



## Valoración económica de la determinación de S-100 $\beta$ respecto a técnicas de imagen en el manejo del paciente con traumatismo craneoencefálico

Estrada Zambrano A  
Hospital Universitari Germans  
Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.  
aezaez@hotmail.com

### Resumen

El traumatismo craneoencefálico constituye un grave problema de salud, responsable de un considerable volumen de secuelas permanentes en cuyo diagnóstico, seguimiento y valoración pronóstica se emplean fundamentalmente pruebas de imagen y escalas clínicas basadas en la valoración del nivel de consciencia cuyo resultado se considera poco fiable en aproximadamente un tercio de los casos.

Se ha estudiado el coste económico que supone emplear el marcador bioquímico S-100 $\beta$  en comparación con estrategias conservadoras basadas en pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada empleando los datos publicados en la literatura sobre incidencia y prevalencia de esta patología y el valor predictivo positivo y negativo de las distintas herramientas diagnósticas.

En traumatismos craneoencefálicos graves (Glasgow entre 3 y 8) se ha empleado el bite de información, propuesto por Horton, para cuantificar el valor de la información aportada por las distintas pruebas pronósticas comprobándose que la determinación de S-100 $\beta$  proporciona 0,63 bites de información frente a los 0,32 que aporta la tomografía. Al ser esta una prueba menos informativa y menos económica, el coste de cada bite resulta 3,8 veces superior que mediante la determinación bioquímica de S-100 $\beta$ .

En traumatismos craneoencefálicos leves (Glasgow superior a 13) donde el mayor peso relativo del infradiagnóstico desaconseja emplear el bite de información se ha optado por un análisis incremental de costes concluyéndose que las estrategias diagnósticas basadas en pruebas de imagen suponen un incremento de entre 10 y 550 € por cada paciente diagnosticado de más.

*Palabras clave:* S-100 $\beta$ , Traumatismo craneoencefálico, Coste, TAC, RMN.

## Economic evaluation of S-100 $\beta$ measurement versus medical imaging in traumatic brain injury management

### Abstract

Traumatic brain injury constitutes a significant health problem accountable for a high volume of permanent sequels. Diagnostic, prognostic and follow up of this patients is achieved mostly through medical imaging and clinical scales based on conscious state which are considered to have a low reliability in approximately one third of cases.

We have studied the financial cost that S-100 $\beta$  biochemical marker measurement involves in comparison to conservative strategies based on medical imaging, as computed tomography, utilizing published data about traumatic brain injury incidence and prevalence and medical imaging techniques reported positive and negative predictive value.

In severe traumatic brain injury (Glasgow come scale between 3 and 8) information bite, proposed by Horton, has been used to quantify information value. S-100 $\beta$  supplied 0.63 bites versus 0.32 provided by computed tomography.

Being computed tomography a less informative and more expensive procedure the cost of each bite appears to be 3.8 times higher than by means of biochemical determination of S-100 $\beta$ .

In minor head injury (Glasgow above 13) where infradiagnostic comparatively major impact unadvises information bite utilization an incremental cost analysis approach has been choosed instead. We concluded that diagnostic strategies based on medical imaging lead to a 10 to 550 € cost rise for each extra diagnosed patient.

*Key words:* S-100 $\beta$ , Traumatic brain injury, Cost, Medical imaging.

### Introducción

#### El traumatismo craneoencefálico

El traumatismo craneoencefálico (TCE) puede definirse como la lesión física cerebral o deterioro funcional del contenido craneal capaz de producir alteraciones o disminución de la conciencia y, eventualmente, déficits de las funciones cognitivas o físicas del sujeto –que pueden tener carácter temporal o permanente– secundario al intercambio brusco de energía mecánica con una fuerza externa, habitualmente en

el contexto de accidentes de tráfico, laborales, domésticos, caídas, agresiones, etc.<sup>1,2</sup>.

Su estudio epidemiológico presenta algunas dificultades debidas no solo a la falta de estandarización tanto de la definición de TCE como de sus criterios diagnósticos y de clasificación, sino también al empleo de herramientas diagnósticas dispares y criterios de admisión distintos en los diferentes centros de salud, así como aquellas causadas por deficiencias en la recogida de datos y por la pérdida de casos que no

llegan a ser atendidos por el sistema sanitario<sup>3</sup>.

## Epidemiología y clasificación

Atendiendo a su origen causal, los accidentes de tráfico son responsables del 75% de los TCE en nuestro medio, mientras que las lesiones deportivas, caídas y otras causas suponen tan solo un 25%<sup>4</sup>.

Entre la población norteamericana, no obstante, los disparos por arma de fuego causan alrededor del 12% de TCE<sup>5</sup>, hallándose esta tasa de incidencia sujeta a una gran variabilidad dependiendo del grupo poblacional al que pertenece el sujeto<sup>1,5</sup>.

Los TCE son responsables del 40% de las muertes secundarias a traumatismos agudos en Estados Unidos, así como de 200 000 ingresos hospitalarios anuales y 1,74 millones de consultas médicas o bajas de al menos un día de duración<sup>6</sup>.

El coste que esto supone, incluyendo la pérdida de ingresos potenciales del paciente y de sus familiares al asumir los cuidados del mismo, así como los gastos médicos, farmacológicos y de rehabilitación, se estima en 4 billones de dólares anuales<sup>7</sup>.

La incidencia de TCE en España se calcula entorno a los 200 casos por 100 000 habitantes/año<sup>2,4</sup>. Constituye la primera causa de muerte en población menor de 45 años y conlleva elevadas tasas de morbimortalidad e incapacidades con un abultado coste sanitario, social y económico asociado<sup>3</sup>.

Los TCE son tres veces más frecuentes en hombres que en mujeres, y afectan principalmente a la población entre 15 y 49 años, aunque existen picos en población mayor de 65 años o muy joven, cuya casuística se explica principalmente en base a caídas y atropellos<sup>4</sup>.

Se estima que el 90% de los TCE reciben atención médica hospitalaria<sup>2</sup>.

## Clasificación

Si bien las circunstancias en las que se produce el TCE son de indudable interés desde un punto de vista epidemiológico, preventivo o psicosocial, desde la perspectiva clínica resultan más útiles categorizaciones basadas en criterios que contribuyan al mejor manejo clínico del paciente y orienten al facultativo en el tratamiento del mismo.

El TCE puede clasificarse en abierto o cerrado según exista o no solución de continuidad en la duramadre, mientras que las lesiones que ocasiona se dividen, según su etiología, en lesiones primarias (cuando son consecuencia directa del propio impacto) o secundarias (cuando son resultado de las complicaciones sufridas a nivel local o sistémico)<sup>1</sup>.

Las lesiones primarias alteran un sistema altamente integrado, que carece casi totalmente de capacidad funcional de reparación. La plasticidad, que es la habilidad de compensar un daño estructural, es también limitada y, probablemente, aún más limitada a medida que progresa la edad. Por lo tanto, los efectos de la lesión primaria son, generalmente, irreversibles.

La lesión primaria puede clasificarse en contusión cerebral debida al golpe, al contragolpe (lesión en el polo opuesto al lugar del impacto), al hueso esfenoide o en lesión axonal difusa lineal o rotatoria<sup>3</sup>.

Las lesiones secundarias son potencialmente reversibles, pero el tejido nervioso previamente dañado es extremadamente vulnerable a ellas. Es por esto que las medidas deben dirigirse directamente a prevenir, diagnosticar y tratar estos efectos desencadenados por la lesión inicial<sup>3,8</sup>.

