

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas.

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**ESTUDIO DEL COSTO- EFECTIVIDAD DE DOS ESQUEMAS TERAPEUTICO
FOLFOX-6 Y DCF EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIA MALIGNA
GÁSTRICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS
ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO-AREQUIPA**

Tesis presentada por la Bachiller
Luza Manrique, Valeri Leydé

para optar el Título Profesional de
Química – Farmacéutica

Asesora:

Dra. Vera López, Karin

**AREQUIPA- PERÙ
2019**

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas
y Biotecnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Expediente N°. 2016000006186
N° Trámite en Fac. 1684-2016
Fecha 08-11-2016

FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL

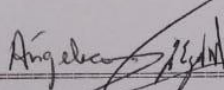
DE: LUZA MANRIQUE, Valeri Leydé

TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:

"ESTUDIO DEL COSTO-EFECTIVIDAD DE DOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS FOLFOX-6 Y DCF EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIA MALIGNA GASTRICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO"

DICTAMINADORES: 1) Mgter. Angelica Corzo Salas 2) Mgter. María Elena Guillén Núñez

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por la recurrente, se ha procedido a la revisión del trabajo de investigación y hechas las observaciones y sugerencias correspondientes, consideramos que se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad Atentamente

Firmas:  (Devolver antes de 8 días hábiles) Fecha 7/04/2017

ASESOR: Q. F. Karin Vera López

DICTAMEN DE ASESOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación como Asesora en el presente Trabajo de Investigación, cumpro con informar que este se ha desarrollado de acuerdo a los objetivos trazados y se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad. Atentamente

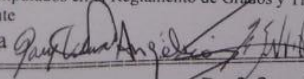
Firma  Fecha 05/11/2018

DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

1) Dra. Gaby Velasco Lozano 3) Mgter. Mgter. María Elena Guillen Núñez
2) Mgter. Angélica Corzo Salas

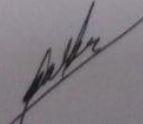
DICTAMEN DE BORRADOR:

Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por la recurrente, y luego de haber verificado el cumplimiento de los objetivos, la redacción del informe, de los resultados, discusión y conclusiones correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad. Atentamente

Firma  (Devolver antes de 15 días hábiles) Fecha 27/12/2018

JURADOS: Presidente DRA. GABY VELASCO LOZANO
Vocal MAG. ANGELICA CORZO SALAS
Secretario MAG. MARIA ELENA GUILLEN NUÑEZ

SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:

 Fecha: 10/1/19 Hora: 19.00 Local: C- 402 (SUM)

DEDICATORIA

Principalmente a Dios

Por ser el inspirador, darme fuerzas durante todo el proceso para obtener lo más anhelado.

A mis amados padres Miguel y Anita

Por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy, también por estar siempre presentes en cada etapa de mi vida universitaria.

A mi querida hermanita Analucia

Por estar siempre presente, acompañándome y brindándome el apoyo moral durante esa etapa.

Al mejor abuelito Ulises Manrique Salas

Por estar siempre presente y brindarme sus conocimientos, por el apoyo durante mi formación profesional y en la realización de este trabajo.

A mis tías Liliana y Jackeline Manrique Bedoya

Por el apoyo constante y la preocupación para lograr esta meta.

A mi enamorado Fabricio Cuadros Vega.

Por el cariño y paciencia en momentos de frustración, y apoyo incondicional durante mi época universitaria y el desarrollo de este trabajo.

A todos mis familiares y amigos

Que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que me brindaron sus conocimientos y apoyo.

AGRADECIMIENTO

Son muchas personas a las cuales les debo parte de este triunfo.

Definitivamente a Dios

Por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

Mis padres

Miguel y Anita

Por ser mi pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron.

A mi asesora

Dra. Karin Vera López,

Quien con su experiencia, conocimiento y motivación me oriento en la investigación.

Dra. Rita Chávez

Por su ayuda en la recolección de datos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo

Dr. Luis Puma

Por el apoyo en el procesos de la investigación.

A la Universidad Católica de Santa María

Por la formación profesional recibida. A los docentes de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, por los conocimientos, impartidos.

RECONOCIMIENTO

A mis jurados:

Dra. Gaby Velazco, Dra. Angélica Corso y Dra. María Elena Guillen

Por el interés, motivación, apoyo y crítica necesarios para la realización de este trabajo. Un especial agradecimiento por este privilegio.

A todos los docentes:

De la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.

Por todos los conocimientos brindados durante mi etapa universitaria.



ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
INTRODUCCIÓN	1
HIPOTESIS	3
OBJETIVOS	4
CAPÍTULO I: MARCO TEORICO	5
1. Fármaco - economía	6
1.1. Concepto	
1.2. Tipos de evaluaciones	8
1.2.1. Evaluaciones económicas parciales	9
1.2.2. Evaluaciones económicas completas	
1.2.2.1. Análisis minimización de costos	10
1.2.2.2. Análisis costo – efectividad	
1.2.2.3. Análisis costos – utilidad	11
1.2.2.4. Análisis costo – beneficio	
1.3. Etapas de la evaluación fármaco – económica	
1.3.1. Formulación de la pregunta y horizonte temporal	12
1.3.2. Elección de alternativas de tratamiento a comparar, árbol de decisión	
1.3.2.1. Árbol de decisión	13
1.3.2.2. Modelo Markov	
1.3.3. Efectos sobre los recursos - costos	14
1.3.3.1. Costos directos médicos	
1.3.3.2. Costos directos no médicos	15
1.3.3.3. Costos indirectos	
1.3.3.4. Costos intangibles	
1.3.3.5. Costos futuros	
1.3.4. Efectos sobre la salud - efectividad	
1.3.5. Análisis de los resultados	16
1.3.5.1. Análisis costo - efectividad medio	
1.3.5.2. Análisis costo - efectividad incremental	
1.3.5.3. Análisis de sensibilidad	17
2. Aspectos generales de cáncer gástrico	18
2.1. Epidemiología	
2.2. Etiología	19
2.3. Fisiopatología	21
2.4. Carcinogénesis	
2.5. Signos y síntomas	25
2.6. Diagnostico	
2.7. Tratamiento	29
2.8. Prevención	31
3. Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)	32
4. Cisplatino	33
4.1. Mecanismo de acción	
4.2. Resistencia	
4.3. Propiedades farmacocinéticas	

4.3.1. Absorción	
4.3.2. Distribución	34
4.3.3. Eliminación	
4.4. Reacciones adversas	
4.5. Interacciones	35
5. Docetaxel	37
5.1. Mecanismo de acción	
5.2. Resistencia	
5.3. Propiedades farmacocinéticas	
5.3.1. Absorción	
5.3.2. Distribución	
5.3.3. Eliminación	38
5.4. Reacciones adversas	
5.5. Interacciones	39
6. Fluorouracilo	
6.1. Mecanismo de acción	
6.2. Resistencia	
6.3. Propiedades farmacocinéticas	40
6.3.1. Absorción	
6.3.2. Distribución	
6.3.3. Eliminación	
6.4. Reacciones adversas	
6.5. Interacciones	41
7. Folinato de calcio	42
7.1. Mecanismo de acción	
7.2. Propiedades farmacocinéticas	
7.2.1. Absorción	
7.2.2. Distribución	
7.2.3. Eliminación	
7.3. Reacciones adversas	
7.4. Interacciones	43
8. Oxaliplatino	
8.1. Mecanismo de acción	
8.2. Resistencia	
8.3. Propiedades farmacocinéticas	44
8.3.1. Absorción	
8.3.2. Distribución	
8.3.3. Eliminación	
8.4. Reacciones adversas	
8.5. Interacciones	
9. Esquema quimioterapéutico FOLFOX-6	45
10. Esquema quimioterapéutico DCF	46
CAPÍTULO II: MATERIALES Y METODOS	48
1. Materiales	49
1.1. Ámbito de estudio	
1.2. Universo muestral	
1.2.1. Criterios de inclusión	
1.2.2. Criterios de exclusión	
1.2.3. Muestra	50
1.2.4. Variables	

1.2.4.1. Variables independientes	
1.2.4.2. Variables dependientes	
1.2.5. Instrumentos de recolección de datos	
1.2.6. Instrumento de análisis	
2. Métodos	51
2.1. Formulación de la pregunta	
2.2. Definir perspectiva	
2.3. Definir el horizonte temporal	
2.4. Identificar alternativas	
2.5. Definir suposiciones	52
2.6. Diseño y estructura del árbol de decisión	
2.7. Definir probabilidades	53
2.8. Determinar costos	
2.9. Realizar análisis	
2.10. Análisis de resultados	54
3. Desarrollo	
3.1. Formulación de la pregunta	
3.2. Perspectiva del estudio	
3.3. Horizonte temporal	
3.4. Identificación de las alternativas	
3.4.1. FOLFOX-6	
3.4.2. DCF	
3.5. Definición de suposiciones	
3.6. Diseños y elaboración del árbol de decisión	56
3.7. Definir probabilidades	58
3.7.1. Efectividad	
3.7.2. Reacciones adversas	
3.8. Determinar los costos estimados	
CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
1. Determinación de la población	61
2. Determinación de costos	62
3. Determinación de efectividad	66
4. Árbol de decisión	
5. Determinación de probabilidades	68
6. Análisis costo – efectividad	70
7. Análisis de sensibilidad de una vía	
CONCLUSIONES	75
BIBLIOGRAFÍA	76
ANEXOS	82

RESUMEN

La neoplasia maligna gástrica avanzada o mayormente conocido como cáncer gástrico avanzado, es uno de los tipos de cáncer más frecuente, con esquemas terapéuticos de primera línea no establecidos científicamente y los cuales son muy costosos. Con la fármaco-economía buscamos comparar los costos y la efectividad de los esquemas usados en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

El objetivo principal del presente trabajo fue poder realizar el análisis costo-efectividad, para determinar el esquema quimioterapéutico que sea más eficaz y menos costoso, en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo-EsSalud de la ciudad de Arequipa.

En el presente estudio fármaco-económico se realizó el análisis de dos esquemas quimioterapéuticos comúnmente usados en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado en el servicio de oncología : DCF (Docetaxel 40 mg/m² en infusión de 1 hora, Cisplatino 40 mg/m² en infusión de 1 hora, Fluorouracilo 2000 mg/m² en infusión lenta de 44 horas cada 21 días por 6 ciclos) y FOLFOX-6 (Folinato de Calcio 200 mg/m² en infusión de 2 horas, Oxaliplatino 85 mg/m² en infusión de 2 horas, Fluorouracilo 400 mg/m² en bolo, Fluorouracilo 2400 mg/m² en infusión lenta de 44 horas, cada 14 días por 12 ciclos).

En el estudio fármaco-económico se analizó 54 pacientes con sus respectivas historias clínicas, de los cuales 48% recibían como tratamiento el esquema DCF y 52% eran tratados con el esquema FOLFOX-6.

Se realizó en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo- EsSalud. El trabajo es tipo retrospectivo, se analizaron las historias clínicas de pacientes que cumplían los criterios de inclusión, en el periodo de Enero a Diciembre 2016.

Después de haber analizado todas las historias se determinó la probabilidad de efectividad, fracaso y de reacciones adversas.

En el caso de la efectividad fue determinada por el porcentaje de pacientes después de terminar con todos los ciclos de tratamiento, dieron como Respuesta Completa según los criterios RECIST. Obteniendo un 19% en el esquema DCF y 11% en el esquema FOLFOX-6.

La probabilidad de rechazo se determinó a través de la Progresión de la Enfermedad según el análisis tomográfico de acuerdo a los criterios RECIST.

Al aplicar el Roll-Back obtuvimos que el esquema terapéutico de menor costo fue DCF con S/. 32198.10, por consiguiente el esquema FOLFOX-6 fue de S/. 76256.21.

Mediante el análisis de costo-efectividad incremental determinamos, que el tratamiento con el esquema DCF fue el mejor costo efectivo comparado con el esquema FOLFOX-6, siendo este esquema dominado por el DCF.

Con lo antes mencionado podemos concluir que, el esquema quimioterapéutico DCF es el mejor esquema costo efectivo considerando las limitaciones de los recursos de la entidad.

Palabras claves: fármaco-economía, cáncer gástrico, costo-efectividad.

ABSTRACT

The malignant gastric neoplasia advanced or mostly known as advanced gastric cancer, is one of the types of cancer more frequent, with therapeutic schemes of first line not established scientifically and which are very expensive. With the pharmaco-economy we seek to compare the costs and the effectiveness of the schemes used in the treatment of advanced gastric cancer.

The main objective of this work was to carry out the cost-effectiveness analysis, in order to determine the most effective and less expensive chemotherapeutic scheme, at the national Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo - EsSalud of Arequipa.

In the present study pharmaco-economic realized the analysis of two schemes chemotherapeutic commonly used in the treatment of gastric cancer advanced in the service of oncology: DCF (Docetaxel 40 mg/m² in infusion of 1 hour, Cisplatin 40 mg/m² in infusion of 1 hour, Fluorouracil 2000 mg/m² in slowly infused 44 hours every 21 days for 6 cycles) and FOLFOX-6 (Calcium Folate 200 mg/m² in infusion of 2 hours, Oxaliplatin 85 mg/m² in infusion of 2 hours, Fluorouracil 400 mg/m² in bolus and fluorouracil 2400 mg/m² in slowly infused 44 hours, every 14 days for 12 cycles).

In the pharmaco-economic study analyzed 54 patient with their respective clinical histories, of which 48% received as treatment the scheme DCF and 52% were treated with the scheme FOLFOX-6.

It was carried out in patients of the national Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo- EsSalud. This work is retrospective type, we analyzed the clinical histories of patients who met the inclusion criteria, in the period from January to December 2016.

After analyzing all the clinical histories, the probability of effectiveness, failure and adverse reaction was determined.

In the case of effectiveness was determined by the percentage of patients after completing all cycles of treatment, give as a complete response according

to the criteria RECIST. Obtaining 19% in the DCF schema and 11% in the FOLFOX-6 scheme.

The probability of rejection was determined through the progression of the disease according to the tomographic analysis according to the criteria RECIST.

When applying the Roll-Back we obtained that the lowest cost therapeutic scheme was DCF with S/. 32198.10, therefore the FOLFOX-6 scheme was S/. 76256.21.

Through the analysis of cost-effectiveness incremental we determined that the treatment with schema DCF was the best cost-effective compared with the schema FOLFOX-6, this being Dominated by the DCF.

With the above we can conclude that the chemotherapeutic scheme DCF is this scheme cost-effective considering the limitations of the resources of the entity.

Keywords: pharmaco-economy, gastric cancer, cost-effectiveness, FOLFOX-6, DCF.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es uno de los padecimientos neoplásicos más comunes en el mundo, llegando a cifras que alcanzan el medio millón de víctimas cada año. En el Perú la frecuencia es similar para ambos sexos con una mayor incidencia en el sexo masculino¹.

En relación con otros países existen, diferencias en cuanto a la incidencia, así por ejemplo en Corea del Sur las muertes por cáncer de estómago del sexo masculino 54.6 x 100. 000 habitantes mientras que en los EE.UU. es de 5.3 x 100.000 habitantes, países como Japón, Costa Rica y Chile son los países con más alta incidencia y mortalidad de cáncer gástrico lo cual revela la influencia de factores ambientales, dietéticos y genéticos que prevalecen en cada país¹.

