Determinación nivel de inmunosupresores		
Ciclosporina	Laboratorio	46.31
Sirólimus	Laboratorio	138.88
Ácido Micofenólico	Laboratorio	111.83
Estudios quimera	Laboratorio	555.56
Estudios de imagen. Radiología		
Radiografía	Radiodiagnóstico Convencional	1.00
PET-TAC	Medicina Nuclear	121.00
TAC Tórax	Radiodiagnóstico Convencional	9.00
Ecografía	Radiodiagnóstico Convencional	4.00
Doppler	Radiodiagnóstico Convencional	12.00
Otros	Radiodiagnóstico Convencional	-
Endoscopia		
Gastroscopia	BOJA (2005/2010)	-
Colonoscopia	BOJA (2005/2010)	-
Broncoscopia	BOJA (2005/2010)	-
Biopsia	Anatomía Patológica	13.00
Citología	Anatomía Patológica	1.00

Citología de médula ósea	Anatomía Patológica	15.00
Citometría	Anatomía Patológica	15.00
FISH	Anatomía Patológica	30.00
Transfusiones del banco de sangre		
Plaquetas	BOJA (2005/2010)	-
Plaquetas Donante Único	BOJA (2005/2010)	-
Hematíes	BOJA (2005/2010)	-
Plasma	BOJA (2005/2010)	-
Farmacia	Farmacia	-
Citostáticos	Farmacia	-

CATA: Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía; BOJA: Boletín Oficial de la Junta de Andalucía; COAN: Contabilidad Analítica; CMV: Citomegalovirus; TAC: Tomografía axial computarizada; PET: Tomografía de emisión de positrones

ANEXO II



Dpto. de Economía Aplicada

**CUESTIONARIO PARA PACIENTES DE HEMATOLOGÍA
ESTUDIO: “ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS COSTES SUFRIDOS POR LOS
PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS Y SU REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA”**

- Estamos interesados en conocer algunos aspectos sobre su enfermedad y cómo ha podido repercutir en ciertos ámbitos de su vida, como el económico o la calidad de vida. El estudio será realizado por varios investigadores del Departamento de Economía Aplicada de la Universidad de Granada en colaboración con el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y Virgen de las Nieves de Granada con el objetivo de realizar un análisis científico en el que valorar la repercusión del trasplante en la vida de los pacientes.
- Por favor, responda a todas las preguntas **señalando con una X la respuesta correcta** o más adecuada o **completando en el caso que sea necesario**.
- La información que nos proporcione será estrictamente confidencial y permanecerá en el anonimato.
- Si necesita cualquier aclaración o desea realizar alguna sugerencia sobre la investigación o sobre el cuestionario, puede ponerse en contacto con nosotros en: Correo electrónico _____ o en el teléfono xxx.

- Por favor, señale:

Fecha actual (día, mes, año): ____/____/____

Fecha en que le diagnosticaron el cáncer hematológico (mes, año): ____/____

Edad: _____

Número de trasplantes que le han realizado: _____

Señale la fecha del último o único trasplante (mes, año): ____/____
(Si ha tenido varios trasplantes responda a todo el cuestionario sobre el último)

Nº Identificativo (a rellenar por el investigador): _____

1.- CUESTIONARIO COSTE ECONÓMICO DEL TPH

DATOS GENERALES

1. Diagnóstico principal:

- Leucemia Mieloide Aguda (LMA) Linfoma Hodgkin (LH) Otro: _____
 Leucemia Linfoide Aguda (LLA) Linfoma No Hodgkin (LNH) (señálelo)
 Síndrome Mielodisplásico Mieloma Múltiple

2. Año del último trasplante (si ha tenido varios trasplantes, responda a TODO el cuestionario sobre el ÚLTIMO):

- 2006 2007 2008 2009 2010 2011 Otro: _____

3. Tipo de trasplante (vaya señalando su caso):

- Autólogo Sangre Periférica Estándar (Trasplante Normal)
 Alogénico Emparentado Médula Ósea Mini/Micro
 Alogénico No Emparentado Cordón Umbilical

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

4. Provincia de residencia cuando le diagnosticaron la enfermedad:

- Sevilla Granada Otra (señálela): _____

5. Provincia de tratamiento de su enfermedad:

- Sevilla Granada

6. Género: Hombre Mujer

7. Estado civil:

- Soltero/a Casado/a Divorciado/a Viudo/a Separado/a Pareja de hecho

8. Último nivel de estudios alcanzados:

- Sin estudios Bachiller/FP/COU
 Estudios primarios/EGB Estudios universitarios o Ciclo superior
 Estudios secundarios/BUP

9. ¿Cuántos miembros residían en su hogar...?

