



Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL

Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales



CrossMark

E.E. Moreno-Campoy^{a,b,*}, F.J. Mérida-De la Torre^c, F. Martos-Crespo^d y M. Plebani^e

^a Unidad de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España

^b Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Laboratorio Clínico, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^e Laboratorio de Medicina, Hospital de Padua, Padua, Italia

Recibido el 19 de mayo de 2015; aceptado el 23 de junio de 2015

Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Marcador tumoral;
Uso;
Utilidad;
Género

Resumen

Introducción y objetivo: El género es uno de los factores que puede condicionar el uso de recursos sanitarios. El empleo de los marcadores tumorales está muy extendido por la importancia de estos en el seguimiento de la enfermedad oncológica. El objetivo es analizar la influencia del género en el uso de marcadores tumorales y comprobar si existen diferencias.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal en el área de influencia del Hospital Universitario de Padua. Se hizo un seguimiento de 2 años. Se analizaron 23.059 peticiones analíticas de marcadores tumorales. Se realizó un análisis descriptivo y de frecuencias de las variables estudiadas. Los estadísticos empleados fueron Chi cuadrado, t de Student y U de Mann-Whitney.

Resultados: La media del número de peticiones solicitadas en mujeres (1,5) fue menor que en hombres (1,6). En los pacientes con enfermedad tumoral, el número de peticiones fue mayor que en aquellos sin afección tumoral. En el análisis por enfermedad y género la diferencia fue significativa. Respecto al número de marcadores tumorales por petición, la diferencia de las medias por género también fue significativa, 2,13 en hombres frente a 2,85 en mujeres. Estos resultados se mantuvieron al eliminar las peticiones con marcadores tumorales ligados a enfermedades relacionadas con el género.

Conclusiones: Existen diferencias en el uso de marcadores tumorales por género; el número de peticiones por paciente masculino era superior al femenino. Al contrario ocurre con el número de marcadores tumorales por petición, que es mayor en mujeres que en los hombres.

© 2015 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eeva.moreno.sspa@juntadeandalucia.es (E.E. Moreno-Campoy).

KEYWORDS

Tumour markers;
Use;
Utility;
Gender

Gender differences in the use of tumour markers**Abstract**

Introduction and objective: Gender is one of the factors that can influence the use of health resources. The use of tumour markers is widespread, due to the importance of these in monitoring cancer development. The aim of this study is to analyse the influence of gender on the use of tumour markers, and to investigate whether there are differences in their use.

Material and methods: A longitudinal, retrospective and descriptive study, with a 2-year follow-up, was conducted in the catchment area of the University Hospital of Padua. An analysis was performed on 23,059 analytical requests for tumour markers. A descriptive and frequency analysis was performed on all variables. The statistical analysis was performed using Chi squared, Student *t* and Mann-Whitney U to test for significance.

Results: The number of requests for women (1.5) was lower than men (1.6). In patients with tumour pathology, the number of requests was higher than in patients without tumour disease. In the analysis by disease and gender, the difference remained significant. As regards the number of tumour markers per request, the difference between genders was also significant: 2.13 in males versus 2.85 in women. Similar results were obtained when requests for tumour markers linked to gender-related diseases were eliminated.

Conclusions: There are differences in the use of tumour markers by gender with the number of requests for male patients being higher than for females. However, the number of tumour markers per request is greater in women than in men.

© 2015 SECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los marcadores tumorales son moléculas producidas fundamentalmente por las células cancerosas. Sin embargo, también pueden producirse, aunque en menor concentración, por otras células del cuerpo como respuesta a enfermedades no malignas. Estas moléculas, cuya concentración sérica también depende de la variabilidad biológica del paciente, son detectables en diferentes fluidos biológicos y pueden dar información de interés clínico sobre la enfermedad neoplásica^{1,2}.

Han sido muchos los marcadores tumorales que en los últimos tiempos se han ido incorporando al panel de solicitudes desde que, en la década de 1960, se describió el antígeno carcinoembrionario y, posteriormente, en 1975, los antígenos carbohidratados CA125, CA15.3 y CA19.9².