En los EE.UU. durante los últimos 50 años ha habido una sostenida declinación de la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico, relacionada muy probablemente a la mejora de condiciones económicas que se traducen en una mejor educación nutricional habiendo pasado a ser la causa número siete de mortalidad por cáncer en comparación a décadas pasadas, la que al igual que en el Perú es la causa número uno de mortalidad²⁻³.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) así como en el Registro de cáncer de Lima Metropolitana, el cáncer gástrico es la neoplasia maligna más frecuente para el sexo masculino y la tercera para el sexo femenino siendo una enfermedad predominantemente de la sexta y séptima década de la vida, aunque puede presentarse desde la segunda década⁴. Se ha identificado una declinación en el número de casos de cáncer gástrico en el Perú, pero a su vez un aumento en las consultas en el área de oncología-gástrica del Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Por ser el único centro especializado y de referencia nacional⁵.

En los últimos años las nuevas opciones de tratamiento del cáncer gástrico han logrado avances terapéuticos importantes con la aplicación de

nuevas combinaciones y asociaciones con otros fármacos, lo que ha permitido obtener beneficios clínicos y económicos importantes⁵.

En la actualidad a nivel hospitalario se toma en cuenta, además de los beneficios clínicos, los costos de tratamiento, es por eso que las decisiones de esquemas terapéuticos deben estar fundamentadas en estudios fármaco-económicos en los que se comparan diferentes alternativas tanto en términos de costos como de efecto sobre la salud. El análisis costo - efectividad (ACE) es el más utilizado en el campo de la salud pública, de modo que permite detectar alternativas terapéuticas más eficaces y menos costosas.

Tomando en cuenta lo antes mencionado, en el presente trabajo se ha efectuado un análisis comparativo de dos esquemas terapéuticos (FOLFOX-6 y DCF) utilizados comúnmente en el tratamiento de pacientes con neoplasia maligna gástrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguir Escobedo-Arequipa, determinando los costos de los esquemas quimioterapéuticos y la efectividad de los mismos, determinada por la Respuesta Completa al tratamiento.

Debemos tener presente que los recursos con los que cuenta (EsSalud) son limitados, por lo tanto se deben optimizar y este tipo de estudio nos da luces para ello.

HIPÓTESIS

La aplicación del estudio del costo- efectividad de dos esquemas terapéutico FOLFOX-6 Y DCF podría producir un impacto positivo en el tratamiento de neoplasia maligna gástrica en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo-Arequipa.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar el costo-efectividad de los esquemas terapéuticos FOLFOX-6 y DCF empleados en el tratamiento de neoplasia maligna gástrica en pacientes del hospital nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo-Arequipa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el costo de los esquemas quimioterapéuticos FOLFOX-6 y DCF usados en el tratamiento de neoplasia maligna gástrica.
- Determinar la efectividad de los esquemas quimioterapéuticos FOLFOX-6 y DCF usados en el tratamiento de neoplasia maligna gástrica.
- Determinar el mejor esquema costo-efectivo para el tratamiento de neoplasia maligna gástrica usado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo
- Determinar el costo-efectividad medio y el costo-efectividad incremental en el tratamiento de neoplasia maligna gástrica.
- Realizar el análisis de sensibilidad de los esquemas quimioterapéuticos FOLFOX-6 y DCF en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado.



MARCO TEÓRICO

1. FARMACO-ECONOMIA

1.1. CONCEPTO

La fármaco-economía se define como la utilización de metodologías provenientes de las ciencias sociales y básicas para la valoración de alternativas en terapia farmacológica y en servicios que se relacionan con la atención de la salud ⁶.

Se puede aseverar que las decisiones que se realizan en el área de salud tienen un fundamento económico, dado que los recursos financieros de que posee una colectividad serán siempre mínimos. Cuando se opta por aplicar un medicamento ajeno a lo solicitado para cubrir una necesidad, se está utilizando unos recursos que se dejarán de utilizar para cubrir otras necesidades, lo cual nos llevaría a proponer una cultura de prevención para evitar gastos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades costosas⁶.

Entonces la decisión de cómo manejar los recursos económicos debe estar sustentada a través de un estudio científico y sus diferentes análisis que permitirán explorar los efectos de la elección con otras alternativas.

La fármaco-economía, persigue los siguientes objetivos:

- a) Valorar el impacto económico para la prevención, diagnóstico y tratamiento de eventos clínicos de interés. Siendo la prevención menos costosa que el tratamiento de alguna enfermedad⁷.
- b) Aplicar análisis económicos, para así poder determinar con base científica cuál de las alternativas para diferentes tratamientos es la correcta⁷.

- c) Estudiar el comportamiento económico del sector salud, que hasta el año 2016 tuvo un crecimiento de 4,5%⁷.
- d) Generar respuestas a los cambios en costos para el proveedor y para el usuario de bienes y servicios. Siempre que este no afecte a la efectividad de los pacientes⁷.
- e) Identificar los factores que influyen o determinan el uso de recursos para la atención de eventos clínicos⁷.

La fármaco-economía adopta y aplica los principios y metodologías de la economía sanitaria al campo de los productos y la política farmacéutica. Es decir este tipo de evaluación utiliza diferentes técnicas de la economía de la salud aplicada específicamente en la gestión de los fármacos. Pudiendo obtener el máximo de salud para la población con los recursos existentes, que siempre serán limitados⁷.

La evaluación fármaco-económica tiene como objetivo un análisis teórico -práctico para determinar científicamente la elección de un tratamiento consiguiendo el mayor beneficio con un mínimo de recursos⁸.

Además es conocido por todas las limitaciones de recursos en el sector salud, es necesario que se establezcan prioridades en la asistencia sanitaria, es decir, debemos decidir qué programas son más eficientes, quizá para que se puedan proporcionar en primer lugar. La valoración económica nos facilita establecer prioridades en los servicios de una manera racional dentro de un marco científico⁸.

En conclusión la evaluación fármaco-económica se refiere a la identificación, medición y valoración de los recursos necesarios (cálculo de los costos) y los efectos (beneficios) de los programas, con la finalidad de comprobar cuáles son los programas que llevan una mejora de bienestar a los pacientes.

1.2. TIPOS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Dentro de las evaluaciones económicas encontramos dos tipos de evaluaciones:

- Evaluaciones económicas parciales.
- Evaluaciones económicas completas.

Tabla 1.-Tipos de evaluaciones económicas⁹.

Tipo de Evaluación	Valoración de efectos sobre la salud	Valoración de efectos sobre los recursos	Inconvenientes
Análisis Minimización de Costos	Los tratamientos tendrán el mismo efecto sobre la salud	Unidad Monetaria	No analiza a profundidad los efectos sobre la salud
Análisis Costo-Efectividad	Efectividad	Unidad Monetaria	No considera los costos intangibles.
Análisis Costos-Utilidad	Efectividad ajustada a la calidad de vida	Unidad Monetaria	A medida que transcurra el tiempo los ciudadanos cambian de preferencias.
Análisis Costos Beneficio	Unidad Monetaria	Unidad Monetaria	Tiende a favorecer a los proyectos que tienen un gran impacto sobre el desarrollo económico

Fuente: Cisterna A. *Procesos Sanitarios – Economía de la salud* Tema 3 características económicas de la salud. Análisis económico sanitario, 2005

1.2.1. EVALUACIONES ECONÓMICAS PARCIALES

Es la evaluación económica en la cual solo se analiza una alternativa o varias pero solo se analizara los efectos sobre la salud (efectividad) o los efectos sobre los recursos (costos)¹⁰.

Se considera estudio de efectividad o de eficacia si solo se analiza este tipo de variables. Y se denomina estudio de costos si solo se analiza los costos de las alternativas, pero no se podrá denominar análisis costo-efectividad por que no se analizan simultáneamente las dos variables. Estos dos tipos de evaluaciones son consideradas evaluaciones parciales ya que solo se direccionan a un solo tipo de análisis bien efectividad o eficacia; o bien solo costos¹⁰.

Se considera que las evaluaciones económicas parciales no carecen de valor por más que no evalúen ambas variables, se puede suponer que son evaluaciones intermedias que ayudan a entender los costos o las consecuencias de las elecciones en otros tipos de estudios¹⁰.

1.2.2. EVALUACIONES ECONÓMICAS COMPLETAS

Son denominadas evaluaciones económicas completas por que en estas se va a evaluar dos variables, los efectos sobre la salud (efectividad) y los efectos sobre los recursos (costos). Dentro de esta clasificación distinguimos cuatro tipos en las cuales la única diferencia será la forma de medir los efectos sobre la salud (efectividad, beneficio, utilidad)¹¹.

Las investigaciones de fármaco-economía valoran costos generalmente en unidades monetarias dependiendo de cómo se midan los beneficios, los analistas distinguen cuatro tipos de estudios de evaluación económica ¹¹.

- Análisis de minimización de costos (AMC).
- Análisis de costo-efectividad (ACE).
- Análisis de costo-utilidad (ACU).
- Análisis de costo-beneficio (ACB).

El AMC compara tratamientos basándose únicamente en costos afirmando que los beneficios para la salud son los mismos entre los tratamientos; el ACE es aún más riguroso ya que basa la comparación en una combinación de costos y efectividad, siendo medidos en unidades naturales, otro es el ACU que pondera el efecto de la morbilidad por valores que los individuos atribuyen a los distintos estados de salud relativos a su propia valoración de lo que es un estado de salud perfecto, y combina estas ponderaciones con la cantidad de tiempo pasado en cada estado en un índice de calidad de vida. El ACB valora los beneficios para la salud en cuanto a dinero según la fuerza de preferencia de los individuos, por ejemplo disposición de los pacientes en pagar su servicio de salud¹¹.

1.2.2.1. ANÁLISIS MINIMIZACIÓN DE COSTOS

En este tipo de evaluación se comparan dos alternativas de tratamiento en las que los efectos sobre la salud determinados por eficacia, o efectividad son los mismos. La única diferencia es el costo entre las alternativas. A pesar de que los efectos de la salud no son investigados a profundidad este tipo de evaluación es de tipo completa. El principal estudio sería en comparar diferentes tipos de preparación de un mismo medicamento siempre que no afecte a la salud del paciente¹¹.

1.2.2.2. ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD

En el análisis costos-efectividad se comparan las dos variables efectividad y costos de dos o más opciones. Como en todos los casos

los costos serán valorados en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades naturales de efectividad con la única condición que ambos tratamientos se midan con la misma unidad de efectividad, como años de vida disminución de presión, reacciones adversas, porcentaje de respuesta, etc¹¹.

1.2.2.3. ANÁLISIS COSTO-UTILIDAD

En el Análisis de Costo-Utilidad se comparan diferentes alternativas donde se realiza un análisis similar al de costo-efectividad con la diferencia que la efectividad se ajusta a la calidad de vida el más usado AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida) y los costos sobre la salud será valorado en unidades monetarias al igual que en todas las evaluaciones económicas ¹¹ .

1.2.2.4. ANÁLISIS COSTO-BENEFICIO

Es una evaluación económica completa donde los efectos sobre la salud y los efectos sobre los recursos serán medidos en unidades monetarias. Puede usarse para dos fines: compara costos y los beneficios totales o para comparar los costos y beneficios adicionales al tratamiento¹¹.

Generalmente se usa para comparar un tratamiento convencional con el de un tratamiento modificado.

1.3. ETAPAS DE LA EVALUACIÓN FARMACO-ECONÓMICA

Para poder realizar una evaluación económica fiable y que se pueda adoptar para la toma de decisiones, es necesario realizar en orden todas las etapas¹¹.

1.3.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA, DETERMINACIÓN DE LA PERSPECTIVA ,POBLACIÓN Y HORIZONTE TEMPORAL

Es importante fijar algunos aspectos para realizar un análisis completo y sensible. La formulación de la pregunta para poder determinar dentro de ella las variables. Al final del estudio se tendrá que responder a toda la pregunta¹².

La perspectiva o punto de vista desde la cual se realiza la evaluación económica. Las más frecuentes son hospital, sistema sanitarios y la población, es muy importante que este bien determinada porque estudios con diferentes perspectiva no se pueden comparar¹².

La determinación de la población a la cual hace referencia el estudio, valores de efectos, probabilidades, alternativas, pueden variar dependiendo de la población que se considere, como por ejemplo, la eficacia de la quimioterapia en pacientes con cáncer inicial no es lo mismo que en pacientes con cáncer en etapa metastásico¹².

El horizonte temporal del análisis, es el periodo durante el cual se van a valorar los efectos sobre la salud y los costos de las alternativas. Es considerar todo el tiempo en que se pudiera ver los efectos, siendo siempre importante incluir el tiempo en el que ocurren las consecuencias importantes y distintivas de las alternativas¹².

1.3.2 ELECCIÓN DE ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO A COMPARAR. ÁRBOL DE DECISIÓN.

Teóricamente se debe comparar todas las opciones, alternativas de tratamiento con tratamientos sustitutos, el más prescrito, o las opciones más utilizadas en la actualidad. Pero en la práctica se debe seleccionar las alternativas para realizar un análisis simple. En algunos casos se consideran las alternativas más razonables¹².

Podemos decir que la elección de las alternativas puede ser determinada por la experiencia personal, decisión grupal o bibliografía.

La aplicación de métodos explícitos y cuantitativos para hacer elecciones bajo condiciones de incertidumbre se denomina análisis de decisión. Tenemos que tener dos condiciones básicas para poder realizar el análisis, que existan dos alternativas y junto con ellas se encuentre la incertidumbre sobre las consecuencias que se puede generar efectos sobre la salud y sobre los costo¹².

1.3.2.1. ÁRBOL DE DECISIÓN.

Es un modelo de predicción cuyo objetivo principal es el aprendizaje inductivo a partir de observaciones y construcciones lógicas. Es el modelo más usado. Se representa por un conjunto de nodos, hojas y ramas¹³.

- Nodos : el desplazamiento será de izquierda a derecha
 - Decisión: se simbolizan con cuadrados.
 - Probabilidad: son representados por círculos.
 - Resultados o final: pueden ser diferenciados de los otros nodos porque su símbolo es un triángulo o un rectángulo.

- Ramas: cada una nos llevara a un posible resultado
 - Tachada: será la alternativa rechazada¹³.

1.3.2.2. MODELO MARKOV

Es considerado un modelo económico sanitario en el cual el paciente se va a encontrar en algún estado de salud, enfermedad o muerte el cual va a variar dentro del horizonte temporal pero no podrá estar en dos estados al mismo tiempo¹⁴.

En este modelo existen dos tipos de estados: absorbente y no absorbentes. Las transiciones de un estado a otro que se realizan en un mismo tiempo son llamados ciclos, también encontramos las probabilidad de transición que dependen del estado en el que se encuentre el individuo en cada momento¹⁴.

Existen dos tipos de modelos: las cadenas de Markov; en las que las probabilidades son constantes, se aplican a problemas sanitarios con un horizonte temporal corto y el otro tipo es denominado procesos de Markov donde las probabilidades varían con el tiempo, y pueden ser para problemas sanitarios con horizonte temporal largo sin ninguna complicación¹⁴.

1.3.3 EFECTOS SOBRE LOS RECURSOS - COSTOS

Son todos los recursos que se consumen de forma diferente en las alternativas comparadas. Para incorporar los costos tenemos que, primero identificar los recursos consumidos, después cuantificarlos en las unidades propias de cada recurso, y finalmente convertirlos en unidades que se van a analizar donde la mayoría de veces es una unidad monetaria¹⁵.

1.3.3.1 COSTOS DIRECTOS MEDICOS

Son los de mayor importancia, los que siempre se deben tener en cuenta en todas las evaluaciones económicas. Como su mismo nombre lo indica están relacionados directamente con los servicios sanitarios, son los que están involucrados en los tratamientos de la enfermedad.

Dentro de este grupo incluimos los medicamentos, la nutrición, los honorarios profesionales, manejo de efectos adversos, recaídas, tratamiento pre y post quimioterápico, etc¹⁵.