Los hematomas intracraneales (extradurales, subaracnoideos o intracerebrales), el aumento de la presión intracraneal, edema cerebral, daño cerebral isquémico, fallo respiratorio, hipotensión, epilepsia postraumática, hidrocefalia y las infecciones constituyen las complicaciones secundarias propias del TCE.

Existen, asimismo, numerosas escalas que permiten no solo clasificar el TCE en función de su pronóstico y gravedad, sino también evaluar la severidad de las lesiones concomitantes y el estado general del paciente, así como su evolución clínica posterior, su respuesta al tratamiento prescrito, la gradación de las lesiones desde un punto de vista radiológico, etc.<sup>9,10</sup>.

Estas escalas se basan en la evaluación de elementos de índole diversa, como la edad del paciente, reactividad pupilar, presencia o ausencia de hipotensión, respuesta a estímulos, grado de conciencia, focalidad neurológica, etc.

Tanto en la práctica clínica diaria como en los distintos estudios publicados en la literatura médica actual puede observarse el empleo del índice de severidad de las heridas (ISS), el índice ISS y traumatológico combinado (TRISS), la escala del instituto nacional de salud (HIHSS)<sup>11</sup>, la escala de ranking modificada (mRS)<sup>11</sup> o la evaluación fisiológica de salud aguda y crónica II (APACHE II) como escalas de severidad y pronóstico en la lesión traumática múltiple en el paciente crítico adulto.

En pacientes pediátricos puede recurrirse al índice de riesgo pediátrico de mortalidad a las 24 horas (PRISM 24)<sup>3,12</sup> para la evaluación de la gravedad del estado general y al índice de categorización del desempeño cerebral pediátrico (PCPC) para la valoración clínica de la evolución del paciente<sup>3</sup>.

El estado lesional evidenciado mediante tomografía computarizada (TC) puede, asimismo, estratificarse mediante la utilización de la escala de gradación de Marshal (MCTC)<sup>13</sup>, el Banco de Datos de Coma Traumático (TCDB)<sup>14</sup>, etc.

No obstante, son la escala de Glasgow para el coma (GCS)<sup>14</sup>, la escala de resultados de Glasgow (GOS)<sup>10,14</sup> y la escala de resultados de Glasgow extendida (GOSE)<sup>9,10</sup> aquellas que, con mayor frecuencia, se utilizan a la hora de clasificar y evaluar los TCE, a pesar de que –si bien por su sencillez y estandarización presentan enormes ventajas– la relación entre el grado de obnubilación que presenta el paciente y la gravedad real del cuadro que padece dista de ser perfecta, pudiéndose interferir estos métodos de evaluación a causa de terceros factores presentes con relativa frecuencia en este tipo de pacientes (como estatus de intoxicación alcohólica o por drogas de abuso, deterioro cognitivo previo propio de la edad o de otras patologías concomitantes habituales en pacientes ancianos, etc.)<sup>6,15-17</sup>.

Asimismo, no resulta inusual que se desarrollen complicaciones durante las 24 horas posteriores al traumatismo en pacientes asintomáticos en el momento de la exploración, siendo la hemorragia subdural la complicación que más frecuentemente acostumbra a aparecer.

A pesar de lo expuesto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emplea la GCS para clasificar el TCE en tres grupos distintos<sup>9,14</sup>:

- TCE leves (GCS 14-15): se corresponden con el 80% del total. El paciente no refiere sintomatología neurológica o solo aqueja cefalea.
- TCE moderados (GCS 9-13): representan un 10% del total. Aparecen alteraciones del nivel de conciencia, confusión o signos focales.

- TCE graves (GCS < 9): SUPONEN el 10% restante y su tasa de mortalidad se aproximaría al 30-50%, viéndose reducida tan solo ligeramente por el tratamiento.

La GCS establece una puntuación numérica para cuantificar el nivel de conciencia del paciente en función de su capacidad de respuesta a estímulos dolorosos y órdenes verbales que puede oscilar entre los 3 y los 15 puntos.

Mediante los sistemas de clasificación que se muestran en las tablas 1-5

–u otros análogos– se estructura el abordaje y el manejo clínico del paciente.

### Manejo clínico del TCE

El manejo de estos pacientes se llevará a cabo en el área de observación o en la unidad de cuidados intensivos atendiendo a la gravedad del TCE así como al resto de posibles lesiones extracra-neales concomitantes<sup>2,8</sup>.

A la anamnesis y exploración física podrán añadirse pruebas complementarias de imagen, principalmente:

**Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow (GCS)**

Componentes		Puntuación
Apertura de ojos	Espontánea	4
	A la palabra	3
	Al dolor	2
	No apertura	1
Mejor respuesta motora	Obedece	6
	Localiza el dolor	5
	Retirada al dolor	4
	Flexión anormal	3
	Extensión	2
	No movimientos	1
	Respuesta verbal	Orientada
Confusa		4
Palabras inapropiadas		3
Sonidos incomprensibles		2
No respuesta verbal		1

**Tabla 2. Clasificación de lesiones tomográficas según el banco de datos de coma traumático (TCDB)**

Categoría	Definición
Lesión difusa tipo I	Sin patología intracraneal visible en TAC
Lesión difusa tipo II	Cisternas presentes con desplazamiento de la línea media de 0 a 5 mm
Lesión difusa tipo III ( <i>swelling</i> )	Sin lesiones hiperdensas o mixtas de más de 25 ml
	Cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0 a 5 mm
Lesión difusa tipo IV	Sin lesiones hiperdensas o mixtas de más de 25 ml
	Línea media desplazada más de 5 mm
Lesión masa evacuada	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
Lesión masa no evacuada	Lesión masa no evacuada quirúrgicamente

**Tabla 3. Clasificación de lesiones tomográficas según la escala de gradación de Marshall (MCTC)**

Puntuación	Definición
1	Sin patología intracraneal visible en TAC
2	Cisternas presentes con desplazamiento de la línea media de 0 a 5 mm Sin lesiones hiperdensas o mixtas de más de 25 ml Puede incluir presencia de fragmentos óseos o cuerpos extraños
3	Cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0 a 5 mm Sin lesiones hiperdensas o mixtas de más de 25 ml
4	Línea media desplazada más de 5 mm Sin lesiones hiperdensas o mixtas de más de 25 ml
5	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
6	Lesión hiperdensa o mixta de más de 25 ml no evacuada quirúrgicamente

**Tabla 4. Cuantificación de resultados según la escala de resultados de Glasgow (GOS)**

Puntuación	Definición
1	Muerte
2	Estado vegetativo Incapaz de actuar recíprocamente con el ambiente
3	Incapacidad severa Capaz de seguir órdenes/incapaz de vivir de forma independiente
4	Incapacidad moderada Capaz de vivir independiente; incapaz de volver a su trabajo o estudios
5	Recuperación buena Capaz de volver a trabajar o estudiar

- Radiografía simple anteroposterior y lateral de cráneo.
- Tomografía axial computarizada (TAC) craneal sin contraste.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral.

Los protocolos concretos establecidos por cada centro de salud, basados en las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica, pueden presentar variaciones en virtud de los recursos y medios disponibles en cada centro<sup>18</sup>.

Asimismo, las características propias de la población de pacientes atendida modificarán también la cantidad y el tipo de recursos consumidos para su co-

recta atención, incluso cuando estos pacientes provengan del mismo grupo poblacional o de grupos poblacionales con características análogas, pues en el traslado y la derivación de pacientes a uno u otro centro de salud se acostumbra a tener en cuenta la gravedad o el tipo de patología, introduciéndose así importantes factores de sesgo de cara al correcto análisis epidemiológico de los datos.