	1	2	3	4	5	Otro (señale el número)
Durante etapa anterior al trasplante						
Durante el primer año después del trasplante						
Actualmente						

10. Actualmente, ¿cuántos hijos tiene?

- 0 1 2 3 4 5 Otro

CUESTIONARIO DEL COSTE ECONÓMICO Y DE CALIDAD DE VIDA DEL TPH

SALUD

11. Señale con una X su Estado de Salud:

	Muy malo	Malo	Regular	Bueno	Muy bueno
Antes de conocer la enfermedad					
Durante la etapa anterior al trasplante					
Durante el trasplante					
Durante el 1º año después del trasplante					
Actualmente					

12. ¿Le ha supuesto su enfermedad algún tipo de Discapacidad (reconocida por un informe médico)?

- No.
 Si, incapacidad temporal (Baja laboral)
 Si, incapacidad permanente. Se me concedió _____ meses después del trasplante (Señale el tipo):
 Incapacidad parcial Incapacidad total
 Incapacidad absoluta Gran invalidez

13. ¿Ha tenido usted que acogerse a la Ley de Dependencia debido a su enfermedad? En caso afirmativo, señale cuándo y el Grado de Dependencia que le han determinado:

- No
 Si. Se me valoró a los _____ meses tras el trasplante y me reconocieron _____ puntos:

	Nivel 1	Nivel 2
Grado I. Dependencia Moderada		
Grado II. Dependencia Severa		
Grado III. Gran Dependencia		

14. Señale, si recuerda, con una X si ha tenido alguna de estas COMPLICACIONES después del trasplante y los AÑOS que ha estado con esta complicación.

	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año	6º año
- Enfermedad de Injerto Contra Huésped- Aguda (Rechazo)						
- Enfermedad de Injerto Contra Huésped- Crónica (Rechazo)						
- Infecciones: - Infección de Citomegalovirus (CMV)						
- Infección de Hongos (Fúngica)						
- Infección Bacteriana						
- Otra infección						

COSTES DEL CUIDADOR INFORMAL

15. ¿Ha necesitado, de forma continuada, de la ayuda de algún FAMILIAR o CONOCIDO para su cuidado personal, familiar o del hogar? (señale sólo uno)

- No
 Si (señale):
- | | Padre/Madre | Esposo | Hijo | Hermano | Otro (complete) |
|--------|-------------|--------|------|---------|-----------------|
| Hombre | | | | | |
| Mujer | | | | | |

16. En caso de haber necesitado de la ayuda de algún familiar o conocido, señale la situación laboral en la que se encontraba dicho cuidador principal:

- Activo/a Amo/a de casa Jubilado/a Desempleado/a Otro: _____

CUESTIONARIO DEL COSTE ECONÓMICO Y DE CALIDAD DE VIDA DEL TPH

17. Señale el número de horas diarias y el número de meses que necesitó de la AYUDA de su cuidador principal (labores del hogar, compra diaria, estancia en el hospital...):

	Número Meses	Horas al día			
		Menos de 2 h.	2h.-4h.	4h.-8h.	Más de 8h.
Etapa anterior al trasplante (ciclos de quimioterapia)					
Durante el 1º año tras el trasplante					
Actualmente					

18. ¿Ha sido necesario que su cuidador principal (familiar o conocido) REDUJERA su jornada laboral por prestarle ayuda?:

- No
 Si, se jubiló prematuramente a los _____ años.
 Si (señale lo ocurrido en cada etapa):

Durante la etapa anterior al trasplante (ciclos de quimioterapia)	<input type="checkbox"/> Solicitó _____ días de permiso o excedencia <input type="checkbox"/> Estuvo trabajando _____ horas menos al día, durante _____ días
Durante el 1º año después del trasplante	<input type="checkbox"/> Solicitó _____ días de permiso o excedencia <input type="checkbox"/> Estuvo trabajando _____ horas menos al día, durante _____ días
Actualmente	<input type="checkbox"/> Ha solicitado _____ días de permiso o excedencia <input type="checkbox"/> Está trabajando _____ horas menos al día