1.3.3.2 COSTOS DIRECTOS NO MEDICOS

Son los que son asumidos directamente por el paciente, no incluido en la cobertura del sistema de salud del país.

Dentro de este grupo podrían incluir la contratación de un cuidador en pacientes que se encuentran postrados o que han perdido capacidades¹⁵.

1.3.3.3 COSTOS INDIRECTOS

Son las pérdidas de productividad del individuo derivado por la ausencia laboral generada por la enfermedad ¹⁵.

1.3.3.4 COSTOS INTANGIBLES

Son aquellos que no se pueden medir en una unidad monetaria, pérdida de bienestar, dolor sufrimiento, temor, etc. son algunos de esta categoría¹⁵.

1.3.3.5 COSTOS FUTUROS

Los costos que se van a producir debido al aumento de expectativa de vida, a consecuencia del tratamiento para su enfermedad¹⁵.

1.3.4 EFECTOS SOBRE LA SALUD

Los efectos sobre la salud serán clasificados dependiendo del tipo de evaluación que se realice.

Según el tipo de evaluación podrá ser: vidas salvadas, años de vida salvados, días de dolor evitados, complicaciones evitadas, días de hospitalización evitados, reducción de mortalidad, reducción de la incidencia de una enfermedad¹⁶.

1.3.5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Después de obtener todos los resultados haberlos valorados y ajustado los efectos sobre la salud y sobre los recursos y luego se realiza el análisis de dichos datos¹⁶.

1.3.5.1 ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD MEDIO

Relaciona el cociente de costo-efectividad de las dos alternativas estableciendo una comparación entre el costo por unidad de efectividad de las dos opciones¹⁶.

Ilustración N° 1.- Formula para determinar el costo-efectividad medio¹⁷

$$\frac{\text{Costo A}}{\text{Efectividad A}} \\ \frac{\text{Costo B}}{\text{Efectividad B}}$$

1.3.5.2 ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL

Se obtiene dividiendo el incremento de los costos de las alternativas de tratamientos entre el de los efectos en términos de la

salud de las mismas opciones de tratamiento. El resultado será expresado en unidad de costo bajo una unidad de eficacia¹⁶.

Ilustración N° 2 .-Formula para determinar el costo-efectividad medio¹⁷

$$\frac{\text{Costo A} - \text{Costo B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

1.3.5.3 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Es una técnica en la que se puede observar la variación del resultado principal mediante una alteración en los parámetros incluidos en el análisis. De esta manera se identifica cuan influyente es el resultado final obtenido¹⁶.

En este análisis existen cuatro tipos

- Univariante: modifica solo el valor de un parámetro y ver cómo afecta el resultado. Un ejemplo es el costo incremental definido como el cociente entre la diferencia de costes entre la diferencia de las efectividades. Es el más habitual.
- Multivariante: variación de dos parámetros.
- De escenarios extremos: compara los efectos que se producen en el resultado final. Se fijan dos escenarios donde los costos pueden ser muy bajos o muy altos y la efectividad puede ser el mejor o peor estado de salud.
- Umbral: Se basa en identificar el valor límite de un determinado parámetro que hace que el resultado se invierta¹⁶.

2. ASPECTOS GENERALES DE CÁNCER GÁSTRICO

El término cáncer gástrico se refiere a los adenocarcinomas del estómago, que representan un 95% de los tumores malignos de este órgano¹⁸.

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la disminución de la incidencia del carcinoma gástrico en los últimos años, esta enfermedad todavía es la causa de muerte más común por cáncer en todo el mundo. La incidencia es muy variable en todos los países. Por ejemplo en EUA se presenta una mortalidad de 11.1, en Inglaterra de 22.1 y en Japón de 100.2 por 100,000 habitantes. Lo que demuestra la gran variabilidad que existe entre distintas regiones¹⁹.

A nivel mundial es la cuarta causa de casos nuevos de cáncer por año según un reporte del año 2000, con 945,000 casos nuevo¹⁸. El hecho de que las poblaciones que migran de un país con alta incidencia a otro donde es baja muestran un descenso significativo de casos de cáncer gástrico, afirmando que la causa puede ser ambiental, y que existe un factor causal en los hábitos alimenticios²⁰.

A pesar de que las diferencias internacionales en la incidencia son muy pronunciadas, las variaciones con respecto al sexo son escasas, siguiendo una proporción de dos veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres¹⁹.

La mayor incidencia por edad se encuentra entre los 50 y 70 años, con una incidencia máxima alrededor de los 60 años, siendo infrecuente antes de los 30 años. Petterson en 1987 en estudio retrospectivo demostró un incremento en la incidencia de carcinomas de la región del cardias. Por otra parte Meyer en el mismo año publicó un descenso de los carcinomas de la región antral²¹.

Según el área de Vigilancia Epidemiológica de Cáncer en Perú se han notificados en el periodo 2006-2011 un total de 109 914 casos en los que el cáncer de estómago tiene una frecuencia de 11,1%. Concluyendo que para el año 2011 se produjeron 30792 defunciones con una tasa de 107 defunciones por cada 100.000 habitantes. Las ciudades con mayor tasa de mortalidad en cáncer de estómago fueron Huánuco, Pasco y Cusco, mientras que en las otras ciudades se encuentra mayor incidencia en otros tipos de cáncer como cérvix, pulmón y próstata²².

2.2. ETIOLOGÍA

Se ha demostrado que ciertas condiciones se asocian con un mayor riesgo de cáncer. La anemia perniciosa aumenta el riesgo de contraer cáncer gástrico. Pacientes a los que se les realizó cirugía gástrica por tumoraciones benignas cuentan con mayor riesgo de desarrollo de la neoplasia en los bordes de los tejidos residuales²³.

Trabajadores de minas de carbón, chacareros, trabajadores del caucho y aquellos que trabajan en procesamiento de madera presentan gran incidencia pero no existe estudios donde se determine si el riesgo es profesional o es un indicio del estrato socio-económico al que pertenecen²⁴.

Estudios recientes en China han sugerido que la neoplasia maligna gástrica podría estar relacionada a un genotipo inactivo de la enzima glutatión transferasa que está involucrada en el proceso de detoxificación de compuestos carcinogénicos²⁴.

Diferentes investigadores coinciden que la dieta es el factor principal en la etiología de cáncer gástrico. Dietas con alta cantidad de grasas, proteínas de animales, carbohidratos, pocos vegetales

incrementan el poder mutagénico de nitritos responsables de proliferación de células cancerígenas ²⁴⁻²⁵.

La elevada incidencia de lesiones precursoras, gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal y displasia observadas como estadios secuenciales en el proceso precanceroso están muy relacionadas con cambios químicos gástricos y su incidencia aumenta en relación lineal con los niveles de pH, nitratos y nitrito en el jugo gástrico ²³.

La incidencia es alta en pacientes que abusan del consumo de tabaco y alcohol. La infección por *H. pylori* cobró un interés importante en salud pública desde su identificación en 1983. *H. pylori* es una bacteria micro-aerófila gramnegativa de distribución mundial. La infección por *H. pylori* podría ser un cofactor importante en la patogenia de esta condición maligna²³.

Los hechos que apoyan la relación son: en EUA se ha demostrado una incidencia aumentada de *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico, se ha demostrado un aumento en la incidencia de *H. pylori* en China, donde existe una elevada tasa de cáncer gástrico, su alta frecuencia en áreas del mundo donde la incidencia de cáncer gástrico son altas, estudios de casos y controles han demostrado que existe un riesgo relativo mayor de infección por *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico, se ha estimado que la infección por *H. pylori* contribuye en más del 60% del riesgo de carcinoma gástrico en una población dada. En México se encontró una incidencia de 87.2% de infección por *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico, contra 82.5% de controles.²¹ Los tumores de la unión gastroesofágica y cardias no se correlacionan con infección por *H. pylori* ²³.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

Antes de iniciar con los procesos específicos involucrados en la carcinogénesis, es importante conocer el concepto de homeostasis celular; que explica los procesos reguladores normales del crecimiento y reproducción celular. Para lograr el equilibrio en los tejidos, las poblaciones celulares renovables deben efectuar 4 funciones relacionadas: Proliferar con oportunidad y fidelidad apropiadas del contenido de DNA, diferenciarse en un patrón compatible con la función normal del tejido, involucionar de manera tal que las tasas de proliferación e involución guarden el equilibrio, reparar cualquier daño al DNA resultante de la exposición a mutágenos como radiación, toxinas y virus transformantes. Un defecto de cualquiera de estas funciones, puede causar la formación de un tumor ²⁶.

2.4. CARCINOGENESIS

El término cáncer se refiere a un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento autónomo de células “neoplásicas” anormales. El cáncer es resultado de una pérdida de la regulación de los aspectos críticos de la función celular, como proliferación, diferenciación y apoptosis. Sin la restricción apropiada de estos procesos, las células neoplásicas se producen en gran número, invaden estructuras adyacentes y desarrollan colonias metastásicas²⁵.

La historia natural de la mayor parte de los tipos de cáncer sugiere que el desarrollo de estas características anormales ocurre de manera progresiva.

Inicio: las células iniciadas sufren la exposición a agentes que introducen un cambio genético hereditario, en otras palabras, agentes

que inducen mutaciones decisivas para la unión de metabolitos carcinógenos electrofílicos al DNA²⁵.

Promoción: en esta fase las células iniciadas se convierten en agentes que inducen su propia diseminación. A veces, esta proliferación permite otras mutaciones espontáneas que culminan en la expresión de fenotipo maligno (transformación maligna)²⁵.

Progresión: Describe el desarrollo progresivo de un mayor crecimiento local, invasión y metástasis de las células transformadas²⁵.

La evolución de un tejido hacia la malignidad altera los mecanismos homeostáticos y se caracteriza por: alteración en la respuesta hacia los reguladores del normal crecimiento, fenotipo invasivo y evitar la destrucción del tumor mediada por el sistema inmunológico. Se cree que los tumores son de origen clonal es decir que todas las células de un tumor se originan en una sola célula progenitora por trastornos de la regulación del crecimiento²⁷.

La evolución de un tejido hacia la malignidad implica varias etapas. La primera evidencia visible de transformación neoplásica es la displasia, un estado en el que las células epiteliales muestran alteraciones de tamaño, forma y organización. La displasia es una reacción común de los tejidos a la inflamación crónica o a la exposición de toxinas o irritantes ambientales. El grado de desviación de la estructura normal de las células y tejidos definen la displasia como leve, moderada, o severa²⁶.

Las células displásicas mantienen cierto grado de control sobre la proliferación celular, por lo que es generalmente reversible una vez retirado el factor inductor. Cuando la displasia grave está acompañada de una evolución rápida y no se interviene se obtendrá como resultado un carcinoma que muy raramente tendrá regresión hacia un tipo histopatológico menor y por lo general progresa a adenocarcinoma en 75% de los casos en el transcurso de 18 meses²⁶.

El carcinoma es de fácil reconocimiento por una característica muy notable que es la capacidad para invadir la membrana basal y propagarse sin respetar los límites del tejido normal. Enfermedad local es el término empleado para referirse a un tumor invasivo confinado a su tejido de origen ²⁶.

Si el tumor ya sobrepasó la membrana basal la siguiente barrera por donde va a continuar la propagación del tumor será la de drenaje linfático. La propagación del tumor a los ganglios linfáticos que drenan el tejido de origen se llama enfermedad regional. La etapa final de la evolución del tumor es la metástasis, mediante la cual se establecen colonias independientes de tumor en sitios distantes favorables al crecimiento del tumor²⁸.

Una condición premaligna es un cambio histológico en una mucosa sana que aumente el riesgo de cáncer. Los cambios intragástricos asociados con el desarrollo de cáncer son: gastritis atrófica, metaplasia intestinal, y pólipos gástricos ²⁷.

La metaplasia se puede clasificar según las enzimas intestinales demostrables y el tipo de mucina secretada. La metaplasia incompleta que secreta sulfomucina se considera como una probable lesión premaligna. A diferencia de la metaplasia completa que segrega sulfomucinas. La displasia se considera el precursor usual de la transformación maligna y se observa tanto en el epitelio foveolado normal como en la metaplasia intestinal²⁷.

Los pólipos epiteliales gástricos son hiperplásicos y adenomatosos. Los primeros de distribución en todo el estómago son múltiples y miden menos de 2 cm, las células de las glándulas quísticas dilatadas son idénticas al epitelio gástrico circundante. Los pólipos adenomatosos generalmente solitarios, frecuentemente localizados en el antro de más de 2 cm de diámetro, con células hiper-crómicas con núcleos elongados de arquitectura uniforme, son los que experimentan

el riesgo máximo de malignización de 38%. En cambio los pólipos hiperplásicos se asocian a un pequeño riesgo de malignidad²⁹.

En la actualidad se cuenta con datos suficientes para sostener que, aunque el carcinoma gástrico se ulcera con frecuencia, la úlcera gástrica benigna muy rara vez experimenta transformación maligna. En general se acepta que el riesgo de cáncer gástrico por una úlcera gástrica es bajo²⁸.

La clasificación histológica precisa de los carcinomas gástricos basada exclusivamente en la morfología es difícil debido a la heterogeneidad de estas lesiones, derivada sin duda de un origen policlonal y multifocal de los tumores. Lauren propuso un sistema de clasificación histológica (el más aceptado en Occidente) que los categoriza en: intestinal y difuso, que corresponden a las categorías: diferenciado y no diferenciado respectivamente²³⁰.

Los intestinales o diferenciados tienen patrón de crecimiento expansivo, y se observa con frecuencia infiltración linfocítica del estroma en la periferia del tumor y alrededor de ella, también se observa una metaplasia intestinal en la mucosa vecina,. Los difusos o no diferenciados tienen un patrón de crecimiento infiltrativo, no hay infiltración linfocitaria. Las vías de diseminación del carcinoma gástrico son similares a las de otras lesiones gastrointestinales. En la submucosa hacia órganos vecinos mediante conductos linfáticos y por vías transperitoneal y hematógena³¹.

Los cánceres difusos pueden extenderse con amplitud en la submucosa; es posible hallar células cancerosas aisladas a una distancia de varios centímetros del tumor principal en el estómago en apariencia indemne. Los cánceres de tipo intestinal se extienden a una distancia de apenas unos milímetros del tumor principal³².

El pronóstico es directamente proporcional a la cantidad de ganglios linfáticos comprometidos. La incidencia de invasión ganglionar

linfática aumenta en relación directa con la profundidad de la penetración tumoral. La invasión de los ganglios linfáticos es mayor en el caso de carcinomas originados en el tercio proximal del estómago que en tumores surgidos en el tercio distal³³.

El sitio más frecuente de metástasis es el hígado y secundariamente los pulmones. Los pacientes con metástasis hepáticas tienen baja supervivencia, el 95% de los pacientes fallecen en el transcurso de 12 meses, si no se reseca el tumor primario. Una vez que el cáncer alcanza la superficie peritoneal del estómago, las células malignas pueden ser liberadas en la cavidad peritoneal general y dar lugar a depósitos peritoneales y a tumores pelvianos³².

2.5. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los rasgos clínicos dependen estadio de la enfermedad, edad del paciente y la localización, la extensión y el tipo de tumor. En su fase más temprana, el carcinoma del estómago se asocia con escasos síntomas sistémicos³⁴.

Los tumores localizados en los tractos de entrada o salida del estómago se relacionan con síntomas dispépticos leves antes de provocar los de obstrucción. Los carcinomas del cuerpo del estómago pueden mantenerse clínicamente silenciosos hasta una fase muy tardía o asociarse con síntomas vagos como anorexia o molestias epigástricas³³.