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, los TCE constituyen el 4% de las urgencias diarias, llegando a requerir observación durante 24 horas en el 46% de los casos<sup>14</sup>.

En el Hospital General Universitario de Alicante, la TAC se efectúa en todos los pacientes cuyo resultado en la GCS

**Tabla 5. Cuantificación de resultados según la escala de resultados de Glasgow extendida (GOSE)**

Puntuación	Definición
1	Muerte
2	Estado vegetativo
3	Incapacitación muy severa
4	Completamente dependiente de terceras personas
	Incapacitación severa
5	Parcialmente dependiente de terceras personas
	Incapacidad moderada
6	Incapaz de reincorporarse a la vida laboral o participar en actividades sociales
	Incapacidad moderada
	Reincorporación al trabajo con capacidades mermadas
7	Limitada participación en actividades sociales
	Buena recuperación con déficits mentales o sociales menores
8	Buena recuperación completa

sea 14 o menos, así como en aquellos que presenten alteraciones de la coagulación, sospecha de intoxicación etílica, abuso de drogas, alcoholismo crónico, edad avanzada, demencia, epilepsia, patología neurológica previa, pérdida transitoria de conciencia, amnesia postraumática, cefalea persistente, náuseas y vómitos o síndrome vestibular.

Una GCS inferior a 8 motiva también el ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), independientemente de otros factores (por ejemplo, politraumatismos, compromiso hemodinámico, etc.) que hicieran recomendable el traslado del paciente a UCI con independencia de su estado de conciencia.

No obstante, la variabilidad existente a nivel local entre la indicación de distintas pruebas diagnósticas y el tipo de población atendida no parece ser obstáculo para que la mayoría de estudios revisados coincidan a la hora de considerar que, al menos en el caso de los TCE leves, un importante número de pruebas de imagen (alrededor del 90%) obtienen resultados negativos y que la valoración mediante GCS se ve frecuentemente interferida (30%-50%

de los casos) por intoxicaciones alcohólicas o de otra índole<sup>6,15-17</sup>.

### Necesidad de marcadores bioquímicos

Rescapitulando, a pesar de las dificultades a la hora de obtener, cuantificar, concretar y estandarizar pormenorizadamente la información epidemiológica correspondiente a esta patología, y de su importante variabilidad en función del grupo poblacional en estudio, en términos generales resulta evidente, a tenor de lo expuesto hasta ahora, que el TCE es, en nuestro medio, un grave problema de salud pública, de carácter epidémico y responsable de un volumen nada desdeñable de secuelas permanentes, sobre todo entre la población afectada por un TCE moderado o severo.

Asimismo, su importancia patológica y los costes a él asociados, la dificultad diagnóstica que presenta, así como otras consideraciones de carácter práctico, hacen muy deseable la incorporación de un marcador bioquímico capaz de orientar al médico clínico respecto al pronóstico y alcance de las lesiones cerebrales acaecidas en el contexto de un TCE.

Hasta el momento se han empleado diversos marcadores para detectar el daño cerebral<sup>2</sup>.

#### *Enolasa específica de la neurona*

La enolasa específica de la neurona (NES) es una enzima del citoplasma de las neuronas que puede medirse en líquido cefalorraquídeo (LCR) o en suero mediante técnicas de ELISA.

Su vida media es de 24 horas, pero su alta sensibilidad a la hemólisis limita su utilidad como marcador.

#### *Proteína básica de la mielina*

La proteína básica de la mielina (MBP) se encuentra en proporción elevada en la mielina del sistema nervioso central (SNC) pudiéndose determinar su concentración en suero y LCR mediante ELISA sin que se afecte por la hemólisis.

Su vida media es de 12 horas, pero solo se eleva de forma significativa en los TCE graves.

#### *La proteína S-100*

Recientemente, la proteína S-100 parece consolidarse en los estudios aparecidos en la literatura médica<sup>9</sup> como el marcador bioquímico capaz de cumplir los requisitos necesarios para su utilización en el diagnóstico<sup>14,19</sup>, monitorización<sup>8</sup>, pronóstico<sup>13</sup> y determinación de la extensión del daño cerebral<sup>13</sup>.

La proteína S-100, empleada como marcador tumoral en melanoma maligno, es una proteína dimérica de aproximadamente 21 kDa. perteneciente a la familia multigénica de las proteínas fijadoras de calcio.

Contiene dos subunidades, alfa y beta.

S-100  $\alpha/\alpha$  se localiza en el músculo estriado, corazón y riñón. S-100  $\alpha/\beta$  se

encuentra en las células de la glía y S-100  $\beta/\beta$  (S-100 $\beta$ ) predomina en altas concentraciones en el citosol de las neuronas, las células astrogiales y las células de Schwann<sup>12</sup>.

Se sabe que esta proteína es capaz de modular la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la unión filamentosa en neuronas y células de la glía, así como la proliferación de células neuronales.

A causa del metabolismo celular, esta proteína es liberada en pequeñas cantidades al torrente sanguíneo, provocándose una liberación mayor en caso de que se produzca daño celular, como en el caso de traumatismo craneoencefálico, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o daños a nivel de la médula espinal<sup>20</sup>.

También puede detectarse en LCR (hallándose elevada en pacientes afectos de tumores intracraneales, encefalomiелitis aguda, meningitis, hidrocefalia o brotes de esclerosis múltiple) mediante técnicas de ELISA o inmunoensayos de electroluminiscencia automatizados<sup>14</sup>.

En población pediátrica los valores basales de S-100 son más elevados que en los pacientes adultos<sup>12</sup>.

La vida media de esta proteína se calcula entorno a los 80-120 minutos, su determinación no se ve afectada por la hemólisis y permanece estable sin necesidad de centrifugar y congelar las muestras inmediatamente tras su extracción<sup>14</sup>.

Su corta vida media supone ciertas dificultades prácticas como método diagnóstico, pues existe el riesgo creciente de infradiagnosticar pacientes que hayan sufrido daños a nivel cerebral cuanto mayor sea el tiempo transcurrido entre la producción del traumatismo y la determinación de S-100 $\beta$ . No

obstante, esa misma característica permite detectar la aparición de lesiones secundarias (como por ejemplo hemorragias subaracnoideas) inexistentes en el momento de recibir las primeras atenciones médicas<sup>8</sup>.

Asimismo, los estudios existentes parecen concluir que la determinación de S-100 $\beta$  no solo permite detectar la aparición de daño cerebral debido a la lesión primaria inicial o a lesiones secundarias (incluso en TCE moderados o leves<sup>15,17</sup>), sino que tiene valor pronóstico y puede resultar de utilidad en pacientes anestesiados o intoxicados (a los que es imposible evaluar mediante la GCS) o en aquellos cuyas pruebas de imagen resulten dudosas o incoherentes con la clínica observada<sup>21</sup>.

## Objetivo

El objetivo de este artículo consiste pues en la evaluación del coste económico que supone el empleo del marcador bioquímico S-100 en el laboratorio de urgencias como herramienta en el proceso de diagnóstico y en la estratificación de pacientes afectados de TCE y en la aproximación al análisis de costes mínimos, coste-beneficio y coste-efectividad en relación con otras pruebas disponibles, fundamentalmente de imagen.