En los últimos años, el uso de los marcadores tumorales se ha extendido enormemente, posiblemente por su facilidad de medida y bajo coste, a pesar de sus limitaciones. No existe evidencia clara de su utilidad en el diagnóstico de enfermedades por su falta de especificidad y sensibilidad, pudiendo dar lugar a falsos positivos y falsos negativos³⁻⁶. Sin embargo, sí parecen haber demostrado su utilidad en el seguimiento de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados, en el establecimiento de la extensión tumoral antes del tratamiento, en el seguimiento de la respuesta a dicho tratamiento y en la estimación del pronóstico de la enfermedad^{2,7-11}. No obstante, cabe decir que los marcadores tumorales, considerados de forma aislada, no constituyen una herramienta para el diagnóstico primario de un tumor^{7,10-12}.

El uso de estos marcadores debe basarse en una clara y suficiente evidencia científica para establecer que los

beneficios para los pacientes sean mayores a los potenciales daños y para justificar su gasto^{10,11,13,14}.

El interés y el uso extendido de los marcadores tumorales en el manejo clínico de los pacientes con cáncer hace que, en ocasiones, se estén utilizando para indicaciones para las que no están reconocidos^{1,6,9}. Un uso fuera de las indicaciones puede originar un número excesivo de biopsias para confirmar el resultado del marcador tumoral, en su mayoría negativas, lo que, además de la sobrecarga asistencial y el coste que supone, puede generar una ansiedad injustificada en el paciente^{15,16}. Esto ha llevado a estimular el desarrollo de directrices por grupos nacionales e internacionales que se han adaptado al ámbito local para incluir recomendaciones sobre la utilidad de los marcadores según las circunstancias del paciente^{9-11,17,18}. En consecuencia, es necesario ajustarse a las indicaciones para las cuales los marcadores tumorales son útiles^{19,20}.

Por ello, muchas organizaciones y sociedades dan directrices sobre el uso de los marcadores tumorales. Algunas de ellas se han centrado en dar recomendaciones de la utilidad y aplicaciones de los marcadores tumorales en cánceres específicos, como la Sociedad Americana de Oncología Clínica, mientras que otros lo han hecho en una amplia gama de tipos de cáncer, como la Academia Nacional de Bioquímica Clínica y el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales^{9,18,21,22}. Así, un uso adecuado, tal y como establecen estos organismos, contribuye a una mejor indicación de estas pruebas de laboratorio y de las biopsias que se deben realizar.

Si bien el uso adecuado de los recursos sanitarios es una preocupación en sí misma, el uso adecuado de las pruebas diagnósticas adopta un papel mayor sobre todo cuando

pueden generar acciones posteriores²³. Esta preocupación es aún más importante cuando se introduce la perspectiva de género, que desde hace unos años se ha incorporado a los estudios sobre adecuación de pruebas diagnósticas y utilización de recursos sanitarios. Con independencia de las enfermedades, son numerosos los estudios que señalan una diferencia en la dedicación de recursos sanitarios a la mujer frente al hombre a igualdad de determinadas afecciones. Este hecho se ha documentado tanto en la atención primaria como en la hospitalaria, y tanto en enfermedades físicas como en psiquiátricas²⁴⁻²⁶. Los factores que se han argumentado son numerosos, entre los que aparecen la diferencia de contacto de uno u otro género con los dispositivos sanitarios, la reticencia a expresar la enfermedad o un retraso en el diagnóstico de la misma^{25,26}.

El uso de los marcadores tumorales, exceptuando la utilización de aquellos que son específicos de tumores relacionados con el género, no debe ser ajeno a esta diferencia, pero dado el incremento de neoplasias en el género femenino queda por dilucidar si el uso de estas pruebas también se ve afectado por esta circunstancia.