Los síntomas más frecuentes de cáncer de estómago son: dolor epigástrico e indigestión, anorexia, pérdida ponderal, vómitos o hematemesis, melena, disfagia, lesión ocupante del abdomen, diarrea y esteatorrea. Los síntomas son inespecíficos. No existen signos o síntomas patognomónicos del carcinoma gástrico. Las llamadas

manifestaciones clásicas corresponden a una fase avanzada de la enfermedad³³.

La inespecificidad de los síntomas tempranos es una de las razones de la frecuencia del diagnóstico tardío. Se reconocen 3 patrones clínicos usuales: insidioso, obstructivo y úlcera gástrica³⁵.

Insidioso: estos tumores son los que representan mayores dificultades diagnósticas debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales. Este fenómeno se debe sobre todo a tumores localizados en cuerpo del estómago y a la mínima interferencia a la función gástrica en un estadio temprano de la enfermedad.

En el caso de los tumores ulcerados la hematemesis o melena pueden ser muy significativas y existe el riesgo de perforación aguda. Los primeros síntomas de estos tumores insidiosos son: dolor o molestias epigástricas, anorexia, náuseas, pérdida ponderal y anemia³⁴.

Obstructivo: según la localización ya sea en el cardias o en el píloro va a depender de los síntomas que presente el paciente. En ambos casos, las manifestaciones clínicas son consecuencia de la obstrucción³⁴.

Si el tumor se ubica en la unión gastroesofágica o cerca de ella, el paciente en general refiere disfagia creciente, en un primer momento para los sólidos y luego para los líquidos. De acuerdo a como vaya creciendo el tumor el tracto de entrada hacia el estómago se convertirá más estrecho y como consecuencia se observará una pérdida de peso muy acelerada³⁴.

Se ha observado que el 50% de los casos de pseudo-acalasia son producto de la estrechez maligna.³⁶ Si el cáncer afecta a la región pilórica, los síntomas tardíos corresponden a los de la estenosis pilórica. En muchos casos es difícil definir si la obstrucción es provocada por un cáncer o una úlcera. Los síntomas tempranos de este tipo de tumor con frecuencia remedian los de la úlcera péptica³⁵.

Úlcera de estómago: llamada comúnmente como úlcera gástricas, es una lesión de una zona de la mucosa del estómago. Se le denomina úlcera péptica cuando está en el estómago o en el duodeno, porque estos son los órganos en los que actúa el jugo gástrico, pudiendo darse así una úlcera péptica de estómago o una úlcera péptica duodenal³⁵.

2.6. DIAGNÓSTICO

Es necesario insistir acerca de la importancia del diagnóstico temprano del carcinoma gástrico. La detección temprana de estos tumores depende de un alto índice de sospecha por parte de los médicos que atienden a estos pacientes por primera vez. Generalmente los exámenes de rutina sanguíneos son normales³⁷.

La serie esófago-gastro-duodenal (SEGD) con doble contraste, la exactitud de este examen es mayor al 80% con falsos negativos menor al 20% por esta razón es considerado el método más recomendable para diagnosticar cáncer gástrico. El doble contraste aumenta la exactitud diagnóstica a más de 90% e incluso con esta técnica tumores de 5 a 10 mm pueden ser detectados en 75% de los pacientes³⁶.

La endoscopia al poder permitir la visualización directa de la lesión y la obtención de material para la biopsia se convierte en uno de los estudios más realizados. La precisión del resultado se verá directamente influenciada por la cantidad de biopsias que se extraigan teniendo así un 70% de exactitud con la toma de una muestra, 95% con cuatro muestras y 98% con siete biopsias³⁶. Si la masa tumoral es exofítica, la endoscopia por lo general permite establecer un diagnóstico tisular. Si los tumores son menores de 3 cm de diámetros o se encuentran en el cardias o curvatura menor limitaran el éxito de la

biopsia en estos casos, la citología por lavado puede aumentar las probabilidades diagnósticas de la citología por cepillado o biopsia³⁶.

Tomografía axial computada (TAC), ésta tiene una exactitud global del 90% para evaluar enfermedad hepática, 60% para enfermedad ganglionar y 50% para enfermedad peritoneal. La predictibilidad para resección de tumores por TAC se sitúa en 91% de valor predictivo positivo y 90% de valor predictivo negativo³⁶.

Ultrasonido endoscópico (UE) está siendo cada vez más usado para evaluar en el preoperatorio. Es más exacto que la TAC en evaluar profundidad de invasión de tumor primario y metástasis a ganglios regionales; pero no es útil para evaluar metástasis distantes. Su exactitud para evaluar la profundidad de invasión es del 70 al 90% con índices de certeza mayores en T1 y T2³⁷.

Esta técnica es muy útil para valorar cuáles pacientes con cáncer gástrico temprano son candidatos para resección endomucosa; un procedimiento curativo en enfermos muy seleccionados.

Laparoscopia: usado en pacientes donde no se sospecha de metástasis, su exactitud es de 91,6%³⁹.

Endoscopia con fluorescencia e imagen por espectroscopio la cual ofrece una alternativa para observar lesiones malignas y pre malignas que no se observaron en la endoscopia con luz convencional³⁸.

La cuantificación CA 19-9 CA50 CA12-5 usado para el diagnóstico de carcinoma gástrico. Si bien son instrumentos de investigación útiles por su poca sensibilidad no son resultados influyentes en el diagnóstico definitivo del carcinoma³⁸.

La determinación preoperatoria de velocidad de sedimentación globular (VSG), inmunoglobulina G (IgG), fracción del complemento 4 (C4) y antígeno carcinoembrionario (ACE). Los análisis discriminativos predijeron la presencia o la ausencia de metástasis en un 75% de los

casos, y el índice de predicción preoperatoria de no supervivencia llegó al 94% durante el seguimiento⁴⁰.

El CA19-9 se asocia con una sensibilidad significativa mayor que el antígeno carcinoembrionario (ACE), 68.8% contra 38.2%, respectivamente. El aumento del rango normal de CA 19-9 a 80 UI/mL eleva la especificidad a un 100% y mantiene la sensibilidad en un nivel aceptable (53.1%). En pacientes post-operados de carcinoma gástrico el CA19-9 permite un análisis en fase más temprana que el ACE³⁹.

Marrelli y cols. Informaron que la combinación de antígeno carcinoembrionario (ACE), CA-19-9 y CA-72-4, son útiles para diagnosticar tempranamente las recurrencias de la enfermedad, y que únicamente los niveles positivos de CA- 72-4 deben considerarse específicos para la recurrencia tumoral durante una vigilancia postoperatoria³⁹.

Existen así mismo diversos estudios de biología molecular y cada vez se descubren más oncogenes, sin embargo estas investigaciones recién comienzan, y por el momento, no son aplicables en la práctica clínica⁴¹.

2.7. TRATAMIENTO

La cirugía es la única opción curativa. Sólo 33% de los casos son resecables. Son cinco las metas de la cirugía: eliminar la totalidad del volumen tumoral; corregir la obstrucción ya sea esofágica o pilórica y menos frecuentemente del cuerpo gástrico; obtener márgenes libres; 4) eliminar ganglios linfáticos con potencial metastásico y colocar una yeyunostomía para apoyo nutricional⁴².

La cirugía puede involucrar gastrectomía total, resección de epiplón, esplenectomía, resección de la porción distal del esófago,

resección de la porción proximal del duodeno y la extirpación simultánea de un fragmento de colon transverso. La resección curativa sólo debe intentarse en tumores limitados al estómago y los ganglios linfáticos vecinos, aunque la presencia de lesiones en las estructuras vecinas no contraindica la resección si éstas se pueden resear en bloque junto con el tumor primario⁴³.

La resección radical con preservación de bazo y páncreas reduce la morbilidad y permite la remoción de la misma cantidad de ganglios linfáticos que la resección en bloque. Si la laparotomía revela un tumor inoperable, es factible hacer una gastroyeyunoanastomosis o una resección con fines paliativos para aliviar la obstrucción. En ocasiones en pacientes de edad avanzada la yeyunostomía es el único procedimiento factible⁴².

En pacientes con carcinoma localmente avanzado la gastrectomía con resección simultánea de los órganos vecinos afectados puede prolongar el índice de supervivencia en ausencia de diseminación peritoneal o metástasis alejadas. La decisión de gastrectomía en pacientes con cáncer incurable debe considerarse después de considerar el estado general individual del paciente y riesgo quirúrgico asociado. En dichos casos la gastrectomía se puede realizar como medida paliativa⁴⁴.

Recientemente se ha informado que la gastrectomía asistida con laparoscopia reduce el tiempo de recuperación postoperatoria, acorta la estancia intrahospitalaria y mejora resultados estéticos. Sin embargo el tiempo quirúrgico es prolongado y realmente no mejora la sobrevida de los pacientes⁴⁵.

La radioterapia sólo sirve para paliar algunos tumores inoperables y con hemorragia. Tiene mejores resultados cuando se combina con quimioterapia³, para lo que existen diversos esquemas, pero ambas por sí solas o combinadas no resultan curativas⁴².

Se llevó a cabo un estudio en el Instituto Nacional de Cancerología con el esquema de Cis-platino, Etoposido, Leucovorina y 5-fluorouracilo combinados, y llegaron a la conclusión que son activos en el cáncer gástrico avanzado y su nivel de toxicidad es aceptable. Este tratamiento les permitió un rango de resecabilidad de 17.5% en tumores previamente irresecables⁴².

La perfusión de quimioterapia intraperitoneal ha sido investigada por varios años, particularmente en cáncer de ovario y colon, éste es técnicamente factible y seguro. Recientemente se informó una sobrevida a un año de 80.4% de casos contra 34.2% de controles⁴².

2.8. PREVENCIÓN

Los efectos protectores de la dieta rica en vegetales, frutas, cítricos y fibras son contundentes. La ingesta adecuada de ácido ascórbico está asociada con un riesgo menor de carcinoma gástrico. Ha sido demostrado que el ácido ascórbico inhibe la formación de compuestos N-nitroso y retrasa la progresión de clonas celulares transformadas⁴⁶.

También se ha demostrado en modelos animales que el beta-caroteno inhibe el desarrollo del cáncer gástrico tal vez impidiendo la expresión fenotípica maligna en células transformadas⁴⁷.

Dada la relación existente entre *H. pylori* y el cáncer gástrico, la erradicación de esta bacteria cobra importancia significativa. Se recomienda el esquema de amoxicilina, claritromicina y un inhibidor de la bomba de protones⁴⁸ o ranitidina y citrato de bismuto, en este esquema cuando hay alergia a las penicilinas se puede usar metronidazol. Después de una semana se puede verificar la erradicación de *H. pylori*⁴⁶.

Los pacientes que presenten una úlcera gástrica en quienes las biopsias no han demostrado malignidad, deberán tratarse con antiulcerosos durante un periodo de 4 a 6 semanas y posteriormente se repetirá la endoscopia y si la úlcera gástrica persiste, el siguiente paso a seguir será la resección gástrica ⁴⁶.

3. CRITERIOS RECIST (RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMOR)

Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos es un conjunto de reglas que definen cuando los pacientes con cáncer responden, están igual, o han empeorado durante los tratamientos.

TABLA N° 2.- CRITEROS RECIST ⁴⁹

RESPUESTA	DEFINICION RECIST 1.1
Evaluación de lesiones diana	
RC Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto
RP Respuesta Parcial	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal
PE Progresión de Enfermedad	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (incluido el estudio basal si ésta es la menor) La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm Aparición de una o más lesiones nuevas
EE Enfermedad Estable	No cumple ninguno de los criterios anteriores
Evaluación de lesiones no diana	
RC Respuesta Completa	Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales
PE Progresión de Enfermedad	Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.
No-RC / No-PE	Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento de los marcadores tumorales por encima del límite alto de la normalidad

Fuente : UPTODATE NCBI

4. CISPLATINO

4.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Se comporta como un agente alquilante, formando puentes inter e intra catenarios con el DNA. Es un citostático independiente del ciclo celular⁵⁰.

4.2. RESITENCIA

Posiblemente sea multifactorial. Es mediada por la pérdida de la función de las proteínas MDR (hMLH1, hMLH2 o hMLH6) que reconocen los aductos del platino y DNA e inducen a la apoptosis⁵⁰.

4.3. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

4.3.1. ABSORCIÓN

Tras la inyección en bolo, o la perfusión intravenosa de 2 a 7 horas de dosis de 50 a 100 mg/m², la vida media plasmática de cisplatino es de aproximadamente 30 minutos. Los ratios plasmáticos de cisplatino a platino total y libre (ultra filtrable) oscilan de 0,5 a 1,1 tras una dosis de 100 mg/m²⁵⁰.

Cisplatino no tiene la unión instantánea y reversible a proteínas plasmáticas habitual; sin embargo, el platino del cisplatino se encuentra estrechamente unido a las proteínas plasmáticas⁵⁰.

4.3.2. DISTRIBUCIÓN

El cisplatino después de una infusión intravenosa se distribuye rápidamente a los tejidos y alcanza concentraciones altas en hígado, próstata y riñones; mientras que en otros órganos la concentración es menor⁴⁹.

Se une hasta 90 % a proteínas plasmáticas, con una escasa difusión al sistema nervioso central⁵⁰.

4.3.3. ELIMINACIÓN

El fármaco que no sufrió ningún tipo de alteración se excreta por vía renal por filtración glomerular⁵⁰.

La eliminación es trifásica, con una semi-vida media de la fase inicial de 20 minutos, la segunda fase de 48-70 minutos y de 24 horas para la tercera fase. Las primeras dos fases de eliminación representan la unión a las proteínas del plasma y el tejido. La tercera fase es la eliminación lenta del medicamento encontrado en tejidos. Únicamente el 10 % del medicamento se elimina por bilis. En las primeras 24 horas se elimina aproximadamente el 23% de la dosis. Hasta después de 6 meses de una discontinuación de terapia el fármaco todavía se puede detectar en orina⁵⁰.

4.4. REACCIONES ADVERSAS

- **RENALES:** Nefrotoxicidad (necrosis tubular), Disfunción renal, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia⁵⁰.

- **DIGESTIVOS:** Náuseas y vómitos severos. Ligera elevación de las transaminasas y bilirrubina, siendo poco frecuentes⁵⁰.
- **OTICOS:** Ototoxicidad, tinnitus, pérdida de la audición, Raramente vértigo y función vestibular⁵⁰.
- **NERVIOSOS:** Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva, convulsiones o encefalopatía⁵⁰.
- **HEMATOLOGICOS:** Depresión medular moderada y reversible, sobre todo a expensas de plaquetas y serie blanca⁵⁰.
- **HIPERSENSIBILIDAD:** Pueden aparecer reacciones anafilactoides, rinorrea, conjuntivitis, eritema⁵⁰.
- **OCULARES:** Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical son raras⁵⁰.
- **CARDIOVASCULARES:** Bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural, fibrilación auricular o alteraciones repolarización en ECG ⁵⁰.
- **LOCALES:** Raramente flebitis. La extravasación raramente produce necrosis⁵⁰.
- **OTROS:** Hiperuricemia, alopecia, mialgias, secreción inadecuada de ADH⁵⁰.

4.5. INTERACCIONES

- **ALDESLEUKINA:** Aumento del riesgo de hipersensibilidad⁵⁰.
- **AMINOGLUCOSIDOS, DIURÉTICOS, IFOSFAMIDA:** Aumenta la toxicidad renal y ótica ⁵⁰.