A pesar de que parecen existir ya en el momento presente numerosas evidencias en la literatura médica que sustentan el uso de este marcador<sup>9,17,22</sup>, o incluso la sustitución de ciertas pruebas de imagen por la determinación bioquímica de proteína S-100 $\beta$ <sup>6,15</sup>, escapa a los objetivos de este trabajo evaluar si tales acciones son adecuadas desde un punto de vista científico, ético, práctico o de cualquier otra índole.

Nuestra meta consiste únicamente en establecer los beneficios o costes eco-

nómicos derivados del empleo de esta técnica analítica adicionada al resto de pruebas o en sustitución de técnicas de diagnóstico por la imagen si semejante medida se demostrara posible y deseable teniendo en consideración el resto de factores que, inevitablemente, deberían concurrir (una suficiente evidencia científica que avalara su uso, la adecuada experiencia en el manejo del marcador, la capacidad de efectuar tales determinaciones con la inmediatez requerida en el laboratorio de urgencias, etc.).

Aunque todos estos requisitos y consideraciones no se han analizado pormenorizadamente ni se han demostrado alcanzados a la hora de elaborar el presente documento, consideramos que conocer el beneficio económico que podría llegar a suponer la aplicación clínica de la determinación de S100 $\beta$  en las circunstancias exploradas en el presente trabajo constituye en sí mismo un dato útil y clarificador que, cuanto menos, permitiría justificar (o desestimar) posteriores esfuerzos y estudios orientados bien a mejorar y depurar la técnica analítica bien a demostrar la practicabilidad de su utilización en el laboratorio de urgencias.

## Material y métodos

Para evaluar los beneficios que la determinación de S-100 $\beta$  aporta al manejo clínico del paciente, nos apoyaremos en la utilización del bite de información como unidad de medida propuesto por Horton en su artículo "Diagnostic Information as a Comodity"<sup>23</sup>.

Horton plantea y resuelve la necesidad de medir la información clínica ofrecida por una determinada prueba diagnóstica en base a la cantidad de información adicional útil que su realización implica en determinado contexto clínico y en relación a otras pruebas ya efectuadas.

Expresado matemáticamente, y de acuerdo con la teoría de la información, se establece el valor diagnóstico de un test como el logaritmo de la razón entre la probabilidad posttest y la probabilidad pretest.

Al emplear el logaritmo en base dos la unidad en la que se obtienen los resultados es el bite de información, que podría definirse como la cantidad de información que dobla la probabilidad de determinado diagnóstico.

$$1 \text{ bite} = \log_2 2/1$$

Evidentemente, la información diagnóstica aportada por determinado test debe considerarse y cuantificarse tanto en el caso de que este arroje un resultado positivo como negativo (siendo en este último caso información útil para disminuir la certeza de las hipótesis diagnósticas perseguidas hasta el momento) y, para ello, debe ponderarse el grado de información aportada por un resultado positivo o negativo en función de la proporción en que tales resultados aparecen en la práctica clínica.

$$I = (I_{\text{test positivo}} \times P_{\text{test positivo}} + I_{\text{test negativo}} \times P_{\text{test negativo}})$$

Donde:

*I*: bites de información totales atribuidos al test.

*I*<sub>test positivo</sub>: bites de información aportados cuando el test ofrece un valor positivo.

*P*<sub>test positivo</sub>: probabilidad de que el test resulte positivo.

*I*<sub>test negativo</sub>: bites de información aportados cuando el test ofrece un valor negativo.

*P*<sub>test negativo</sub>: probabilidad de que el test resulte negativo.

La utilización del bite de información como herramienta auxiliar a la hora de valorar el beneficio aportado por la realización de determinados procedimientos diagnósticos, sean determinaciones analíticas o pruebas de imagen, resulta tremendamente útil a la hora de establecer comparaciones entre los distintos métodos diagnósticos y permite eludir el uso de unidades mucho más complicadas de manejar (y cuya estimación pudiera resultar mucho más aproximada e imprecisa) como los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que, pese a su indudable interés en la evaluación del resultado de determinado tratamiento o medida preventiva, resultan de menor aplicabilidad a la hora de cuantificar la utilidad de los test diagnósticos.

Los efectos beneficiosos que el practicar determinada prueba diagnóstica suponga para un paciente dependerán no solo de la información que esta aporte sino del uso que se de a la misma, de los protocolos de tratamiento que se empleen a continuación, etc.

La visión general de todo el proceso que ofrecen los AVAC, aun siendo tremendamente útil, puede enmascarar y dificultar la valoración y el estudio focalizado de determinados pasos intermedios vinculados al diagnóstico del paciente.

Así, mediante el uso del bite conseguimos centrarnos de forma exclusiva en la valoración de la prueba como método para la obtención de información clínica, sin la interferencia de otros elementos que desvirtúen la medición de su valor informativo influyendo en la variable cuantificada en última instancia para evaluar dicha valía.

Finalmente, a estos factores de carácter práctico cabe añadir el deseo de explorar el manejo y promover el uso de esta

unidad de medida, que se nos antoja una herramienta de enorme utilidad en la evaluación de técnicas diagnósticas.

Los datos empleados para efectuar el estudio económico se han obtenido de la literatura, tanto en lo referente a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de distintos test, prevalencia de las diferentes enfermedades así como en lo tocante a precios y costes.

El coste de la determinación de S-100 se basa en los precios establecidos en el Catalogo del Instituto Catalán de la Salud (ICS), versión julio 2008.

El coste del resto de pruebas y tratamientos tiene su origen en las regulaciones del ICS en materia de servicios sanitarios (resoluciones 24-07-2007 y 22-2-2008)<sup>24,25</sup>.

Las estimaciones sobre tasa media de desempleo y salario medio de la población española se basan en el Euroíndice Laboral IESE-Adecco (2007).

## Resultados

Los costes referentes a pruebas diagnósticas, estancias hospitalarias y pérdidas de productividad se resumen en la tabla 6.

### TCE grave

Existen numerosos estudios centrados en evaluar la utilidad de S-100 en el contexto del TCE grave, si bien son los estudios de Woertgen *et al.*<sup>26</sup>, Raabe *et al.*<sup>22</sup> y Li Ning *et al.*<sup>27</sup> los que constituyen los fundamentos de la evaluación coste-efectividad en el ámbito del TCE grave presentados en esta monografía.

Dichos estudios ofrecen valores de sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo muy parecidos para puntos de corte en la determinación de S-100 $\beta$  similares, tiempos de extracción aceptablemente próximos y definiciones de resultados adversos fácilmente equiparables.

**Tabla 6. Resumen de costes estimados**

Concepto	Coste en euros
<b>Atención hospitalaria<sup>1</sup></b>	
Atención media en Urgencias (hospital del grupo 4)	168,70
Atención media en Urgencias (hospital del grupo 2)	114,85
Estancia quirúrgica/día (hospital del grupo 4)	377,55
Estancia quirúrgica/día (hospital del grupo 2)	275,85
Estancia en UCI/día (hospital del grupo 4)	950,75
Estancia en hospital de día/día (hospital grupo 4)	205,9
Estancia en hospital de día/día (hospital grupo 2)	148,75
<b>Pruebas diagnósticas<sup>1</sup></b>	
Radiografía AP y lateral del cráneo	8,00
TAC craneal	71,30
RMN craneal	171,15
Determinación proteína S-100 $\beta$	36,78
<b>Costes de productividad<sup>2</sup></b>	
24 horas de ingreso en observación	58,56

<sup>1</sup>Los costes de atención hospitalaria y pruebas diagnósticas se basan en las resoluciones del ICS años 2007 y 2008.