Así, para poder poner en marcha estrategias de adecuación en el uso de los marcadores tumorales²⁷, antes es necesario hacer un análisis de la situación de partida de forma general y determinar si puede haber alguna diferencia en el uso de marcadores y solicitudes de peticiones dependiendo del género. Por ello, dentro del estudio de la enfermedad tumoral, donde el acceso a estas pruebas es fácil y donde la afección tumoral pasa a ser una de las preocupaciones de la población, se decidió analizar el uso de los marcadores tumorales en el área de influencia del Hospital de Padua de manera global y establecer si existen diferencias en el uso de los marcadores tumorales desde la perspectiva de género.

Material y métodos

Estudio descriptivo longitudinal retrospectivo, realizado en el área de influencia del Hospital Universitario de Padua. El hospital, en el noreste de Italia, atiende unas 1.600 camas y abarca prácticamente a toda la población de la provincia de Padua, ya que es también hospital de referencia de los hospitales del Véneto y otros laboratorios. Ofrece atención especializada en las áreas quirúrgicas y médicas, incluyendo trasplantes, Cardiología, Hepatología, Gastroenterología, Inmunología, Hematología, Pediatría, Ginecología, Oncología, Traumatología y Ortopedia. El Departamento de Medicina de Laboratorio del hospital incluye química clínica, hematología, coagulación, serología autoinmune e inmunología, las pruebas de urgencia y especialidades como la Biología Molecular, la Proteómica Clínica y la evaluación del recién nacido; además de atender las peticiones para los pacientes ingresados, da respuesta a las peticiones analíticas de cerca de 16.000 personas al mes a nivel de atención primaria.

El estudio se realizó para un seguimiento de 24 meses, desde julio de 2011 a junio de 2013.

La población objeto de estudio estaba formada por todas las peticiones analíticas que incluían la solicitud de alguno de los marcadores tumorales más comunes y frecuentes: alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, antígeno

mucínico CA15.3, antígeno carbohidrato CA19.9, antígeno carbohidrato CA125, antígeno carbohidrato CA50, *human epididymis protein 4* (HE4, «proteína epididimal humana 4») y *prostate-specific antigen* (PSA, «antígeno prostático específico»). A excepción de los 2 últimos, que son marcadores ligados al género (HE4 en mujeres y PSA en hombres), el resto de los marcadores tienen diferentes indicaciones, a pesar de que se utilicen más para unas enfermedades que para otras.

La fuente de datos utilizada fue la procedente del sistema de información del laboratorio, completándose con información derivada de la historia clínica de los pacientes, identificando en la misma la existencia o no de enfermedad tumoral para la constatación de la adecuación o no de las pruebas a las recomendaciones. La ausencia de información en la historia clínica se consideró como ausencia de afección tumoral.

Para el análisis sobre la adecuación de las pruebas se consideraron las recomendaciones de uso de los diferentes organismos referentes: para el seguimiento de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados, el establecimiento de la extensión tumoral antes del tratamiento, el seguimiento de la respuesta a dicho tratamiento y para la estimación del pronóstico de la enfermedad, a excepción del PSA, que se usa para el cribado. Por lo tanto, en el caso de que existiese enfermedad neoplásica previa, la petición se calificaba como «adecuada», y si no se constataba la existencia de afección neoplásica previa, la petición se calificaba como «no adecuada».

Con base en los resultados de los diferentes test de los marcadores tumorales y teniendo en cuenta la información facilitada por el fabricante y los valores límite fijados en el laboratorio y publicados en la página web del mismo, se realizó un trabajo de clasificación en resultados analíticos positivos y negativos, considerándose cualquier criterio que pudiera modificar dicha clasificación, tanto por parte de la prueba como del paciente en sí.

Se calculó el número de marcadores tumorales solicitados en cada petición analítica, determinando, igualmente, cuántos de ellos eran positivos y negativos.

Para el análisis desde la perspectiva de género se procedió al mismo análisis descrito anteriormente, diferenciándose para los 2 grupos según el género y suprimiendo todas las peticiones cuya solicitud solo incluía marcadores ligados al género (PSA y HE4).

Previamente al análisis realizado se tomaron las medidas necesarias para garantizar la anonimización de las bases de datos por un operador independiente, dejándose disponibles solo los campos con datos analíticos, demográficos y diagnósticos, haciendo imposible la identificación de pacientes.