- BLEOMICINA, METOTREXATO: aumenta la toxicidad de éstos por disminución de la eliminación⁵⁰.
- DOXORRUBICINA: Incremento en el riesgo para desarrollar leucemia⁵⁰.
- DOCETAXEL: Aumento de la neurotoxicidad⁵⁰.
- PACLITAXEL: Disminución del aclaramiento del paclitaxel si se administra el cisplatino previamente⁵⁰.
- TOPOTECAN: Aumento de la mielo toxicidad. La secuencia de administración es importante. Debe administrarse el topotecan previo al cisplatino para evitar este efecto⁵⁰.
- VINOELBINA: Aumento del riesgo de granulocitopenia⁵⁰.
- RITUXIMAB, TACROLIMUS: Aumenta la toxicidad renal⁵⁰.
- FENITOINA, CARBAMACEPINA: Disminución del efecto por disminución de la absorción e incremento del metabolismo⁵⁰.
- ALOPURINOL, COLCHICINA Y OTROS ANTIGOTOSOS: Ajustar dosis para controlar la hiperuricemia⁵⁰.
- PROBENECID: Disminución del aclaramiento del cisplatino⁵⁰.
- LITIO: Alteración de la farmacocinética del litio⁵⁰.
- ANTIHISTAMÍNICOS: Pueden enmascarar ototoxicidad⁵⁰.
- TACROLIMUS: Incrementa la nefrotoxicidad⁵⁰.
- ETOPÓSIDO: Disminuye el aclaramiento del etopósido⁵⁰.

5. DOCETAXEL

5.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis. Específico de fase (G2/M)⁵¹.

5.2. RESISTENCIA

Se han informado dos mecanismos potencialmente responsables de la resistencia a los taxanos: 1) la regulación hacia arriba de la caveolina-1, una proteína que funciona como un andamio para las cinasas intracelulares y participa en la formación de vesículas derivadas de la membrana que intervienen en el transporte de fármacos transmembranoso, y 2) expresión incrementada de genes que inhiben el ciclo apoptótico como BCL-2⁵¹.

5.3. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

5.3.1. ABSORCIÓN

La biodisponibilidad oral es pobre. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinética tricompartmental⁵¹.

5.3.2. DISTRIBUCIÓN

Importante unión a proteínas plasmáticas (95%).Vd: 80-90 l/m2⁵¹.

5.3.3. ELIMINACIÓN

El 75% de la dosis administrada se elimina en las heces en los 7 días siguientes y por la orina se elimina un 6% de fármaco sin alterar.

Biliar. Eliminándose un 75% en heces y aproximadamente un 5% en orina. T1/2: 1h ⁵¹.

5.4. REACCIONES ADVERSAS

- **DERMATOLOGICOS:** Alopecia, rash, dermatitis tóxica (toxicidad específica) ⁵¹.
- **HEMATOLOGICOS:** Anemia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia ⁵¹.
- **HEPATOBILIARES:** Alteraciones de las enzimas hepáticas ⁵¹.
- **NEUROLOGICOS:** Neuropatía periférica ⁵¹.
- **ALERGICOS:** Angiodema, fiebre, urticaria ⁵¹.
- **CARDIOVASCULARES:** Arritmia cardiaca, bradicardia, hipotensión, taquicardia, hipertensión ⁵¹.
- **GASTROINTESTINALES:** Anorexia, diarrea, estreñimiento, estomatitis, náuseas, vómitos ⁵¹.
- **OSTEOMUSCULARES :** Artralgias y mialgias ⁵¹.
- **CONSTITUCIONALES :** Astenia, fiebre, ganancia de peso, retención hídrica y edema periférico. Generalmente a partir del 3°-4° ciclo ⁵¹.

5.5. INTERACCIONES

- ADRIAMICINA: Incrementa el ABC del docetaxel por interferir en su metabolismo hepático. Administrar al menos con una hora de intervalo ⁵¹.
- CISPLATINO: Aumento riesgo de neuropatía ⁵¹.
- EPIRRUBICINA: Incrementa la exposición a los metabolitos activos de la epirrubicina ⁵¹.
- ETOPÓSIDO: Disminuye el aclaramiento del docetaxel ⁵¹.
- FOSFAMIDA: Cuando se administra en primer lugar el docetaxel, se asocia con un incremento en el aclaramiento de la ifosfamida y una disminución de su ABC ⁵¹.
- INDUCTORES ENZIMÁTICOS: Disminución efecto terapéutico ⁵¹.
- INHIBIDORES ENZIMÁTICOS: Aumenta toxicidad docetaxel ⁵¹.

6. FLUOROURACILO

6.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Es un antimetabolito de la uridina (base pirimidínica) y actúa por antagonismo competitivo en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de ADN y ARN, provocando la síntesis de cadenas anómalas y deteniendo el proceso de síntesis⁵².

6.2. RESISTENCIA

Reducción o desaparición de la actividad de varias enzimas activantes, la reducción de la biodisponibilidad de algunos cofactores, la

competición con sustratos naturales y un aumento de la actividad de las enzimas asociadas con el catabolismo del fármaco ⁵².

6.3. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

6.3.1. ABSORCION

Se absorbe de forma irregular en el tubo digestivo (50-80%) ⁵².

6.3.2. DISTRIBUCIÓN

Se distribuye rápidamente al espacio extracelular especialmente a la mucosa intestinal, médula ósea, hígado, cerebro, LCR, y especialmente a los tejidos neoplásicos. Vd: 0,12 1/kg ⁵².

6.3.3. ELIMINACIÓN

Se elimina por metabolismo hepático y eliminación renal (10-20%). También se elimina por transformación en las células tumorales y por el pulmón como CO₂. T_{1/2}: 8-25 min ⁵².

6.4. REACCIONES ADVERSAS

- **DERMATOLÓGICOS:** Alopecia, hiperpigmentación de cara manos y zonas de administración del medicamento. Eritema ⁵².

- **CARDIOVASCULARES:** Angina de pecho, tromboflebitis, cardiomiopatía, cambios electrocardiográficos, isquemia, raramente muerte súbita. Isquemia miocárdica ⁵².
- **DIGESTIVOS:** Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, esofagofaringitis, anorexia ⁵².
- **HEMATOLÓGICOS:** Depresión medular⁵²-
- **OTROS:** Neurotoxicidad ⁵².

6.5. INTERACCIONES

- **ALOPURINOL:** Reduce eficacia y toxicidad de 5-FU ⁵².
- **DIURÉTICOS TIAZÍDICOS:** Aumentan los efectos tóxicos hematológicos⁵².
- **METRONIDAZOL:** Disminuye la eliminación de 5-FU aumentando la toxicidad⁵².
- **VACUNAS DE VIRUS VIVOS:** Posibilidad de infección grave⁵².
- **TAMOXIFENO:** Aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica⁵².
- **WARFARINA:** Aumento del riesgo de hemorragia por disminución de la eliminación de warfarina⁵².

7. FOLINATO DE CALCIO

7.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Folinato cálcico es la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahidrofólico. Es un metabolito activo del ácido folínico y una coenzima esencial de la síntesis del ácido nucleico en la terapia citotóxica.

Interviene como cofactor en la síntesis de nucleoproteínas y en la eritropoyesis⁵³.

7.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

7.2.1. ABSORCIÓN

Se absorbe bien y rápidamente ⁵³.

7.2.2. DISTRIBUCIÓN

Los fosfatos se concentran en el hígado y LCR, aunque se distribuyen en todos los tejidos del cuerpo ⁵³.

7.2.3. ELIMINACIÓN

Se elimina principalmente (80-90%) por vía renal y en 5-8% con las heces⁵³.

7.3. REACCIONES ADVERSAS

- **SISTEMA INMUNE:** Reacciones anafilactoides⁵³.

- **PSIQUIÁTRICOS:** Insomnio, agitación, depresión⁵³.
- **NEUROLÓGICOS:** Aumento de frecuencia de ataques epilépticos⁵³.
- **OTROS:** Fiebre⁵³.

7.4. INTERACCIONES

- **ANTIÉPILÉPTICOS:** fenobarbital, fenitoína y primidona, disminuye el efecto de estos y aumenta la frecuencia de convulsiones en pacientes pediátricos⁵³.
- **METOTREXATO:** dosis elevadas de leucovorina pueden reducir la eficacia de metotrexato administrado por vía intratecal⁵³.

8. OXALIPLATINO

8.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Es un agente con un átomo de platino que forma un complejo con un oxalato y un diaminociclohexano (DACH). El DACH contribuye a una mayor citotoxicidad que el cisplatino y carboplatino. Forma puentes inter e intracatenarios con el DNA, por lo que se comporta como agente alquilante. Es un citostático independiente del ciclo celular⁵⁴.

8.2. RESISTENCIA

No suele existir resistencia cruzada al cisplatino o carboplatino con oxaliplatino ⁵⁴.

8.3. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

8.3.1. ABSORCIÓN

Acumula fundamentalmente en los eritrocitos y no se difunde en el plasma⁵⁴.

8.3.2. DISTRIBUCIÓN

El platino del oxaliplatino se fija irreversiblemente a los eritrocitos. La unión a las proteínas plasmáticas es del 70-95%. El oxaliplatino sufre una rápida biotransformación no enzimática a metabolitos activos y a conjugados inactivos⁵⁴.

8.3.3. ELIMINACIÓN

Es fundamentalmente renal. Aproximadamente el 50 % de la dosis administrada se elimina en la orina en los tres primeros días. La eliminación fecal es aproximadamente el 0,5 % diario y alcanza el 5 % de la dosis total en 11 días⁵⁴.

8.4. REACCIONES ADVERSAS

- **HEMATOLOGICOS:** Neutropenia, trombocitopenia⁵⁴.
- **DIGESTIVOS:** Náuseas, vómitos, diarrea, elevación de transaminasas⁵⁴.
- **NERVIOSOS:** Neuropatía periférica sensitiva especialmente en miembros inferiores⁵⁴.

- **HIPERSENSIBILIDAD:** Reacciones alérgica ⁵⁴
- .
- **OTROS:** Alopecia, ototoxicidad, alteración de la función renal ⁵⁴.

8.5. INTERACCIONES

- **IRINOTECAN:** Aumento de la toxicidad (síndrome colinérgico) ⁵⁴.
- **SOLUCIONES CON CLORURO**

9. ESQUEMA QUIMIOTERAPEUTICO FOLFOX-6

El esquema de QMT FOLFOX-6 es ampliamente usado en cáncer colorrectal (CC). FOLFOX-6 está compuesto por Folinato de Calcio (leucovorina) en dosis de 200 mg/m², Oxaliplatino 85 mg/m², 5-fluorouracilo en dos preparaciones la primera de 400 mg/m² y otra de 2400 mg/m².

Cada ciclo tiene una duración de tres días, en el primero se administra a la paciente absolutamente toda la medicación para evitar reacciones adversas fuertes como rash, fiebre, náuseas vómitos. La medicación pre quimioterápico está compuesta por; un protector gástrico del grupo de los antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina), glucocorticoide (dexametasona), antagonista de los receptores H₁ (clorfenamina), antagonista de los receptores de la serotonina (granisetron).

El segundo día comienza con la infusión de Folinato de Calcio por infusión en un tiempo de dos horas, inmediatamente después se continua con la infusión de oxaliplatino en el mismo tiempo, a continuación se empieza con una administración en bolo 5- fluorouracilo 600 mg y finalmente la infusión de 5-fluorouracilo en cuarenta y cuatro horas.

Por último en el segundo y tercer día adicional a una observación exhaustiva del estado del paciente se le administra medicamentos, antieméticos, glucocorticoides, protectores gástricos, benzodiazepina (alprazolam) y medicamentos condicionales a dolor, fiebre y anuria.

En este esquema cada ciclo será administrado cada catorce días y en total doce ciclos. Pero antes de cada ciclo se realiza un examen hematológico e inmunológico y cada dos ciclos un examen inmunohistológico.

Se realiza el análisis de criterios RECIST cada dos ciclos, en los que se realiza tomografía con contraste para así poder medir las lesiones diana y no diana.

El esquema de QMT FOLFOX-6 es ampliamente usado en cáncer colorrectal (CC), debido a que este protocolo mostró tasas de respuesta entre 50% y 60%, con prolongación de la supervivencia en comparación a 5-FU y leucovorina⁵⁰.

10. ESQUEMA QUIMIOTERAPÉUTICO DCF

Dado que en varios estudios han obtenido resultados de supervivencia alentadores y una mejor calidad de vida con el régimen docetaxel $40\text{mg}/\text{m}^2$ + cisplatino $40\text{mg}/\text{m}^2$ + 5-fluorouracilo (5-FU) $2000\text{mg}/\text{m}^2$, este régimen se ha utilizado ampliamente para tratar el cáncer gástrico en estado avanzado.

En DCF se administrará cada 21 días una totalidad de 6 ciclos.

Cada ciclo tiene una duración de tres días, en el primero se administra a la paciente absolutamente toda la medicación para evitar reacciones adversas fuertes como rash, fiebre, náuseas vómitos. La medicación pre quimioterápica está compuesta por; un protector gástrico del grupo de los antagonistas de los receptores H_2 (ranitidina),

glucocorticoide (dexametasona), antagonista de los receptores H₁(clorfenamina), antagonista de los receptores de la serotonina (granisetron).

El segundo día comienza con la infusión de Docetaxel 112.5 mg por infusión en un tiempo de una hora, inmediatamente después se continúa con la infusión de cisplatino en el mismo tiempo, y finalmente la infusión de 5-fluorouracilo en cuarenta y cuatro horas.

Por ultimo en el segundo y tercer día adicional a una observación exhaustiva del estado del paciente se le administra medicamentos, antieméticos, glucocorticoides, protectores gástricos, benzodiazepina (alprazolam) y medicamentos condicionales a dolor, fiebre y anuria.

A de cada ciclo se realiza un examen hematológico e inmunológico y cada dos ciclos un examen inmunohistológico.

Se realiza el análisis de criterios RECIST cada dos ciclos, en los que se realiza tomografía con contraste para así poder medir las lesiones diana y no diana.



MATERIALES Y MÉTODOS

1. MATERIALES

1.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de oncología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de la ciudad de Arequipa siendo este un hospital perteneciente al estado peruano de categoría IV.

1.2. UNIVERSO MUESTRAL

Pacientes con cáncer gástrico de Enero a Diciembre 2016 que recibieron esquemas terapéuticos FOLFOX-6 o DCF para el tratamiento de neoplasia maligna gástrica.

1.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con neoplasia maligna gástrica avanzada.
- Paciente con esquema terapéutico FOLFOX6 o DCF.
- Mayores de edad.
- Entre 25 y 75 años.

1.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cualquier otro esquema terapéutico para neoplasia maligna gástrica.
- Embarazadas.
- Niños.

1.2.3. MUESTRA

Estuvo conformada por 54 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, después de haber evaluado todas las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Cáncer Gástrico Avanzado.

1.2.4. Variables

1.2.4.1. Variables independientes

- Esquema FOLFOX-6 (Folinato de Calcio, 5-Fluoracilo, Oxaliplatino).
- Esquema DCF (Docetaxel, Cisplatino 5-Fluoracilo).

1.2.4.2. Variables dependientes

- Reacciones adversas.
- Días de hospitalización.
- Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor).
- Exámenes Laboratoriales.
- Exámenes Imageneológicos.

1.3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Historias clínicas(Hoja de prescripción quimioterapéutica, Exámenes de Laboratorios, Anotaciones de enfermería, Exámenes de Laboratorio)
- Hojas de criterios RECIST.
- Hoja de recolección de datos Anexo N° 2 y Anexo N°3.

1.3.1. INSTRUMENTO DE ANÁLISIS.

- Software Tree Age Pro 2018®.

2. MÉTODOS.

En el presente estudio se realizó un análisis costo-efectividad, donde se analizaron dos esquemas terapéuticos con sus respectivos costos y efectividades.