19. ¿Necesitó contratar algún PROFESIONAL para su cuidado personal, familiar o del hogar en algún momento? En caso afirmativo, señálelo:

- No
 Si (señale):

	Nº meses	Coste mensual	Horas/semana
Durante etapa anterior al trasplante (ciclos de quimioterapia)			
Durante el 1º año después del trasplante			
Actualmente			

ACTIVIDAD LABORAL

20. ¿Ha perjudicado a su vida laboral el hecho de haber sufrido esta enfermedad?:

- No, nada Si, un poco Si, mucho

21. ¿Perdió su empleo a causa de las consecuencias de la enfermedad?:

- No Si

22. ¿Cuántos MESES ha necesitado estar en régimen de BAJA (laboral, estudiantil o de tareas domésticas en el caso de ama de casa) desde que le dieron su diagnóstico?

	Número de meses
Antes del trasplante (ciclos de quimioterapia)	
1º año después del trasplante	
2º año después del trasplante	
3º año después del trasplante	
4º año después del trasplante	
5º año después del trasplante	

CUESTIONARIO DEL COSTE ECONÓMICO Y DE CALIDAD DE VIDA DEL TPH

23. En relación a su actividad laboral, indique con una X la situación en que se encontraba:

	Estudiante	Tareas domésticas	Jubilado	Empleado por cuenta ajena	Empleado por cuenta propia	Desempleado	Otro
En el momento en que le diagnosticaron la enfermedad							
El primer año después del trasplante							
En la actualidad							

24. En el caso de que estuviera trabajando por CUENTA AJENA, ¿Qué tipo de contrato tenía? (Señale con un X o complete en el caso de Tiempo Parcial):

Quando se le diagnosticó la enfermedad	Público <input type="checkbox"/>	Privado <input type="checkbox"/>	No contrato <input type="checkbox"/>	⇒	Fijo, indefinido o continuo <input type="checkbox"/>	Eventual, por obra o servicio <input type="checkbox"/>	⇒	Tiempo Completo <input type="checkbox"/>	Tiempo Parcial <input type="checkbox"/>	nº horas/semana: _____
Durante el primer año tras el trasplante	Público <input type="checkbox"/>	Privado <input type="checkbox"/>	No contrato <input type="checkbox"/>	⇒	Fijo, indefinido o continuo <input type="checkbox"/>	Eventual, por obra o servicio <input type="checkbox"/>	⇒	Tiempo Completo <input type="checkbox"/>	Tiempo Parcial <input type="checkbox"/>	nº horas/semana: _____
En la actualidad	Público <input type="checkbox"/>	Privado <input type="checkbox"/>	No contrato <input type="checkbox"/>	⇒	Fijo, indefinido o continuo <input type="checkbox"/>	Eventual, por obra o servicio <input type="checkbox"/>	⇒	Tiempo Completo <input type="checkbox"/>	Tiempo Parcial <input type="checkbox"/>	nº horas/semana: _____

25. Por favor, señale con una X sus ingresos mensuales LABORALES netos (una vez descontados los impuestos, es decir, lo que realmente percibe):

	0€/mes	1-500 €/mes	501-1000 €/mes	1001-2000 €/mes	2001-3000 €/mes	3001-5000 €/mes	más de 5000 €/mes
Antes de conocer la enfermedad							
Durante el tratamiento pretrasplante y el trasplante							
Durante el primer año tras el trasplante							
Actualidad							

26. Por favor, señale con una X los ingresos mensuales netos del HOGAR, considerando las aportaciones de todos los miembros, prestaciones, pensiones, etc (incluido Ud.):

	0-1000 €/mes	1001-2000 €/mes	2001-3000 €/mes	3001-4000 €/mes	4001-6000 €/mes	más de 6000 €/mes
Antes de conocer la enfermedad						
Durante el tratamiento pretrasplante y el trasplante						
Durante el primer año tras el trasplante						
Actualidad						

27. ¿Siente usted que sus posibilidades de promoción laboral se han visto reducidas a consecuencia de la enfermedad?:

- No, nada Si, un poco Si, mucho

CUESTIONARIO DEL COSTE ECONÓMICO Y DE CALIDAD DE VIDA DEL TPH

28. ¿Ha tenido la oportunidad de recibir algún tipo de ayuda económica por parte de algún organismo público o privado?