El análisis de los datos se ha realizado utilizando el paquete informático OpenOffice y el paquete estadístico R. Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las diferentes variables cuantitativas y un análisis de frecuencias en las variables cualitativas de la población de estudio, así como un estudio de frecuencias por marcador tumoral, por nivel de adecuación y por género. Para establecer la existencia de diferencias en el uso de los marcadores tumorales y en la adecuación de los mismos desde la perspectiva de género se emplearon los test de Chi cuadrado, t de Student y U de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad de la distribución de los datos.

Número de peticiones	Población global		Población género masculino		Población género femenino	
	Totales n (%)	Excluidas PSA + HE4 n (%)	Totales n (%)	Excluidas PSA + HE4 n (%)	Totales n (%)	Excluidas PSA + HE4 n (%)
1	10.201 (69,2)	8.519 (73,2)	6.054 (68,2)	4.099 (74,2)	4.147 (70,8)	4.354 (72,4)
2	2.867 (19,4)	1.954 (16,8)	1.697 (19,1)	932 (16,8)	1.170 (19,9)	1.003 (16,6)
3	904 (6,1)	598 (5,1)	604 (6,8)	272 (4,9)	300 (5,1)	323 (5,3)
4	331 (2,2)	222 (1,9)	233 (2,6)	87 (1,5)	98 (1,6)	130 (2,1)
>4	425 (2,8)	331 (2,8)	286 (3,2)	130 (2,3)	139 (2,3)	199 (3,3)
Media	1,57	1,51	1,62	1,47	1,50	1,55
Mediana	1	1	1	1	1	1

Tabla 2 Número de peticiones en función de la presencia de enfermedad tumoral y diferenciadas por género

Género	Presencia de enfermedad tumoral	Peticiones totales			Excluidas peticiones con PSA + HE4		
		Peticiones	Porcentaje	Media	Peticiones	Porcentaje	Media
Masculino	Sí	3.049	34,4	1,87	2.635	43,0	1,75
	No	5.807	65,5	1,46	3.492	56,9	1,40
Femenino	Sí	1.998	34,1	1,70	1.920	34,9	1,65
	No	3.852	65,8	1,40	3.573	65,0	1,36

Tabla 3 Distribución global de las pruebas por petición y diferenciadas por género

Pruebas por petición	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	%	n	%	n	%
1	11.549	50,0	8.699	60,9	2.850	32,4
2	2.913	12,6	1.134	7,9	1.779	20,2
3	2.468	10,7	1.458	10,2	1.009	11,4
4	1.954	8,4	1.028	7,2	926	10,5
5	2.411	10,4	926	6,4	1.485	16,8
6	1.613	7,0	871	6,1	742	8,4
7	151	0,6	146	1,0	5	0,0

Al realizar la diferenciación por género se ponía de manifiesto que este 50,0% de peticiones con un solo marcador se distribuía en un 60,9% para el género masculino frente a un 32,4% para el grupo de mujeres (tabla 3), siendo la media de marcadores tumorales por petición en el grupo de hombres de 2,13 frente a 2,85 en el grupo de género femenino (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$).

Cuando se eliminan las peticiones analíticas que solo incluyen los marcadores tumorales relacionados con el género (PSA y HE4), el porcentaje de peticiones con un solo test por petición disminuía al 38,3% (tabla 4), incrementándose así las medias del número de marcadores tumorales por petición, siendo en el caso de las mujeres de 2,93 frente a 2,69 marcadores por petición en el grupo de hombres (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$). Las diferencias que se encontraron entre la media de marcadores tumorales solicitados tanto en el grupo de hombres como en el de

mujeres resultó significativa. E, igualmente, dicha diferencia significativa se mantuvo al excluir las peticiones con los marcadores PSA y HE4.

Respecto a la solicitud por tipo de marcador, destacó la alfa-fetoproteína con 13.261 solicitudes, seguida por el antígeno carcinoembrionario (10.902) y el CA19.9 (10.235), distribución que se mantenía en las mujeres, no así en el género masculino, al estar presente el PSA (tabla 5).