2.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA FARMACO-ECONOMICA

En este paso se determina el problema fármaco-económico que se pretende resolver con el análisis. Se determina los pacientes, esquemas terapéuticos⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.2. DEFINIR PERSPECTIVA.

La definición de la perspectiva del estudio es una de las partes más importantes del estudio, ya que dependiendo del punto de vista del interesado los resultados puede variar⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.3. DEFINIR EL HORIZONTE TEMPORAL.

Determinar el tiempo en el que se realizara el estudio nos podrá ayudar a aumentar la sensibilidad y la veracidad. Si el estudio se realiza durante todo el tiempo que dura el tratamiento podremos tener los datos más completos y las respuestas a los esquemas terapéuticos⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.4. IDENTIFICAR ALTERNATIVAS.

Para poder definir cuáles van a ser los esquemas que se van a comparar, necesitamos tratar de incluir todas las alternativas, pero a su vez buscar la simplicidad.

Es así que para definir cuáles son los tratamientos que se van a comparar, se va a realizar la revisión de bibliografía, estudios anteriores, opiniones de especialistas. Para que el análisis sea veraz necesitamos al menos dos alternativas y que se desconozca las consecuencias (efectividad) de estas⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.5. DEFINIR SUPOSICIONES.

En el diseño del modelo del análisis de decisión, tenemos que incluir diversas suposiciones. Como el tiempo en el que se definirá para poder obtener todos los datos importantes, la perspectiva del análisis, la interrogante clínica.

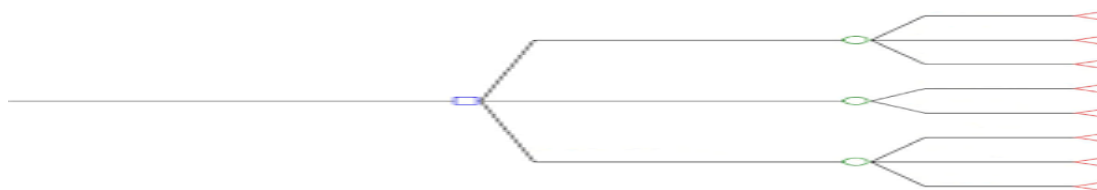
La definición de la efectividad y el fracaso de los esquemas deben definirse antes de realizar el análisis costo-efectividad⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.6. DISEÑO Y ESTRUCTURA DEL ÁRBOL DE DECISIONES.

Para poder realizar el modelamiento del árbol de decisiones se usó el software Tree Age Pro 2018.[®]

En la figura N°3 se muestra un modelo de árbol de decisión para el análisis costos-efectividad.

Figura N° 3.- Modelo de árbol de decisión costo- efectividad



Fuente: Software Tree Age Pro 2018.[®]

Se aprecia un nodo de decisión (cuadrado) donde se coloca el problema. Las ramas que se extienden a la derecha representan las dos opciones de tratamiento. Los nodos de chance (círculos) representan los estadios en los que se encontrara el paciente, o el grado de respuesta al tratamiento. Al final los nodos terminales (triángulos) que representa la relación entre costo y efectividad de cada rama⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.7. DEFINIR PROBABILIDADES.

Para definir la probabilidad de éxito, fracaso, aparición de reacciones adversas de los esquemas, se obtendrá en base a la recopilación de la literatura, opinión de expertos e historias clínicas de los pacientes⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.8. DETERMINAR COSTOS.

La veracidad de los costos está directamente relacionada con el resultado de nuestro análisis, por eso es importante la fuente de donde provienen sea confiable. Deben incluirse todos los costos que se consideren relevantes estos van a depender de la perspectiva del análisis⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.9. REALIZAR EL ANÁLISIS.

Después de haber definido todas las probabilidades y costos serán ingresados al software. La mejor decisión será brindada por el software a través el roll-back, que toma los costos y probabilidades de cada rama para realizar el análisis⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

2.10. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El análisis de los resultados será a través de dos evaluaciones análisis incremental y de sensibilidad⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

3. DESARROLLO.

3.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA FARMACO-ECONOMICA.

¿Cuál es el esquema quimioterapéutico mejor costo-efectivo, para el tratamiento de Cáncer Gástrico Avanzado en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

3.2. PERSPECTIVA DEL ESTUDIO.

El estudio fue realizado desde la perspectiva de la institución EsSalud. El tratamiento y los días de hospitalización tienen un impacto en los recursos económicos de la entidad. Por tal razón se necesita elaborar un análisis para determinar el tratamiento de mayor impacto a la salud del paciente. La institución tiene recursos limitados lo cual es uno de los motivos por el que se realiza los estudios.

3.3. HORIZONTE TEMPORAL.

Se evaluó a los pacientes hospitalizados en el área de oncología de Enero a Diciembre del 2016.

3.4. IDENTIFICACIÓN DE LAS ALTERNATIVAS.

En el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo se identificó dos esquemas quimioterapéuticos que son usados para el Cáncer Gástrico

Avanzado sin ningún criterio de selección solo dependiendo de cada médico.

3.4.1. FOLFOX-6

- Folinato de Calcio 200 mg/m² en infusión de 2 horas.
- Oxaliplatino 85 mg/m² en infusión de 2 horas.
- Fluorouracilo 400 mg/m² en bolo.
- Fluorouracilo 2400 mg/m² en infusión lenta de 44 horas.

3.4.2. DCF

- Docetaxel 40 mg/m² mg en infusión de 1 hora.
- Cisplatino 40 mg/m² en infusión de 1 hora.
- Fluorouracilo 2000 mg/m² en infusión lenta de 44 horas.

Las alternativas tienen costos y las efectividades diferentes.

3.5. DEFINICIÓN DE SUPOSICIONES.

La efectividad de cada esquema se determinó por el porcentaje de pacientes que en el análisis de las tomografías por Criterios RECIST se encontraron en el nivel RC después haber culminado todos los ciclos.

Se define como fracaso terapéutico cuando el paciente no tuvo respuesta y caso contrario aún tuvo progresión de la enfermedad (PE), determinada por la tomografía de control.

Las reacciones adversas evaluadas fueron náuseas y neutropenia que son las más comunes en cada paciente, influyen en el aumento del costo de tratamientos y constituyen un factor importante para el análisis.

Las reacciones adversas pueden desarrollarse en cualquier ciclo. En nuestro caso se observó que la mayoría de pacientes siempre presentaba el mismo grado de reacciones en todos sus ciclos, por lo que se generalizó el costo del tratamiento de las reacciones y se multiplicó por la totalidad de los ciclos.

Las reacciones adversas leves que son indicadas en las historias clínicas como + y ++ el tratamiento es Ondansetrón 3mg cada ocho horas por dos días, Filgastrim 300 mg cada veinticuatro horas por dos días y adicional un día de hospitalización en el Servicio de Oncología.

Las reacciones adversas graves que son indicadas en las historias clínicas como +++ y ++++ , el tratamiento es Tropisetron 5mg cada ocho horas por cinco días, Filgastrim 300 mg cada 24 horas por cinco días y cinco días de hospitalización adicional en el Servicios de Oncología.

En el caso de la rama PE solo se indica reacciones adversas graves, ya que al momento de revisar las historias clínicas no se encontraron pacientes con reacciones adversas calificadas en los grupos + y ++.

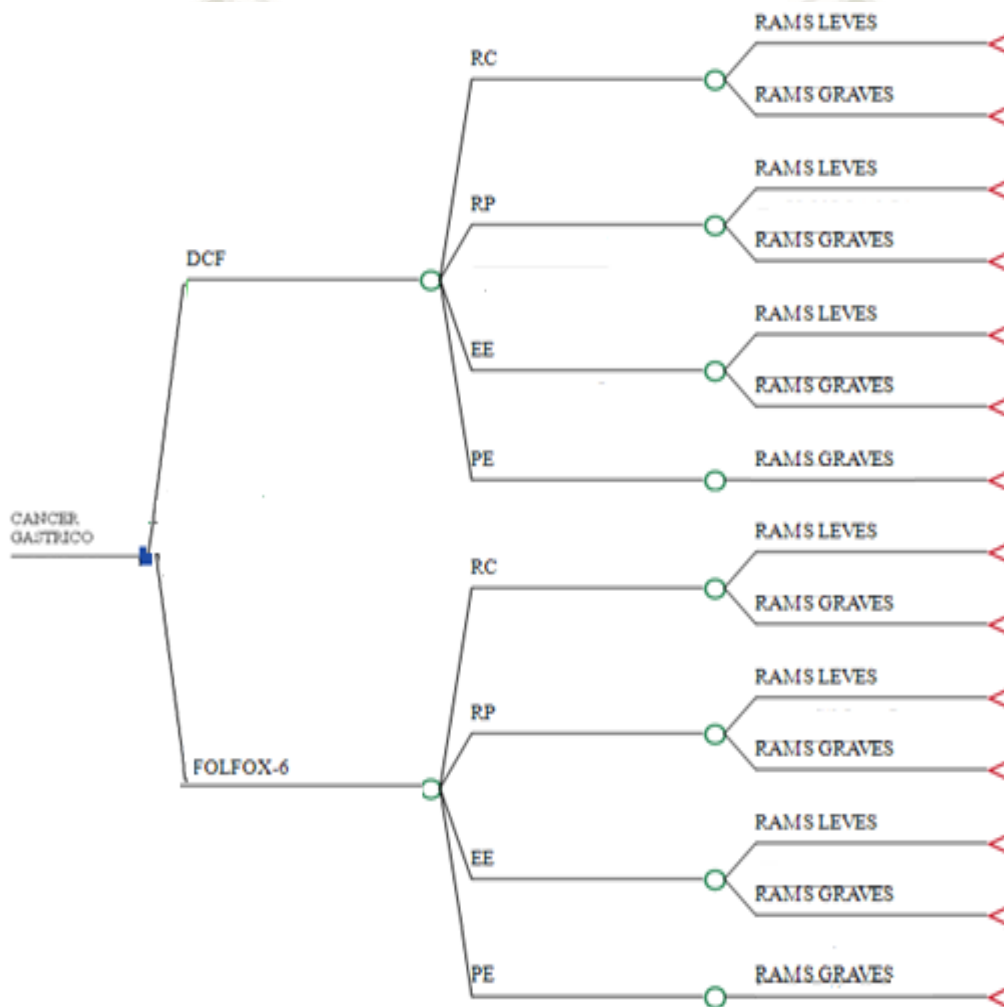
Ningún tipo de reacción adversa es causa de suspensión de tratamiento.

3.6. DISEÑO Y ELABORACIÓN DEL ÁRBOL DE DECISIÓN

Para la elaboración se tomó en cuenta los costos de los esquemas terapéuticos, de las reacciones adversas, exámenes complementarios para el diagnóstico y seguimiento del paciente. Con los datos obtenidos se construyó el árbol de decisión con ayuda del Software Tree Age Pro 2018®.

En la ilustración N°4 el árbol se aprecia un nodo de decisión (cuadrado) donde se coloca el problema cáncer gástrico. Las ramas que se extienden a la derecha representan las dos opciones de tratamiento. Los nodos de chance (círculos) representan los estadios según criterios RECIST las siguientes ramas representan las reacciones adversas. Al final se introdujeron los nodos terminales (triángulo) que representa el costo y efectividad de cada rama.

ILUSTRACIÓN N° 4 ÁRBOL DE DECISIÓN



Fuente: Tree Age Pro 2018®.

3.7. DEFINIR PROBABILIDADES

3.7.1. EFECTIVIDAD

La efectividad la definimos de acuerdo a los pacientes que tuvieron una Respuesta Completa según los criterios RECIST que se obtiene a través del análisis de las tomografías cada dos ciclos, los resultados de las lesiones medibles y no medibles son recolectadas en fichas que se adjuntan a la historia clínica de cada paciente. Anexo 4.

3.7.2. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas fueron descritas en cada historia clínica y se recopilaron a través de opinión de expertos. No se tuvo ningún contacto con los pacientes, toda información fue tomada de las Historias Clínicas, donde los datos encontrados son descritos por el especialista (oncólogo).

3.8. DETERMINAR LOS COSTOS ESTIMADOS

Se evaluaron los costos directos para la atención de pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico Avanzado, obtenidos directamente por el área de facturación del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo

Los costos de hospitalización incluyen los gastos de alimentación, cama, honorarios profesionales médico, enfermera y técnico de enfermería, preparación del esquema quimioterapéutico, También incluye el costo de set de administración vía, jeringa, aguja, micro gotero algodón y alcohol. En ambos casos se adiciono el costo de exámenes de diagnóstico (tomografía con contraste, endoscopia digestiva, biopsia patológica).

En el costo de RAM dependiendo el tipo (grave o leve) se adicionara uno o cinco días a la hospitalización.





CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. DETERMINACIÓN DE POBLACIÓN

En la tabla N°3 se observa la distribución de pacientes en el servicio de oncología en el periodo Enero a Diciembre 2016 según el tipo de esquema quimioterapéutico con el que fueron tratados.

TABLA N° 3.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN ESQUEMA QUIMIOTERAPÉUTICO

ESQUEMA	CANTIDAD	PORCENTAJE
DCF	26	48%
FOLFOX-6	28	52%

Fuente: Elaboración propia

En el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo la elección del esquema quimioterapéutico dependerá única y exclusivamente del conocimiento y la capacitación del médico tratante, por el motivo de que a nivel internacional no existe tratamiento de primera línea establecido para el tratamiento de cáncer gástrico.

En la tabla N° 4 se puede apreciar que en nuestro estudio el género masculino cuenta con más casos de cáncer gástrico, comparado con el género femenino.

TABLA N°4.- DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN SEXO

ESQUEMA	GÉNERO	CANTIDAD	PORCENTAJE
DCF	FEMENINO	11	42,3 %
DCF	MASCULINO	15	57,7 %
FOLFOX-6	FEMENINO	12	42,9%
FOLFOX-6	MASCULINO	16	57,1%

Fuente: Elaboración propia

Según la literatura internacional y el informe epidemiológico nacional, el género masculino es el más incidente en neoplasia maligna gástrica. Nuestros resultados coinciden con esta bibliografía dando un 57,4% de pacientes diagnosticados con este tipo de neoplasia, en el hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

2. DETERMINACIÓN DE COSTOS

En la Tabla N° 5 se observa los precios de los medicamentos usados en cada esquema quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, en el área de oncología. El costo de hospitalización que incluye honorarios profesionales, costos de preparación de quimioterapia, y costo de aplicación.