<sup>2</sup>El coste de productividad se ha calculado en base al salario medio de la población española (1922 €/30 días) ajustado por la tasa media de desempleo (8,6%). Euroíndice laboral IESE-Adecco 2007.

**Tabla 7. Resumen de conclusiones sobre el poder de la proteína S-100β como predictora de eventos adversos en TCE grave**

Estudio	Evento	Punto de corte	Resultado
Woertgen et al. <sup>26</sup> n = 44 (1999)	GOS < 4 (seguimiento 11 meses)	2,0 µg/l	Sensibilidad 82% Especificidad 84% VPP 87% VPN 77%
Rabee et al. <sup>22</sup> n = 82 (1999)	GOS < 4 (seguimiento 6 meses)	2,5 µg/l	Sensibilidad 44% Especificidad 97% VPP 94% VPN 72%
Li Ning et al. <sup>27</sup> n = 40 (2004)	GOS < 4 (seguimiento 6 meses)	2,0 µg/l	Sensibilidad 72% Especificidad 91%

GOS: Glasgow outcome scale; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

En la tabla 7 se resumen las conclusiones alcanzadas por dichos autores en sus artículos.

Atendiendo a la fundamental similitud de los resultados obtenidos por dichos estudios y a criterios de coherencia en la comparación de los datos correspondientes a la determinación bioquímica de S-100β y los de las pruebas de neuroimagen se ha optado por efectuar todos los cálculos en base a los valores aportados por Woertgen et al.<sup>26</sup>.

Los costes derivados del tratamiento y manejo del paciente en el contexto de un TCE grave se verán significativamente influidos por una miríada de factores frecuentemente independientes del resultado obtenido en las pruebas de imagen practicadas o en las determinaciones bioquímicas efectuadas.

El tiempo de ingreso en UCI, los costes quirúrgicos, las pérdidas de productividad, etc. dependerán fundamentalmente de la gravedad del TCE y de sus complicaciones clínicas o de las lesiones concomitantes adicionales que presente el paciente, siendo todos ellos factores no siempre relacionados con la precisión del método diagnóstico empleado.

El estudio de todos estos factores y de sus implicaciones económicas precisa de un análisis de amplios horizontes que escapa al modesto alcance de este artículo.

Existe, sin embargo, una contribución al incremento o decremento de los costes del manejo del paciente afecto de TCE grave que resulta directamente atribuible a las pruebas diagnósticas empleadas en su diagnóstico y cuyo estudio supone, cuanto menos, el primer paso y punto de partida hacia investigaciones más ambiciosas. Se trata, evidentemente, del propio coste económico de dichas pruebas, o, para ser precisos, del coste de los bites de información que aportan dichas pruebas.

Para conocer el coste real de los bites de información de las pruebas de imagen y la determinación bioquímica de S-100 la comparativa entre los distintos métodos diagnósticos no debe efectuarse de modo independiente, sino a partir de la información ya disponible (es decir, de la probabilidad pretest) ofrecida por la evaluación clínica mediante la GCS, efectuada con anterioridad e imprescindible para la clasificación del TCE como grave.

Así pues, a partir de los datos individualizados de cada paciente ofrecidos por Woertgen *et al.* en su artículo, se divide la población en dos grupos: el grupo A, constituido por aquellos pacientes cuya evaluación mediante la GCS llevaría a considerarlos de peor pronóstico; y el grupo B, formado por el resto de individuos.

Las predicciones de buen o mal pronóstico, basadas en la escala del coma de Glasgow (GCS) (tabla 1), la determinación de S-100 o la escala de gradación de Marshal de los resultados de la TAC (MCTC) (tabla 3) se comparan con los eventos presentados a los seis meses por los pacientes, que son cuantificados mediante la escala de resultados de Glasgow (GOS) (tabla 4).

Los pacientes del grupo A tienen una probabilidad pretest (basada en la GCS) de presentar efectos adversos del 64% (14 de 22 pacientes) mientras que los pacientes del grupo B presentan una probabilidad del 32% (6 de 19 pacientes).

En los pacientes del grupo A el porcentaje de resultados positivos (S-100 > 2,0 g/l) indicativos de mal pronóstico basado en la determinación de proteína S-100 fue del 50% (11 sobre 22)

mientras que en el grupo B fue del 32% (6 sobre 19).

Asimismo, el pronóstico en base a la escala de gradación de Marshal para valoración del resultado de la TAC clasifica a los individuos en el grupo A como positivos (resultado entre 4-6) en el 50% de los casos (11 de 22) y en el 26% de los casos (5 de 19) en el grupo B.

El cálculo del valor predictivo positivo (VPP)<sup>6</sup> y valor predictivo negativo (VPN)<sup>7</sup> de S-100 y TAC para cada uno de los grupos se resume en la tabla 8.

*Cálculo de bites de información*

$$I = \log_2 \left( \frac{\text{probabilidad postest}}{\text{probabilidad pretest}} \right)$$

Las probabilidades postest son los valores predictivos positivos de cada prueba, al aplicarla en el grupo correspondiente. La probabilidad pretest es 0,64 y 0,32 para los grupos A y B, respectivamente.

Además, debemos calcular el valor aportado por las pruebas con resultado negativo, siendo en este caso la probabilidad pretest el inverso del valor em-

**Tabla 8. Poder predictivo de eventos adversos<sup>1</sup> de la proteína S-100 $\beta$  y TAC<sup>2</sup> en TCE grave tras clasificación pronóstica previa en base a GCS<sup>3</sup>**

Grupo A <sup>4</sup>	S-100 $\beta$	TAC
VPP <sup>6</sup>	0,91 (10/11)	0,73 (8/11)
VPN <sup>7</sup>	0,64 (7/11)	0,45 (5/11)
Grupo B <sup>5</sup>	S-100 $\beta$	TAC
VPP	0,67 (4/6)	0,60 (3/5)
VPN	0,85 (11/13)	0,79 (11/14)

<sup>1</sup>Resultado en la GOS (Glasgow Outcome Scale) inferior a 4.

<sup>2</sup>Tomografía axial computarizada: resultado 4-6 empleando la escala de gradación de Marshal.

<sup>3</sup>Escala del coma de Glasgow: resultado 3-5.

<sup>4</sup>Probabilidad de resultados adversos 64% en base a GCS.

<sup>5</sup>Probabilidad de resultados adversos 32% en base a GCS.

<sup>6</sup>VPP: valor predictivo positivo. Del total de pacientes identificados como positivos por la prueba aquellos que presentaron eventos desfavorables.

<sup>7</sup>VPN: valor predictivo negativo. Del total de pacientes identificados como negativos por la prueba aquellos que presentaron eventos favorables.

pleado anteriormente (0,36 grupo A y 0,68 grupo B) y la probabilidad postest el valor predictivo negativo de la prueba en cuestión.

Finalmente, estos resultados deberán ponderarse en función de la probabilidad de que la prueba analizada arroje un resultado positivo o negativo.

– Grupo A:

Determinación de proteína S-100β:

$$I = 0,5 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,91}{0,64} \right) \right] + 0,5 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,64}{0,36} \right) \right]$$

Escala Marshal TAC:

$$I = 0,5 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,73}{0,64} \right) \right] + 0,5 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,45}{0,36} \right) \right]$$

– Grupo B:

Determinación de proteína S-100β:

$$I = 0,32 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,67}{0,32} \right) \right] + 0,68 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,85}{0,68} \right) \right]$$

Escala Marshal TAC:

$$I = 0,2 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,60}{0,32} \right) \right] + 0,74 \left[ \text{Log}_2 \left( \frac{0,79}{0,68} \right) \right]$$

Los bites de información obtenidos por los distintos métodos diagnósticos se resumen en la tabla 9.