Discusión

La enfermedad tumoral es uno de los procesos patológicos que mayor alarma provoca en la población y, por tanto, donde las campañas de prevención y control de la enfermedad tienen una importante cabida. No obstante, este grupo de dolencias parece que no están sujetas a la

Tabla 4 Distribución global y diferenciada por género de las pruebas por petición, excluyendo las peticiones con marcadores para enfermedades ligadas al género

Pruebas por petición	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	%	n	%	n	%
1	6.742	38,3	3.926	41,4	2.816	34,7
2	2.247	12,7	1.133	11,9	1.114	13,7
3	2.465	14,0	1.459	15,3	1.006	12,4
4	1.951	11,1	1.025	10,8	926	11,4
5	2.410	13,7	925	9,7	1.485	18,3
6	1.609	9,1	867	9,1	742	9,1
7	151	0,8	146	1,5	5	0,0

Tabla 5 Distribución de peticiones y porcentaje de resultados positivos de los diferentes marcadores en global y diferenciados por género

	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	% positivo	n	% positivo	n	% positivo
AFP	13.261	14,7	7.597	16,9	5.664	11,8
PSA	6.867	20,9	6.866	20,9	NP	NP
CA125	6.371	36,8	1.975	39,8	4.396	35,5
CA15.3	5.292	19,2	2.018	16,9	3.274	20,6
CA19.9	10.235	22,0	5.414	23,6	4.821	20,2
CA50	1.583	20,8	809	21,7	774	19,9
CEA	10.902	23,0	5.655	21,8	5.247	24,4
HE4	874	15,3	NP	NP	874	15,3

NP: no procede.

influencia del género en cuanto a la necesidad de recursos se refiere, aunque haya enfermedades oncológicas específicas ligadas al mismo. Sin embargo, podrían aparecer también diferentes determinantes que podrían influir en el uso de los recursos que se dedican a su diagnóstico y seguimiento, al igual que se han descrito en otras dolencias²⁴⁻²⁶. El objetivo del presente trabajo, además de la realización de un análisis global de los marcadores tumorales, era poner de manifiesto si había diferencias de género en el uso de estas pruebas diagnósticas inmunoquímicas para el estudio y diagnóstico de la enfermedad tumoral, y así ha sido.

A nivel global, en la primera aproximación realizada se comprobó que la distribución de enfermedad tumoral entre los pacientes estudiados globalmente desde la perspectiva de género mostró que no había diferencias entre hombres y mujeres respecto a la presencia de afección tumoral en las muestras estudiadas. Sin embargo, al eliminar de la ecuación un posible factor confusor, es decir, al excluir del análisis las peticiones correspondientes a los pacientes que solo fueron estudiados para marcadores específicos de enfermedad tumoral ligada al sexo, los comportamientos de ambas poblaciones se muestran distintos y se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas, entre géneros, como ocurre con la prevalencia de otras dolencias^{28,29}. Este hallazgo posterior se podría explicar por el solapamiento que aparece de grupos de enfermedad en la población global, mientras que cuando se suprimen los casos donde aparecen los marcadores tumorales de afección ligada al género se constata que el porcentaje de hombres afectados de enfermedad tumoral estudiados es mayor que el de mujeres²⁸. Sin embargo, esto no explica el mayor uso de recursos por paciente en este grupo, como es el número de peticiones por paciente en el mismo período estudiado, teniendo en cuenta que para que haya una petición analítica debe haber un acto médico previo. Este dato resultaba muy interesante, ya que podría informar sobre el contacto que los pacientes tienen con su médico para el diagnóstico o control de su enfermedad²⁹. Al igual que en otros estudios, con el uso de recursos, se pudo constatar que el número de peticiones por paciente masculino era superior al de los femeninos, tanto si había enfermedad tumoral como si no la había²⁸⁻³⁰. Con el objeto de eliminar el sesgo que producirían las peticiones con marcadores específicos, tras realizar el mismo análisis excluida esta variable se pudo comprobar que este

comportamiento era similar y que la diferencia se mantenía estadísticamente significativa.