TABLA N° 5.- COSTOS

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	VALOR (S/.)
ALP_TAB	Costo Alprazolam Tabletas	0,10
ANA_HEMAT	Costo Análisis Hematológico	10,00
ANA_INHIST	Costo Análisis Inmuno-histológico	89,90
ANA_INMUNO	Costo Inmunológicos	39,20
BIC_NA	Costo Bicarbonato de Sodio potes	1,00
BIO_PATO	Costo Biopsia Patológica	68,80
CFM_AMP	Costo Clorfenamina en ampolla	0,20
CIS_10	Costo Cisplatino 10 mg ampolla	13,40
CIS_50	Costo Cisplatino 50 mg ampolla	20,00
DCT_20	Costo Docetaxel 20 mg ampolla	31,80
DCT_80	Costo Docetaxel 80 mg ampolla	36,70
DIA_HOSP_ONC	Costo Día Hospitalización Oncología	758,80
DX_5X1000	Costo Dextrosa 5% frasco 1000cc	2,70
DX_5X500	Costo Dextrosa 5% frasco 500 cc	2,50
DXM_AMP	Costo Dexametasona 4 mg ampolla	0,20

END_DIG	Costo Endoscopia digestiva	375,50
FIL_AMP	Costo Filgastrim 300 mg ampolla	24,80
FLU_250	Costo Fluorouracilo 250 mg ampolla	4,20
FLU_500	Costo Fluorouracilo 500 mg ampolla	4,70
FOL_CAL	Costo Folinato Calcio ampolla	7,70
FUR_AMP	Costo Furosemida 40 mg ampolla	0,40
GRAN_AMP	Costo Granisetron 3 mg ampolla	40,70
HID_ALM	Costo Hidróxido Aluminio frasco	2,00
KCL_AMP	Costo Cloruro de Potasio ampolla	0,30
LID_JAL	Costo Lidocaína jalea	6,20
MAN_FCO	Costo Manitol en Frasco 500 cc	5,40
MET_AMP	Costo Metamizol 500 mg ampolla	0,30
MG_AMP	Costo Sulfato de Magnesio ampolla	0,60
NACL_100	Costo Cloruro de Sodio 9% fco 100 cc	2,00
NACL_1000	Costo Cloruro de Sodio 9% fco 1000 cc	2,30
NACL_500	Costo Cloruro de Sodio 9% fco 500 cc	2,60
NACL_AMP	Costo Cloruro de Sodio ampolla	0,30
NIST_TUB	Costo Nistatina tubo	3,70
OND_AMP	Costo Ondansetrón 4 mg ampolla	0,45
OXA_100	Costo Oxaliplatino 100 mg ampolla	26,70
OXA_50	Costo Oxaliplatino 50 mg ampolla	18,60
RAN_AMP	Costo Ranitidina 50 mg ampolla	0,30
SFM_TMP	Costo Sulfametoxazol/Trimetropim frasco	1,40
TOM_CCON	Costo Tomografía con Contraste	285,10
TRA_AMP	Costo Tramadol 50 mg ampolla	0,60
TRO_AMP	Costo Tropicsetron 5mg ampolla	106,40

Fuente: Elaboración Propia

Todos los costos fueron solicitados y brindados por el área de facturación del hospital nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, estos no varían en un periodo de 4 años. El motivo de esto es que el proveedor generalmente siempre es el mismo, sobre todo en los medicamentos oncológicos. Y si existiera un cambio de costo de parte del proveedor el área

de compras tendrá la obligación de recurrir a la búsqueda de otro proveedor que brinde el costo igual o similar pero máximo con una variación del 10%.

En la tabla N°6 se observa el costo del tratamiento de reacciones adversas según cada esquema quimioterapéutico.

TABLA N° 6.- COSTOS DE TRATAMIENTOS CON RAMS

NOMBRE	DESCRIPCION	VALOR (S/.)
cDCF_RAMLEVES	Costo de RAMS Leves en Esquema DCF	22805,10
cDCF_RAMSGRAVES	Costo de RAMS Graves en Esquema DCF	51024,30
cFX6_RAMSGRAVES	Costo de RAMS Graves en Esquema FX6	100630,40
cFX6_RAMBLEVES	Costo de RAMS Leves en Esquema FX6	81510,80

Fuente: Elaboración propia

Las principales reacciones adversas son vómitos y neutropenia, siendo estas las indicadoras del grado de toxicidad producido por la administración de los esquemas quimioterapéuticos.

Los costos del tratamiento de reacciones adversas medicamentosas fueron obtenidos por la sumatoria del costo regular del esquema quimioterapéuticos con los días de hospitalización y la medicación adicional necesaria para poder contrarrestar y evitar futuras complicaciones.

En el caso del esquema FOLFOX-6 es más elevado, el motivo de este costo es porque dicho esquema tiene más ciclos en comparación con el esquema DCF.

En la tabla N°7 se observa la distribución de los pacientes según la respuesta a criterios RECIST.

**TABLA N° 7.- DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA SEGÚN CRITERIOS
RECIST A PACIENTES TRATADOS CON ESQUEMA DCF.**

	RC	%	RP	%	EE	%	PE	%
DCF	5	0,19	14	0,54	5	0,19	2	0,08
FOLFOX-6	3	0,11	12	0,43	9	0,32	4	0,14

Fuente: Elaboración fuente propia

Con los datos mostrados en esta tabla se determinó la probabilidad de efectividad y rechazo de cada esquema quimioterapéutico. Para la efectividad se consideró la Respuesta Completa (RC) y para identificar el rechazo al tratamiento se tomó en cuenta los valores de Progresión de Enfermedad (PE).

Los valores de Respuesta Parcial (RP) y Enfermedad Estable (EE) nos ayudó para complementar los datos de reacciones adversas.

Como se observa en la tabla N° 7, el esquema DCF demuestra una mayor efectividad 19% del total de pacientes mostraron Respuesta Completa al finalizar todos los ciclos del esquema. En comparación con el esquema FOLFOX-6 donde se observa solo un 11% de efectividad (RC).

Estos resultados nos permiten observar que el esquema DCF no solamente tiene mayor efectividad sino que a su vez cuenta con menos probabilidad de rechazo (Progresión de Enfermedad) con 8,00%. Caso contrario con el esquema FOLFOX-6 que a pesar de tener baja efectividad también su probabilidad de rechazo es mayor 14,00 % en comparación con el esquema DCF.

3. DETERMINACION DE EFECTIVIDAD

En la tabla N° 8 se muestran los valores de efectividad.

TABLA N° 8.- DEFINICIÓN DE EFECTIVIDAD

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	FORMULA	VALOR
EFEC_DCF	Efectividad esquema DCF	pRC_DCF	0,19
EFEC_FX6	Efectividad esquema FOLFOX-6	pRC_FX6	0,11

Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

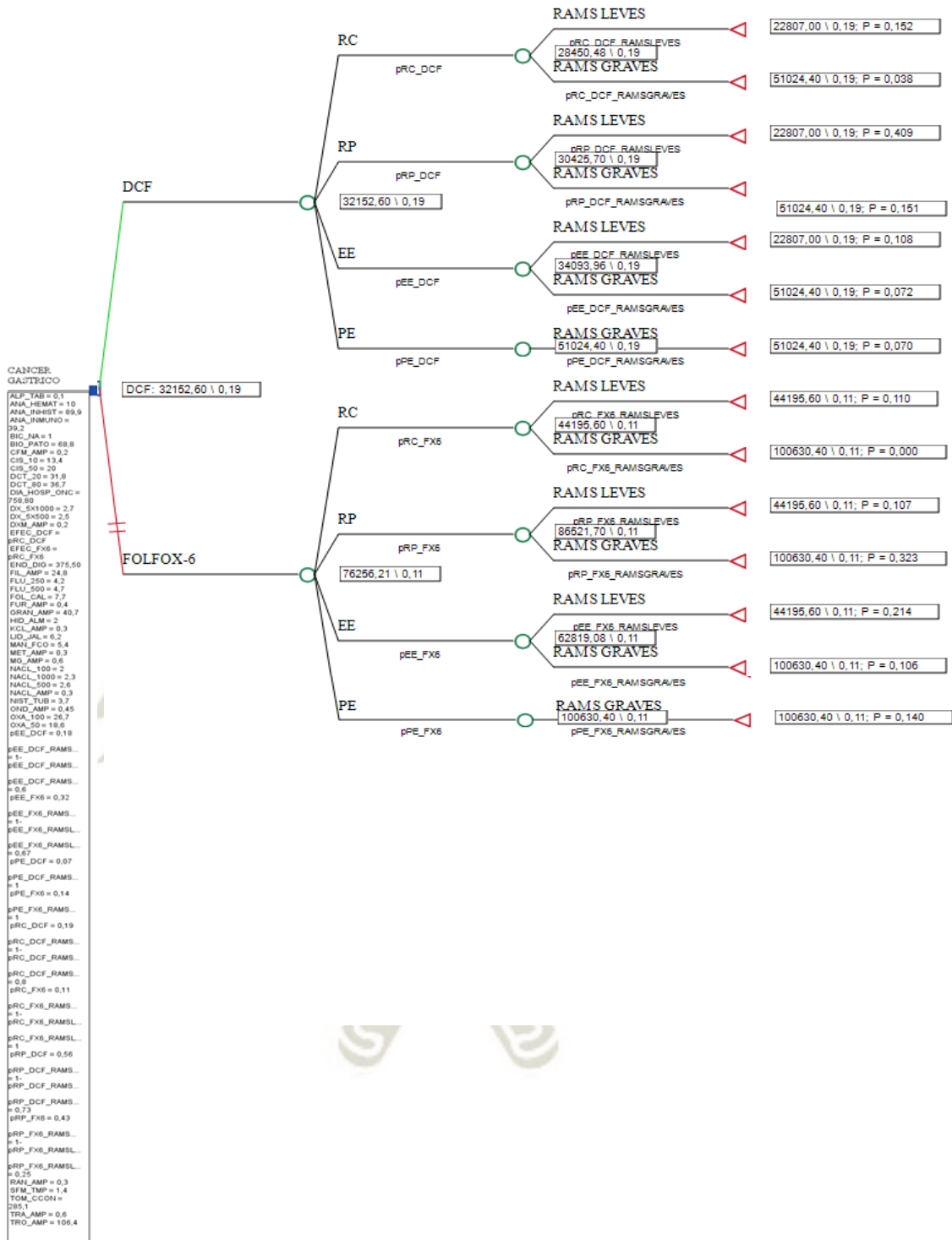
Estos datos fueron obtenidos estadísticamente, a través de la relación del total de pacientes tratados con la cantidad de pacientes que el tratamiento género Respuesta Completa después de la aplicación de todos los ciclos según cada esquema quimioterapéutico.

Siendo el caso del esquema DCF del total de pacientes(26) el 19% de pacientes dieron Respuesta Completa al tratamiento según criterios RECIST. Para el esquema FOLFOX-6 de 28 pacientes el 11% dieron Respuesta Completa después de completar todos los ciclos del tratamiento.

4. ÁRBOL DE DECISIÓN

En la ilustración N°5 se muestra el árbol de decisiones con Roll Back con todas las ramas que incluyen los esquemas quimioterapéuticos, respuesta al tratamiento, reacciones adversas, costos y probabilidades establecidas previamente a su elaboración.

Ilustración N° 5.- ÁRBOL DE DECISIONES CON ROLL BACK.



Fuente: Elaboración propia con Software Tree Age Pro 2018®.

El árbol de decisión con Roll Back, nos indica que el esquema quimioterapéutico mejor costo-efectivo es el DCF en comparación con FOLFOX-6, también se puede apreciar que el software nos muestra tachada la rama que no es óptima siendo esta la del esquema FOLFOX-6.

De la totalidad de la muestra que fueron 54 pacientes, 26 recibieron el esquema DCF y 28 el esquema FOLFOX-6.

Los resultados obtenidos a través del Software Tree Age Pro 2018® nos dio un valor para DCF de S/. 32198,10 el cual después del análisis se informa como la mejor opción comparada con el esquema FOLFOX-6 S/.76256,21.

5. DETERMINACIÓN DE PROBABILIDADES.

En la tabla N° 9, se muestra los porcentajes de probabilidad en cada respuesta obtenida por cada esquema según los criterios RECIST.

TABLA N° 9.- RESPUESTA SEGÚN CRITERIOS RECIST A ESQUEMA DCF Y FOLFOX-6

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	VALOR
pRC_DCF	Probabilidad de Respuesta Completa en Esquema DCF	0,19
pRC_FX6	Probabilidad de Respuesta Completa en Esquema FX6	0,11
pRP_DCF	Probabilidad de Respuesta Parcial en Esquema DCF	0,56
pRP_FX6	Probabilidad de Respuesta Parcial en Esquema FX6	0,43
pEE_DCF	Probabilidad de Enfermedad Estable en esquema DCF	0,18
pEE_FX6	Probabilidad de Enfermedad Estable en esquema FX6	0,32
pPE_DCF	Probabilidad de Progresión de Enfermedad en esquema DCF	0,07
pPE_FX6	Probabilidad de Progresión de Enfermedad en esquema FX6	0,14

Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

En el caso del DCF tiene mayor porcentaje en Respuesta Completa (RC) 19% éxito del esquema y menor porcentaje en fracaso determinado por la Progresión de la Enfermedad (PE) 0.07%.

Para el caso del esquema FOLFOX-6 indica un mayor porcentaje en PE 14% , fracaso del tratamiento en comparación con el de RC 7% que determina el éxito del esquema.

En la tabla N° 10 están plasmados los porcentajes de aparición de reacciones adversas leves o graves, por tipo de respuesta a cada esquema quimioterapéutico.

TABLA N° 10 PROBABILIDAD DE RAMs

NOMBRE	DESCRIPCION	VALOR
pRC_DCF_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en RC en esquema DCF	1- pRC_DCF_RAMsLEVES 0,2
pRC_DCF_RAMsLEVES	Probabilidad de RAM Leves en RC en esquema DCF	0,8
pRC_FX6_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en RC en esquema FX6	1- pRC_FX6_RAMsLEVES 0
pRC_FX6_RAMsLEVES	Probabilidad de RAM Leves en RC en esquema FX6	1
pRP_DCF_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en RP en esquema DCF	1- pRP_DCF_RAMsLEVES 0,27
pRP_DCF_RAMsLEVES	Probabilidad de RAM Leves en RP en esquema DCF	0,73
pRP_FX6_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en RP en esquema FX6	1- pRP_FX6_RAMsLEVES 0,75
pRP_FX6_RAMsLEVES	Probabilidad de RAM Leves en RP en esquema FX6	0,25
pEE_DCF_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en EE en esquema DCF	1- pEE_DCF_RAMsLEVES 0,4
pEE_DCF_RAMsLEVES	Probabilidad de RAM Leves en EE en esquema DCF	0,6
pEE_FX6_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en EE en esquema FX6	1- pEE_FX6_RAMsLEVES 0,33
pEE_FX6_RAMsLEVES	Probabilidad de RAM Leves en EE en esquema FX6	0,67
pPE_DCF_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en PE en esquema DCF	1
pPE_FX6_RAMSGRAVES	Probabilidad de RAM Graves en PE en esquema FX6	1

Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

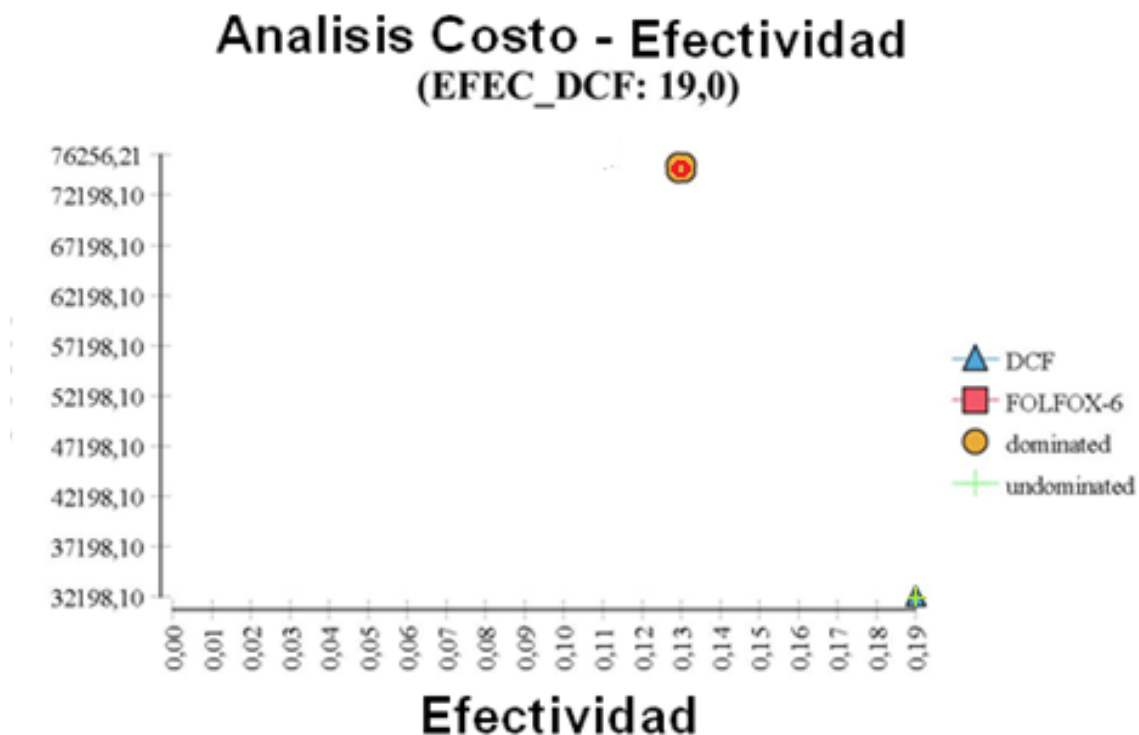
Los resultados de toxicidad de nuestro estudio muestran una mayor probabilidad de reacciones tipo graves en el esquema DCF y en el caso del esquema FOLFOX-6 una mayor probabilidad en reacciones adversas leves.