Así pues, considerando el coste establecido para la realización de una TAC y la determinación de S-100, podemos calcular el precio real de cada bite de información.

En los pacientes cuyo resultado en la GCS esté comprendido entre 3 y 5, el coste económico que supone cada bite adicional de información aportado por la determinación de S-100 es de 53 €, mientras que el coste de cada bite de información aportado por la realización de una TAC es de 279 €.

En el grupo con una puntuación en la GCS entre 6 y 8 el coste económico que supone cada bite adicional de información aportado por la determinación de S-100 es de 66 €, mientras que el coste de cada bite de información aportado por la realización de una TAC es de 180 €.

Finalmente, el coste económico que supone cada bite adicional de información aportado por la determinación de S-100 es de 58 € en los pacientes cuyo resultado en la GCS se encuentra entre 3 y 8 y de 222 € por cada bite de información aportado por la realización de una TAC.

### TCE leve

De nuevo, son diversos los estudios que abordan la utilidad de la proteína S-100β como marcador de lesión cerebral en pacientes con TCE leve según los resultados obtenidos por la GCS.

**Tabla 9. Bites de información obtenidos mediante determinación de S-100β y TAC para el total y cada uno de los grupos pronósticos<sup>1</sup>**

	Grupo A	Grupo B	Total
Bites de Información S-100β	0,693935	0,56005952	0,631895143
Bites de Información TAC	0,2558765	0,39586698	0,320750137

<sup>1</sup>Los bites de información aportados por cada método diagnóstico en cada uno de los grupos pronósticos y el total de pacientes están ponderados en base al número de casos.

**Tabla 10. Resumen de conclusiones sobre el poder de la proteína S-100 $\beta$  como predictora de eventos adversos en TCE leve**

Estudio	Valoración	Punto de corte	Resultado
Ingebrigtsen et al. <sup>29</sup> n = 50 (1999)	Test neuropsicológico a los tres meses	0,2 $\mu$ g/l	Dificultades en la memorización, procesamiento de la información y atención en pacientes S-100B positivos
Herrmann et al. <sup>30</sup> n = 69 (2001)	Test neuropsicológico a los seis meses	0,14 $\mu$ g/l	Sensibilidad 65% Especificidad 88%
De Kruijk et al. <sup>31</sup> n = 107 (2001)	Presencia de sintomatología a los seis meses	0,3 $\mu$ g/l	Recuperación total en los pacientes por debajo del punto de corte
Savola y Hillbom <sup>32</sup> n = 199 (2003)	Presencia de sintomatología a los 30 días.	0,2 $\mu$ g/L	Sensibilidad 92% Especificidad 41%
Stranjalis et al. <sup>33</sup> n = 100 (2004)	Vuelta al trabajo en una semana	0,15 $\mu$ g/l	Sensibilidad 74% Especificidad 80%
Poli-de-Figueiredo et al. <sup>15</sup> n = 50 (2006)	TAC alterada	0,1 $\mu$ g/l	Sensibilidad 100% Especificidad 20% VPP 15% VPN 100%
Biberthaler et al. <sup>17</sup> n = 52 (2001)	TAC alterada	0,1 $\mu$ g/l	Sensibilidad 100% Especificidad 40,5%
Egea-Guerrero et al. <sup>19</sup> n = 45 (2008)	TAC alterada	0,105 $\mu$ g/l	Sensibilidad 100% Especificidad 21,6% VPN 100%
Eun-Jee Oh et al. <sup>16</sup> n = 183 (2007)	TAC o RMN alterada	0,105 $\mu$ g/l	Sensibilidad 84,8% Especificidad 74,3% VPP 86,2% VPN 72,2%
Biberthaler et al. <sup>6</sup> n = 1309 (2006)	TAC alterada	0,1 $\mu$ g/l	Sensibilidad 99% Especificidad 30% VPP 10% VPN 99,68%

GOS: Glasgow outcome scale; TAC: tomografía axial computarizada; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Los estudios más significativos y sus resultados se resumen en la tabla 10.

De las diez publicaciones destacadas en la tabla 10 los cinco últimos artículos, de aparición generalmente más reciente, poseen características y resultados relativamente similares, que facilitan su comparación y parecen indicar una tendencia común.

En lugar de emplear curvas ROC para determinar el punto de corte que ofrezca la mayor sensibilidad y especificidad posibles se tiende a determinar el percentil 95 de la población a partir de determinaciones efectuadas en voluntarios sanos y a estudiar el comportamiento de ese punto de corte en pacientes afectados de TCE, haciendo hincapié en el elevado valor predictivo negativo de la prueba y, por tanto, la capacidad de sustituir la TAC en la atención de este tipo de pacientes.

Es por eso que, en esta ocasión, la determinación del coste de los bites de información no parece un indicador adecuado para aproximarnos al análisis de coste-efectividad de la proteína S-100β. La objeción fundamental estriba en el valor radicalmente distinto que un diagnóstico falsamente positivo o falsamente negativo supone.

En lugar de eso, hemos optado por efectuar análisis incrementales, estimando el coste sobreañadido que implicaría adoptar determinado protocolo para diagnosticar a un solo paciente adicional que mediante el empleo de otros protocolos diagnósticos no sería detectado.

*Análisis incremental comparando la determinación de S-100β frente a TAC*

Para este estudio hemos definido dos protocolos diagnósticos hipotéticos:

– Modelo A (conservador):

Se realiza TAC.

Si la TAC es negativa permanece en observación durante 24 horas.

Consideraremos que este modelo tiene una Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del 100%

– Modelo B (S-100β):

Se determina S-100β.

Si el valor detectado en el paciente esta por debajo del punto de corte (0,1 µg/l) es dado de alta.

Si el valor supera el punto de corte se realiza TAC.

También en esta ocasión, en aras de la coherencia interna de los datos, se ha

procurado no mezclar la información procedente de distintas fuentes. Así, atendiendo al notable tamaño muestral del estudio y a sus características (prospectivo, multicéntrico, de reciente realización, etc.), hemos efectuado los cálculos de coste-efectividad correspondientes basándonos exclusivamente en la información aportada por el trabajo publicado en 2006 por Peter Biberthaler et al.<sup>6</sup>, en el que el autor defiende la posibilidad de sustituir la práctica de la TAC por la determinación de S-100β.

– Desglose de costes:

Véanse las tablas 11 y 12.

– Analisis incremental:

$$AI = \frac{\text{Coste A} - \text{Coste B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

$$AI = \frac{(386,95 - 211,21)}{(100 - 99,68)} = \frac{175,74}{0,32} = 549,19$$

El coste que cada paciente detectado por el modelo A que hubiera pasado inadvertido mediante el uso del modelo B supone es de aproximadamente 550 €.

Dicho de otro modo, cada 550 € invertidos de más mediante el uso del modelo A supondrán el diagnóstico de un paciente adicional que, de otro modo, habría sido infradiagnosticado.

*Análisis incremental comparando la determinación de S-100β frente a TAC y RMN*

Para estudiar las diferencias entre estos dos modelos diagnósticos se han empleado los datos de Eun-Jee Oh et al.<sup>16</sup> publicados también en 2006, que establece un valor predictivo positivo (VPP) para la determinación de S-100 del 72,2%.