Otro dato relevante fue el número de marcadores solicitados por petición, donde se muestra que aunque a las mujeres se les solicitaban menos peticiones analíticas, el número de marcadores por petición es mayor en este grupo frente al de los hombres. Estos resultados se mantienen cuando se suprimieron las peticiones con marcadores ligados al sexo, como PSA y HE4.

Profundizando un poco más, hay que destacar que la incidencia de cáncer es diferente y, como ya ha sido publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica³¹, hay tumores específicos de cada género. Así, la incidencia de casos por 100.000 habitantes de cáncer en hombres es de 309,9 frente a los 187 en el caso de las mujeres; esto es para todos los cánceres, excluyendo los de piel no melanoma. Cuando se entra en detalle en los grandes grupos se observa cómo la incidencia de cáncer colorrectal en hombres es de 39,7 frente a los 22,9 casos por 100.000 habitantes en el caso de las mujeres. Para el cáncer de pulmón se obtiene una incidencia en hombres de 53,3 casos frente a los 7,7 de las mujeres. Esto podría explicar el menor porcentaje de mujeres con enfermedad oncológica, como se ha puesto de manifiesto en este estudio. No obstante, cuando se han analizado los recursos en forma de peticiones analíticas de marcadores tumorales sexológicos, aunque el número de pruebas marcadas por petición es superior en el grupo femenino, se le prescriben menos peticiones analíticas, lo que podría asociarse a un menor número de consultas médicas, punto que difiere de los resultados de otros estudios^{29,32,33}. Con independencia de los marcadores estudiados, dichas diferencias se mantienen para el análisis global y cuando se suprimen los marcadores específicos PSA y HE4.

Con este estudio, los autores no encuentran una razón que explique la diferencia en el número de peticiones respecto al género masculino, ya que, como se ha comentado y se demuestra en diferentes estudios, la frecuentación de la mujer al médico es mayor^{29,32,33}. Al igual que otros estudios de diferencia de género, por ejemplo en el campo coronario^{25,34}, el objeto de este estudio es analizar si existen diferencias significativas en la aplicación de recursos, en este caso pruebas diagnósticas, como así se ha puesto de manifiesto. En estos estudios se ha constatado que a igualdad de diagnóstico, las mujeres reciben menos recursos