- No
 Si (señale) →

	Ayuda mensual	Nº meses
Público	€	
Privado	€	

29. Según su situación y calidad de vida actual, ¿Desearía trabajar en estos momentos?

- No Si, a Tiempo Parcial Si, a Tiempo Completo

COSTES ADICIONALES

30. ¿Cuánto tiempo necesitó estar en régimen de ALIMENTACIÓN especial tras el trasplante? (agua embotellada, alimentación especial o monodosis, etc.):

- _____meses

31. Por favor, señale el coste mensual aproximado gastado en dicha alimentación especial:

- _____ €/mes

32. ¿Tuvo usted que trasladarse de RESIDENCIA temporalmente para su tratamiento?

- No
 Si (señale): → Número de meses: _____ Coste mensual: _____ €/mes

33. Por favor, estime el gasto mensual aproximado, que ha supuesto para usted y su familia las VISITAS al hospital (traslado, comida, parking, revisiones, ingresos...) durante:

	0-50 €/mes	50-100 €/mes	100-150 €/mes	150-200 €/mes	Otro (señale coste)
Durante la etapa anterior al trasplante					
Durante su trasplante					
Durante el primer año tras el trasplante					
Actualmente					

34. En cuanto a los costes en MEDICAMENTOS comprados en la farmacia para el tratamiento de su enfermedad hematológica, ¿podría señalar el COSTE MENSUAL medio aproximado durante el primer año tras el trasplante?:

- Coste mensual aproximado: _____ €/mes

35. ¿Sufre/sufría usted alguna otra enfermedad importante? En caso afirmativo, señale:

-Antes del Trasplante: _____
 -Ahora: _____

CUESTIONARIO DEL COSTE ECONÓMICO Y DE CALIDAD DE VIDA DEL TPH

2.- ESCALA EORTC. QLQ-C30 (Calidad de Vida)

Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un CÍRCULO el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas "correctas" o "incorrectas", sólo queremos saber su estado de salud.

	En absoluto (nada)	Un poco	Bastante	Mucho			
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de la compra pesada o una maleta?	1	2	3	4			
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2	3	4			
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de su casa?	1	2	3	4			
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado en una silla durante el día?	1	2	3	4			
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4			
DURANTE LA SEMANA PASADA							
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho			
6. ¿Ha sentido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4			
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4			
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4			
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4			
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4			
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4			
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4			
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4			
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4			
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4			
16. ¿Ha estado estreñido?	1	2	3	4			
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4			
18. ¿Estuvo cansado?	1	2	3	4			
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4			
20. ¿Ha tenido dificultad para concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4			
21. ¿Se sintió nervioso?	1	2	3	4			
22. ¿Se sintió preocupado?	1	2	3	4			
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4			
24. ¿Se sintió deprimido?	1	2	3	4			
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4			
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4			
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4			
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o tratamiento médico?	1	2	3	4			
POR FAVOR EN LAS SIGUIENTES PREGUNTAS, PONGA UN CÍRCULO EN EL NÚMERO DEL 1 AL 7 QUE MEJOR SE APLIQUE A USTED							
29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
	PÉSIMA						EXCELENTE
30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
	PÉSIMA						EXCELENTE

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

Si está interesado/a y desea conocer los resultados de esta investigación, se los enviaremos al correo electrónico que nos facilite: _____

CUESTIONARIO DEL COSTE ECONÓMICO Y DE CALIDAD DE VIDA DEL TPH

Si quiere hacer alguna aclaración o sugerencia, puede anotarla en las siguientes líneas y la leeremos con mucho gusto.

ANEXO III

Evolución de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por diagnóstico. Análisis por etapas. Variables dinámicas.