**Tabla 11. Desglose de costes/paciente del Modelo A**

Elementos del modelo A:	Coste	Frecuencia	Total
Atención media en Urgencias	114,85	x1	114,85
Radiografía AP y lateral del cráneo	8,00	x1	8,00
TAC Craneal	71,30	x1	71,30
Observación 24 horas si TAC negativa	148,75	x0,93	192,80
	+58,56		
<b>Coste total del modelo A:</b>			<b>386,95 €</b>

**Tabla 12. Desglose de costes/paciente Modelo B**

Elementos del modelo B	Coste	Frecuencia	Total
Atención media en Urgencias	114,85	x1	114,85
Radiografía AP y lateral del cráneo	8,00	x1	8,00
Determinación proteína S-100β	36,78	x1	36,78
TAC craneal si S-100β positiva	71,30	x0,72	51,58
<b>Coste total del modelo B</b>			<b>211,21 €</b>

AP: anteroposterior; TAC: tomografía axial computarizada.

El decremento en el valor predictivo positivo descrito en este estudio respecto al resto de publicaciones que emplean análogos puntos de corte se debe probablemente a la mayor capacidad de detección de lesiones mediante técnicas de RMN.

Eun-Jee Oh describe que a los pacientes con TAC sin hallazgos patológicos se les realizó una RMN de confirmación, pero no explicita en que número de casos ello fue necesario. Para diseñar un Modelo A similar al empleado por Eun-Jee Oh como *gold estándar* consideraremos, en base a otros estudios<sup>6,34-37</sup>, que entorno a un 20% de las lesiones cerebrales agudas postraumá-

ticas detectadas por RMN pasan desapercibidas a la TAC.

De los 101 pacientes que conforman el estudio de Eun-Jee Oh, 66 resultaron negativos para TAC y RMN. Estos 66 pacientes fueron sometidos pues a una RMN tal y como se establece en su protocolo.

De los 35 pacientes detectados mediante la combinación de ambas técnicas de imagen estimamos pues que un 20% (1,7) precisaron la realización adicional de una RMN mientras que el 80% restante (33,3) fueron diagnosticados directamente mediante TAC.

**Tabla 13. Desglose de costes/paciente modelo A**

Elementos del modelo A	Coste	Frecuencia	Total
Atención media en Urgencias	114,85	x1	114,85
Radiografía AP y lateral del cráneo	8,00	x1	8,00
TAC craneal	71,30	x1	71,30
RMN	171,15	x0,67	192,80
<b>Coste total del modelo A</b>			<b>308,82 €</b>

AP: anteroposterior; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

Así pues, la frecuencia de TAC realizadas por paciente fue de 1 mientras que la de RMN fue de 0,67 (67,7/101).

– Desglose de costes:

En la tabla 13 se muestra el desglose de costes por paciente del modelo A.

El modelo B permanece inalterado (tabla 12).

– Análisis incremental:

$$AI = \frac{\text{Coste A} - \text{Coste B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

$$AI = \frac{(308,82 - 211,21)}{(100 - 72,2)} = \frac{287,61}{27,8} = 10,35 \text{ €}$$

El coste que cada paciente detectado por el modelo A que hubiera pasado inadvertido mediante el uso del modelo B supone es de aproximadamente 10,35 €

Dicho de otro modo, cada 10,35 € invertidos de más mediante el uso del modelo A supondrán el diagnóstico de un paciente adicional que, de otro modo, habría sido infradiagnosticado.

## Elementos de discusión

### Limitaciones

A nuestro modo de ver, las principales objeciones que pueden elevarse frente a cualquier estudio de valoración económica estriban fundamentalmente en:

- El modo empleado para estimar los costes económicos.
- Los costes no incluidos en la estimación.
- La utilidad y aplicabilidad del estudio y la justificación de la elección de sus metas.

### Estimación de costes

La estimación de costes de este y cualquier otro estudio constituye invariablemente una aproximación a la realidad siempre susceptible de mejora.

Los datos económicos (precio de pruebas, productividad laboral, etc.) se basan en datos relativamente recientes (2007 y 2008) cuyas variaciones es previsible que no sean significativas en el momento de la redacción de este artículo.

La productividad perdida se ha calculado en base al salario medio ajustado por la tasa de desempleo, sin tener en cuenta diferencias epidemiológicas basadas en el sexo, la edad o la profesión y nivel socioeconómico que, sin duda, tendrán una importante influencia tanto en la incidencia de TCE como en el salario del trabajador.

No obstante, al afectar los TCE fundamentalmente a población en la edad activa (los datos sobre TCE en edades pediátricas no se han empleado para la realización de este trabajo) creemos que nuestra aproximación puede resultar válida.

Los datos médicos recopilados de la literatura (incidencia de TCE, sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas, etc.) a partir de los cuales se ha desarrollado el estudio son también susceptibles de variación entre distintas poblaciones o centros de salud. El establecimiento de un punto de corte distinto en la determinación de S-100β, sin ir más lejos, puede alterar radicalmente cualquier cálculo efectuado.

Así pues, comprendiendo estas limitaciones y conocedores de la dificultad de extrapolar estos análisis de un medio a otro, se ha primado la coherencia interna de los datos empleados, efectuando los cálculos para escenarios

independientes en lugar de construir un modelo general global que, probablemente, hubiera resultado igualmente ineficaz a la hora de extrapolarse a casos particulares concretos.

### *Costes no incluidos*

De igual forma, la inclusión de todos los posibles costes computables en cualquier estudio resulta una utopía irrealizable.

Probablemente, de entre todos los costes que no se han tenido en cuenta a la hora de realizar este estudio, aquellos referidos a la calidad de vida del paciente son los que mayor peso tendrían y los que más dificultad presentan en su cuantificación.

### *Utilidad y aplicabilidad del estudio*

Como se ha mencionado anteriormente, una de las limitaciones más importantes de este trabajo es la dificultad de efectuar un análisis de costes que resulte aplicable a realidades concretas tan dispares entre sí como las que podemos encontrar al abordar el estudio del diagnóstico y manejo del TCE.

Existirán diferencias epidemiológicas que alteraran la gravedad de los TCE atendidos en cada centro hospitalario, su etiología, y la sensibilidad y especificidad que las distintas pruebas diagnósticas sean capaces de alcanzar al emplearlas en dicho medio concreto.

Asimismo, la alteración de los puntos de corte o las diferencias entre los protocolos de atención del paciente con TCE comportarían importantes repercusiones en el cálculo de los costes efectuados.

Aun así, aceptando su carácter orientativo, creemos que estos primeros pasos en el estudio de los costes relativos al diagnóstico de una patología de indu-

dable impacto como es el TCE mediante un método relativamente novedoso como es la determinación de S-100 $\beta$  pueden revestir cierto interés.

### **Análisis de resultados**

El resultado más sorprendente a nuestro criterio es el insignificante ahorro que se consigue mediante la determinación de S-100 $\beta$  frente a la combinación de TAC y RMN.

Evidentemente, tales estimaciones no tienen en cuenta otros impedimentos de carácter logístico y práctico que, correctamente considerados, contribuirían a incrementar la diferencia de coste entre ambos métodos.

También es probable, como sugieren algunos autores, que la ineficacia de la TAC a la hora de detectar cierto tipo de lesiones altere los cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de S-100 $\beta$ .

### **Conclusiones**

En TCE graves el coste de los bites de información aportados por TAC respecto al pronóstico del paciente a los 11 meses es 3,8 veces superior al de los generados mediante la cuantificación de S-100 $\beta$ . Evidentemente la determinación de S-100 $\beta$  no aporta datos adicionales como la localización o las características de la lesión que pueden resultar indispensables para el clínico que ordena la TAC (para decidir, por ejemplo, el abordaje quirúrgico óptimo).