terapéuticos y de diagnóstico que los hombres. No obstante, quedan por dilucidar las causas de estas diferencias, lo que requiere un enfoque mucho más profundo y desde otra óptica. Igualmente queda pendiente la identificación de las causas por las que el número de pruebas prescritas por petición en el grupo de mujeres es mayor cuando se compara al de los pacientes masculinos, aunque sí se ha constatado un tratamiento diferencial con base en el género.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Marcadores tumorales. [actualizado 7 Dic 2011; consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/marcadores-de-tumores>
2. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores biológicos de cáncer. *JANO*. 2003;1500:86–92.
3. Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ specific tumor markers: What's new? *Indian J Clin Biochem*. 2012;27:110–20.
4. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2009;30:1–8.
5. Kantrowitz M. False positives and false negatives in tumor marker blood tests; 2005–2009. *Cancerpoint.com* [Internet] [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.kantrowitz.com/cancerpoints/tumormarkerfalsepositives.html>
6. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring and treatment of primary and metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2006;11:541–52.
7. Martín A, Alonso L, Ordiz I, Vázquez J, Vizoso F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Aten Primaria*. 2003;32:227–39.
8. McShane LM, Hayes DF. Publication of tumor marker research results: The necessity for complete and transparent reporting. *J Clin Oncol*. 2012;30:4223–32.
9. EGTM. General information on tumor markers [Internet]. European Group on Tumor Markers; 2014 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: http://www.egtm.eu/professionals/general_info_tumor_markers/
10. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem*. 2002;48:1151–9.
11. Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers. ACBI Association of Clinical Biochemists in Ireland. 4th ed. October 2010 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.acbi.ie/Article.asp?pld=231>
12. Chan DW, Schwartz MK. Tumor markers: Introduction and general principles. En: Diamandis EP, editor. *Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications*. Washington, D. C.: AACCC Press; 2003. p. 9–17.
13. García P, Manrique M. Estrategias de reforma de los sistemas sanitarios en la UEM. *Boletín Económico del Banco de España*. 2012;67–80.
14. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: How to order and interpret them. *BMJ*. 2009;339:b3527.
15. Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, Avery KN, Salter CE, Goodwin ML, et al. Psychological impact of prostate biopsy: Physical symptoms, anxiety, and depression. *J Clin Oncol*. 2013;31:4235–41.
16. Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med*. 2006;21:715–21.
17. Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: Closing the guideline-practice gap. *Clin Biochem*. 2001;34:353–9.
18. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Practice guidelines [Internet] [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.institutequality.org/practice-guidelines>
19. Bast RC Jr, Radvin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19:1865–78.
20. García LM, Merinero MD, Herrera M, Argüelles M, Ojeda F, López A. Cáncer de mama: utilidad pronóstica de los nuevos marcadores tumorales. *Rev Senol Patol Mamar*. 2003;16:58–65.
21. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. En: Diamandis EP, editor. *Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications*. Washington, D. C.: AACCC Press; 2003. p. 33–63.
22. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: Quality requirements. *Clin Chem*. 2008;54:e1–10.
23. Mérida FJ. Safe use of tumor markers. Clinical practice 399. PaSQ. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care [Internet]; 2012 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.pasq.eu/Wiki/GPDisplayPracticeDetails.aspx?prid=399>
24. Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado de Saracho I, Alonso E, Audicana C, et al. Diferencias de género en el tratamiento de revascularización precoz del infarto agudo de miocardio. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:81–5.
25. Mariani J, Antonietti L, Tajer CD, de Abreu M, Charask A, Silberstein M, et al. Diferencias de género en el tratamiento de síndromes coronarios agudos: resultados del registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81:307–15.
26. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. *J Affect Disord*. 2015;174:303–9.
27. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): Explanation and elaboration. *BMC Med*. 2012;10:51.
28. Ruiz Cantero MT. Sesgos de género en la atención sanitaria. Escuela Andaluza de Salud Pública, Consejería de Salud; 2009 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.easp.es/project/sesgos-de-genero-en-la-atencion-sanitaria-serie-nueva-salud-publica/>
29. Sánchez JJ, García LL, Mayoral JM. Encuesta de salud 2011–2012. Encuesta de adultos. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2013 [actualizado 14 Jul 2014; consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/csulad/galerias/documentos/c_3.c.1_vida_sana/EAS.2011.2012.Adultos.pdf
30. García MM, Delgado AM, Mateo I, Maroto G, Bolívar J. El género como determinante de desigualdades en salud y en la utilización de servicios sanitarios en Andalucía. Primer Informe sobre Desigualdades y Salud en Andalucía (INDESAN). Asociación para la defensa de la sanidad pública de Andalucía; 2008 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.nodo50.org/fadsp/pdf/INDESAN.1.pdf>
31. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. El cáncer en España 2013. [actualizado 2013; consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>

32. Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera AM, Ilia Herráiz Montalvo C, Zambrana García JL. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? *An Med Interna*. 2005;22:515–9.
33. Urbanos R. Determinantes de salud y utilización de servicios sanitarios: un análisis de desigualdad desde la perspectiva de género. *Presupuesto y Gasto Público* 64/2011. Instituto de Estudios Fiscales; 2011. p. 117-30 [consultado 28 Abr 2015].
34. Disponible en: <http://www.ief.es/documentos/recursos/publicaciones/revistas/presu.gasto.publico/64.Urbanos.pdf>
- Calvo-Embuena R, González-Monte C, Latour-Pérez J, Benítez-Parejo J, Lacueva-Moya V, Broch-Porcar MJ, et al. Desigualdad de esfuerzo terapéutico en mujeres con infarto agudo de miocardio: 10 años después. *Med Intensiva*. 2008;32:329–36.