		Etapa 1: Pretrasplante		Etapa 2: 1º año postrasplante		Etapa 3: 2º-3º año postrasplante		Etapa 4: 4º-6º año postrasplante	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Total muestra		139	100.00	139	100.00	71	100.00	62	100.00
Recepción de Cuidados Informales									
Leucemia Aguda	Si	31	93.94	29	87.88	9	60.00	4	26.67
	No	2	6.06	4	12.12	6	40.00	11	73.33
Linfoma Hodgkin/no Hodgkin	Si	36	73.47	35	71.43	7	26.92	4	18.18
	No	13	26.53	14	28.57	19	73.08	18	81.82
Mieloma Múltiple	Si	35	85.37	33	80.49	12	63.16	13	65.00
	No	6	14.63	8	19.51	7	36.84	7	35.00
Otro	Si	13	81.25	13	81.25	4	36.36	1	20.00
	No	3	18.75	3	18.75	7	63.64	4	80.00
Total	Si	115	82.73	110	79.14	32	45.07	22	35.48
	No	24	17.27	29	20.86	39	54.93	40	64.52
Recepción de Cuidados Formales									
Leucemia Aguda	Si	2	6.06	2	6.06	0	0.00	0	0.00
	No	31	93.94	31	93.94	15	100.00	15	100.00
Linfoma Hodgkin/no Hodgkin	Si	2	4.08	2	4.08	0	0.00	1	4.55
	No	47	95.92	47	95.92	26	100.00	21	95.45
Mieloma Múltiple	Si	8	19.51	6	14.63	4	21.05	4	20.00
	No	33	80.49	35	85.37	15	78.95	16	80.00
Otro	Si	0	0.00	1	6.25	0	0.00	0	0.00
	No	16	100.00	15	93.75	11	100.00	5	100.00

Total	Si	12	8.63	11	7.91	4	5.63	5	8.06
	No	127	91.37	128	92.09	67	94.37	57	91.94
Situación Laboral									
Leucem. Aguda	Empleado	23	69.70	12	36.36	2	13.33	5	33.33
	No empleado	10	30.30	21	63.64	13	86.67	10	66.67
Linfoma Hodgkin /no Hodgkin	Empleado	33	67.35	16	32.65	4	15.38	11	50.00
	No empleado	16	32.65	33	67.35	22	84.62	11	50.00
Mielom. Múltiple	Empleado	29	70.73	10	24.39	2	10.53	3	15.00
	No empleado	12	29.27	31	75.61	17	89.47	17	85.00
Otro	Empleado	14	87.50	6	37.50	1	9.09	3	60.00
	No empleado	2	12.50	10	62.50	10	90.91	2	40.00
Total	Empleado	99	71.22	44	31.69	9	12.68	22	35.48
	No empleado	40	28.78	95	68.35	62	87.32	40	64.52

Evolución de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por diagnóstico. Análisis por etapas. Variables dinámicas. (Continuación)

		Etapa 1: Pretrasplante		Etapa 2:1º año postrasplante		Etapa 3: 2º-3º año postrasplante		Etapa 4: 4º-6º año postrasplante	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Estado de Salud									
Leucemia Aguda	Muy malo	5	15.15	0	0.00	1	6.67	0	0.00
	Malo	6	18.18	8	24.24	1	6.67	1	6.67
	Regular	15	45.45	13	39.39	6	40.00	2	13.33
	Bueno	6	18.18	11	33.33	3	20.00	8	53.33
	Muy bueno	1	3.03	1	3.03	4	26.67	4	26.67
Linfoma Hodgkin/ no Hodgkin	Muy malo	5	10.20	2	4.08	0	0.00	0	0.00
	Malo	11	22.45	5	10.20	0	0.00	0	0.00
	Regular	19	38.78	19	38.78	10	38.46	5	22.73
	Bueno	13	26.53	21	42.86	14	53.85	4	18.18
	Muy bueno	1	2.04	2	4.08	2	7.69	13	59.09
Mieloma Múltiple	Muy malo	6	14.63	2	4.88	0	0.00	2	10.00
	Malo	11	26.83	3	7.32	1	5.26	1	5.00
	Regular	15	36.59	15	36.59	6	31.58	5	25.00
	Bueno	9	21.95	18	43.20	9	47.37	10	50.00
	Muy bueno	0	0.00	3	7.32	3	15.79	2	10.00
Otro	Muy malo	4	25.00	2	12.50	0	0.00	0	0.00

	Malo	2	12.5	1	6.25	2	18.18	0	0.00
	Regular	7	43.75	9	56.25	2	18.18	1	20.00
	Bueno	3	18.75	4	25.00	5	45.45	3	60.00
	Muy bueno	0	0.00	0	0.00	2	18.18	1	20.00
Total	Muy malo	20	14.39	6	4.32	1	1.41	2	3.23
	Malo	30	21.58	17	12.23	4	5.63	2	3.23
	Regular	56	40.29	56	40.29	24	33.8	13	20.97
	Bueno	31	22.30	54	38.85	31	43.66	25	40.32
	Muy bueno	2	1.44	6	4.32	11	15.49	20	32.26