En TCE leves la determinación de S-100 $\beta$  podría suponer el ahorro en la realización de hasta un 30%<sup>6,15</sup> de TAC y el alta inmediata de pacientes cuyos niveles en sangre de este marcador se encontraran por debajo del punto de corte establecido.

Aun así, el ahorro que esta política supone (550 € por cada paciente infradiagnosticado) no parece demasiado elevado y probablemente no compensaría los costes adicionales que estos errores diagnósticos podrían llegar a generar.

De hecho, aunque en esta monografía no se han cuantificado ni comparado, creemos que, si atendemos a los importantísimos costes y al impacto vital y social que las consecuencias de los traumatismos craneoencefálicos suponen, con toda probabilidad, el mayor ahorro obtenible mediante la determinación de S-100 $\beta$  probablemente se conseguiría añadiendo esta prueba al resto de medios diagnósticos ya existentes y aprovechando sus ventajas características (inmediatez, vida media corta que permite la monitorización del paciente mediante determinaciones seriadas<sup>13</sup>, etc.) para conseguir un mejor manejo y una óptima evolución del paciente.

## Bibliografía

- Jennet B, McMillian R. Epidemiology of Brain Injury. *BMJ*. 1981;282:101-4.
- Rincón Ferrari MD, Amaya Villar R, Egea Guerrero JJ, Murillo Cabezas F. Utilidad de la proteína S-100B en el traumatismo craneoencefálico. *Roche Diagnostics Informa*. 2008 Jun. p. 44-49.
- Murgio A. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Children. *Revi Esp Neuropsicol*. 2003;5(2):137-61.
- Vázquez-Barquero A, Vázquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaite L, Herrera S. The Epidemiology of Head Injury in Cantabria. *Eur Jour Epidemiol*. 1982;8(6):832-7.
- Jennett B. Epidemiology of head injury. *JNNP*. 1996;60:362-9.
- Biberthaler P, Linsenmeyer U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computer tomography in patients after minor head injury. A prospective multicenter study. *Shock*. 2006;25(5):446-53.
- Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:255-68.
- Pelinka L, Toegel E, Mauritz W, Redl H. Serums S-100B: A marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock*. 2003;3;19:195-200.
- Townend W, Ingebrigtsen T. Head injury outcome prediction: A role for protein S-100B? *Int J Care Injured*. 2006;37:1098-108.
- Bullock MR, Merchant RE, Choi SC, Gilman CB, Kreutzer JS, Marmarou A et al. Outcome measures for clinical trials in neurotrauma. *Neurosurg Focus*. 2002;13(1):ECP1.
- Delgado P, Álvarez Sabin J, Santamarina E, Molina C, Quintana M, Rosell A et al. Plasma S100B Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2006;37:2837-9.
- Spinella P, Domínguez T, Drott H, Huh J, McCormick L, Rajendra A et al. S-100B protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2003;31:939-45.
- Korfias S, Stranjalis G, Boviatis E, Pschoulia C, Jullien G, Gregson B et al. Serum S-100B proteína monitoring in patients with severe trauma-

- tic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:255-60.
14. Rincón Ferrari MD, Amaya Villar R, Egea Guerrero JJ, Murillo Cabezas F. Utilidad de la proteína S-100B en el traumatismo craneoencefálico. *Roche Diagnostics Informa.* 2008 Jun. p. 44-49.
  15. Poli-de-Figueredo L, Biberthaler P, Simao Filho C, Hauser C, Mutschler W, Jochum M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury-first pilot study in brazil. *Clinics.* 2006; 61(1):41-6.
  16. Eun-Jee Oh, Young-Ming Kim, Dong-Wook Jegal, Jimin Kahng, Yeon-Joon Park, Kyungja Han. Diagnostic Value of Elecsys S100 as a Marker of Acute Brain Injury in the Emergency Department. *J Clin Lab Anal.* 2007;21:387-92.
  17. Biberthaler P, Mussak T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C *et al.* Evaluation of S-100B as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg.* 2001;25(1):93-7.
  18. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med.* 2000;343(2): 100-5.
  19. Egea-Guerrero EJ, Domínguez-Roldán J, Pardo B, Cayuela A, Muñoz-Sánchez M, Murillo-Cabezas F. Accuracy of protein S-100B as a marker of brain damage in nonsevere head trauma. 04449. 21st ESICM Annual Congress 2008 Sep 21-24 Lisbon, Portugal. p. S117.
  20. Benneker L, Leitner C, Martinolli L, Robert K, Zimmermann H, Exadaktylos A. Isolated vertebral fractures give elevated serum protein S-100B levels. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2008,16:13-5.
  21. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien *et al.* Protein S-100b serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology.* 2003;60:947-51.
  22. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M *et al.* Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21:159-69.
  23. Horton J. Diagnostic Information as a Commodity. *Clin Chem.* 1995;41(5): 781-4.
  24. Resolució SLT/434/2008, de 12 de febrer, sobre la revisió de preus públics corresponents als serveis sanitaris que presta l'Institut Català de la Salut. DOGC 5076-22.2.2008 14387-14391.
  25. Resolució SLT/2273/2007, de 28 de juny, sobre la revisió de preus públics corresponents als serveis sanitaris que presta l'Institut Català de la Salut. DOGC 4932-24.7.2007 25254-25258.
  26. Woertgen C, Rothoerl R, Metz C, Brawanski A. Comparison of Clinical, Radiologic, and Serum Marker as Prognostic Factors after Severe Head Injury. *J Trauma.* 1999;47(6): 1126-30.
  27. Li N, Shen JK, Zhao WG, Cai Y, Li YF, Zhan SK. S-100B and neuron specific enolase in outcome prediction of severe head injury. *Chin J Traumatol.* 2004;7(3):156-8.
  28. Gutiérrez C, Ramos J. Evaluación de la validez de pruebas diagnósticas. *CIMEL.* 2005;10(1):65-73.

29. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Rommer B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery*. 1999; 45(3):468-75; discussion 475-6.
30. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML *et al*. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):95-100.
31. De Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand*. 2001; 103(3):175-9.
32. Savola O, Hillbom M. Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. *Eur J Neurol*. 2003;10(2):175-81.
33. Stranjalis G, Korfiatis S, Papapetrou C, Kouyialis A, Boviatisis E, Psachoulia C *et al*. Elevated serum S-100B protein as a predictor of failure to short-term return to work or activities after mild head injury. *J Neurotrauma*. 2004;21(8):1070-5.
34. Montmany S, Navarro S, Rebasa P, Hermoso J, Hidalgo JM, Cánovas G. Estudio prospectivo de la incidencia de las lesiones inadvertidas en el paciente politraumatizado. *Cir Esp*. 2008;84(1):32-6.
35. Garnet M, Blamire A, Corkill R, Cadoux-Hudson T, Rajagopalan B, Styles P. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain*. 2000;123: 2046-54.
36. Zimmerman R, Bilaniuk L, Hackney D, Golberg H, Grossman R. Head Injury: Early Results of Comparing CT and High-Field MR. *AJR*. 1986; 147:1215-22.
37. Gentry L, Godersky J, Thompson B, Dunn V. Prospective Comparative Study of Intermediate-Field MR and CT in the Evaluation of Closed Head Trauma. *AJR*. 1988;150:670-82.