Estos resultados coinciden con la literatura internacional.⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰, en la que se indica que esquema DCF tiene mayor toxicidad en comparación con FOLFOX-6.

6. ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD

En la ilustración N° 6 se observa el análisis costo-efectividad obtenida del Software Tree Age Pro 2018®.

ILUSTRACIÓN N° 6 ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER GÁSTRICO



Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

Se observa que la leyenda que muestra al esquema DCF como triángulo se encuentra en el cuadrante II que indica que los esquemas son más efectivos y menos costosos, a esto se le denomina tratamiento dominante. Mientras que el esquema FOLFOX-6 se encuentra en el cuadrante IV esto nos hace saber que el esquema es más costoso y menos efectivo, y siempre será dominado y a su vez rechazado.

El tabla N° 11 se muestra el resultados obtenido por el software Tree Age Pro 2018®

TABLA N° 11 ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL Y MEDIO

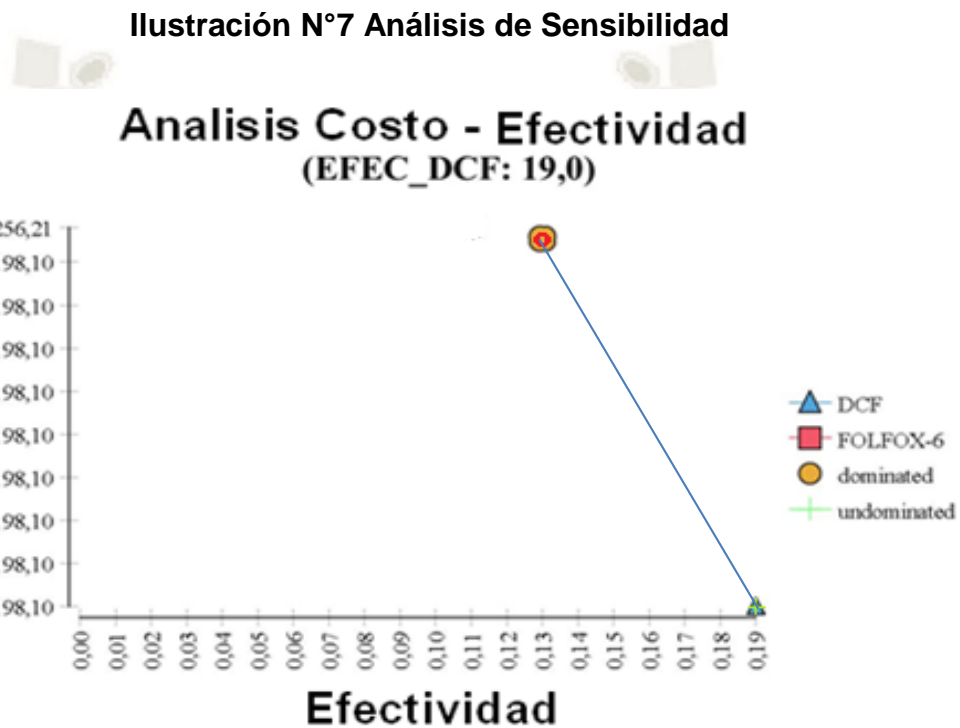
ESQ.	COSTO	COST INCRE.	EFEC.	EFEC. INCRE	ACEM	ACEI
DCF	32198,10		0,19		169463.69	
FX6	76256,21	44058,11	0,11	0,08	693238,27	Dominado

Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

Nos muestra que aplicar el esquema DCF para el tratamiento de cáncer gástrico tiene mejor efectividad y menos costo. Al realizar el análisis costo-efectividad medio ACEM nos dio como resultado que el mejor esquema quimioterapéutico es el DCF con S/.169 463,69 comparado con el esquema FOLFOX-6 con S/. 693 238,27. El análisis costo-efectividad incremental nos muestra que el esquema FOLFOX-6 siempre es dominado por el esquema DCF.

7. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE UNA VÍA

En la ilustración N°7 se observa el análisis de sensibilidad de una vía.



Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

Lo que indica que el esquema DCF tiene 19% de efectividad y un costo de S/.32198,10, mientras que el esquema FOLFOX-6 tiene 11% de efectividad y S/.76256,21.

En la tabla N° 12 se muestra el análisis de sensibilidad paso a paso.

**TABLA N° 12 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD EN PROBABILIDAD DE
SENSIBILIDAD DCF (0,00-0,19)**

EFEC_ DCF	ESQ,	COSTO	COSTO INCRE.	EFEC	EFEC, INCR.,	ACEM	ACEI	DO.
0	DCF	32198,1029	0	0	0	Infinito	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,11	693238,2	400528,2	
0,01	DCF	32198,1029	0	0,01	0	3219810,	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,1	693238,2	440581,	
0,02	DCF	32198,1029	0	0,02	0	1609905,	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,09	693238,2	489534,5	
0,03	DCF	32198,1029	0	0,03	0	1073270,	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,08	693238,2	550726,3	
0,04	DCF	32198,1029	0	0,04	0	804952,5	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,07	693238,2	629401,5	
0,05	DCF	32198,1029	0	0,05	0	643962,0	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,06	693238,2	734301,7	
0,06	DCF	32198,1029	0	0,06	0	536635,0	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,05	693238,2	881162,1	
0,07	DCF	32198,1029	0	0,07	0	459972,8	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,04	693238,2	1101452,	
0,08	DCF	32198,1029	0	0,08	0	402476,2	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,03	693238,2	1468603,	
0,09	DCF	32198,1029	0	0,09	0	357756,6	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,02	693238,2	2202905,	
0,1	DCF	32198,1029	0	0,1	0	321981,0	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	0,01	693238,2	4405810,	
0,11	DCF	32198,1029	0	0,11	0	292710,0	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,0001	693238,2	0	D
0,12	DCF	32198,1029	0	0,12	0	268317,5	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,01	693238,2	-4405810,	D
0,13	DCF	32198,1029	0	0,13	0	247677,7	0	

	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,02	693238,2	-2202905,	D
0,14	DCF	32198,1029	0	0,14	0	229986,4	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,03	693238,2	-1468603,	D
0,15	DCF	32198,1029	0	0,15	0	214654,0	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,04	693238,2	-1101452,	D
0,16	DCF	32198,1029	0	0,16	0	201238,1	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,05	693238,2	-881162,1	D
0,17	DCF	32198,1029	0	0,17	0	189400,6	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,06	693238,2	-734301,7	D
0,18	DCF	32198,1029	0	0,18	0	178878,3	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,07	693238,2	-629401,5	D
0,19	DCF	32198,1029	0	0,19	0	169463,6	0	
	FX6	76256,2099	44058,10	0,11	-0,08	693238,2	-76256,20	D

Fuente: Elaboración Propia con Software Tree Age Pro 2018®.

Nuestro estudio indica que el esquema FOLFOX-6 tiene un alto costo y una efectividad muy baja, siendo esta la razón de rechazo de dicho esquema al momento de indicar al paciente como una opción de tratamiento para cáncer gástrico avanzado.

Por otra parte el esquema DCF muestra resultados alentadores tanto en efectividad como en costos.

CONCLUSIONES

- El estudio nos muestra que el costo para el esquema DCF es de S/. 32198,10 y para el esquema FOLFOX-6 es de S/.76256,21.
- La efectividad para el esquema DCF fue de 19% y para el esquema FOLFOX-6 11%.
- Podemos indicar el esquema DCF es el mejor esquema costo-efectivo con un valor de S/.169 463,69 comparado con S/.693 238,27 del esquema FOLFOX-6
- El análisis costo-efectividad medio y el análisis costo-efectividad incremental demostró que el esquema DCF fue el menos costoso y más efectivo.
- Para el análisis de sensibilidad tomamos en cuenta las variables de efectividad y costo del esquema FOLFOX-6 y DCF donde se muestra que la variación de los valores no afecta el resultado el esquema DCF siempre es el dominante.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Lancet Oncology Comisión. La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe. Lancet Oncol 2013;14:1-52.
2. Organización mundial de la Salud. Control del Cáncer: aplicación de los conocimientos; Guía para desarrollar programas eficaces; módulo 6. Ginebra: OMS; 2011.
3. Organización Panamericana de la Salud. El cáncer en la región de las Américas. OPS; 2012. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16805&Itemid=.](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16805&Itemid=)
4. Centro de Investigación en Cáncer "Maes-Heller". Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2000 2003. Vol II 1998. pp: 29-30.
5. Poquioma E. Tendencias en las incidencias de cáncer en Lima Metropolitana 1968-1991. Acta Cancerol 2015; 25(4):147-66.
6. Marshall, A. Principles of economics, Ed. 8, London, Maemillan and Co., 1938; (a) p. 764, (b) p. 193.
7. Marshall, A. Principles of economics, Ed. 8, London, Maemillan and Co., 1938; (a) p. 765, (b) p. 193.
8. Gómez Moya G., Farmacoeconomía: Lo Esencial del Análisis Económico en el cuidado de la Salud.-Salud, Vol. 36. Artículo 7.
9. Cisterna A. *Procesos Sanitarios – Economía de la salud* Tema 3 características económicas de la salud. Análisis económico sanitario, 2005.
10. Breckenridge Charmain Alasdair M. "Farmacoeconomía" Pharmacoeconomics Edición 2005. 1-10;9-165.
11. Ortega A. Farmacoeconomía 2015 (602-603).
12. Sox HC, Blatt MA ,Higgins MC, et al. Medical Decision Making. Butterworth-Heinemann; Newton MA, USA; 1988.
13. Barrientos Martínez R., Cruz Ramírez N., Accosta Mesa H., Árboles de decisión como herramienta del diagnóstico, 2009.

14. Rubio-Terrés C. y Echevarria A. Modelos de Markov: una herramienta útil para el análisis farmacoeconomico. *Farm Hosp* 2000;24:241-7.
15. Soto Álvarez J. Evaluaciones económicas de medicamentos y tecnologías sanitarias 2012. Springer SBM Spain S.A.U. Madris.
16. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Baía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de Intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004;122:578-83.
17. Roth AD, Faxio N, Stupp r, Flak S, Bernhard J, Saletti p, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynne-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F; *Grupo suizo para la investigación clínica de cáncer Docetaxel, cisplatino y fluoracilo; docetaxel y cisplatino y epirrubicina, cisplatino y fluoracilo como tratamiento sistémico para el carcinoma gástrico avanzado.*
18. Soto AV, Cruz OH, Salas GJ, Murgía D. Cáncer gástrico: caso clínico-patológico. *Rev Fac Med UNAM* 2001; 44(3): 133-36.
19. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 533-43.
20. Tejer CP, Ziogas A, Kurosaki T, Butler J, Antón-Culver H. Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall an cancer specific survival rates. *Cancer* 2000; 89(9): 1883-92.
21. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of Oncology* 6a Ed. Cancer of the stomach. Pgs. 1092-1126. Edit. Lippincott Williams and Wilkins.
22. Ramos Muñoz, W. Venegas Ojeda,. Medina Osis,J.. Guerrero León, P. Cruz Martinez A.. Ministerio de Salud Del Perú. Dirección General de Epidemiológica Perú, Lima, 2013.
23. Xia HH, Kalantar JS, Talley NJ, et all. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia? *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 95(1): 114-21.11. Alexander GA. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric cancer. *Military Medicine* 2000; 165(1): 21-27.

24. Gestión 2013 [consultado 9 de marzo del 2017]. Disponible en: <https://gestion.pe/tendencias/cancer-peru-85-casos-detectan-estadios-avanzados-144978>.
25. Arana Reyes JC., Corona Bautista A. Cirugía General, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, Instituto de Seguridad y Servicio Social al Trabajador del Estado ISSSTE. [consultado 30 de mayo del 2018].
26. Cirugía General Endoscópica, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”,
27. Arana Reyes JC., Corona Bautista A. Cirugía General, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, Instituto de Seguridad y Servicio Social al Trabajador del Estado ISSSTE. [consultado 5 de junio del 2018].
28. Villar HV. Tumor biology. Cirujano General 2009; 21(1): 9-14.
29. Chi Wook S, et al. Association of pseudoachalasia with advancing cancer of gastric cardia. Gastrointestinal Endoscopy 2009; 50(4).
30. Da Costa RS, Wilson BC, Marcon NE. Light induced fluorescence endoscopy of the gastrointestinal tract. Gastrointestinal endoscopy Clinics of North America 2010; 10(1): 37-69.
31. Bhunchet E, Hatakawa H, Sakai Y, Shibata T. Fluorescein electronic endoscopy: A novel method for detection of early stage gastric cancer not evident to routine endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 2012; 55(4).
32. Marrelli D, et al. Clinical utility of ACE, CA19-9 and CA72 4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. American Journal of Surgery 2011; 181(1).
33. Martin IG, Cutts SG, Birbeck, Gray S, Quirke P. Expression of the 17-1^a antigen in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas: a potential immunotherapeutic target? Journal of Clinical Pathology 2009; 52(9): 701-4.
34. Handa Y, Saitoh T, Kawaguchi M, et al. Production of secretory component and pathogenesis of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected stomach. Journal of Gastroenterology 2009; 34 Suppl. 11: 37-42.

35. Chan YM, Nagai SW, Lao TT. Gastric adenocarcinoma presenting with persistent, mild gastrointestinal symptoms in pregnancy. A case report. *Journal of Reproductive Medicine* 2009; 44(11): 986-88.
36. Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex affect the prognosis?. Case reports and review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 87(1): 13-22.
37. Hartgrink HH, Bonenkamp HJ, Van de Velde CJ. Influence of surgery on outcomes in gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2010; 9(1): 97-117.
38. Gonzáles BM, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinoza E, De Castro J. *Oncología Clínica 2ª Edición. Cáncer Gástrico*. Pgs: 133-48. Ed. Interamericana.
39. Robertson CS, Woods SDS, Raimes SA, Li AKC. A prospective Randomized Trial Comparing R1 Subtotal Gastrectomy with R3 Total gastrectomy for antral cancer.. *Annals of Surgery*. 2004; 220(2): 176-82.
40. Shimizu S, Uchiyama A, Mizumoto K, et al. Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is superior to open surgery? *Surgical Endoscopy* 2010; 14(1): 27-31.
41. James LW, Harbison SP, Stiller GD, et al. Neoadjuvant chemotherapy (IORT): Improved treatment for gastric adenocarcinoma. *Surgery* 2010; 128(4): 564-69.
42. Gallardo RD, Oñate OLF, Calderillo RG. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (Cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluoruracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Annals of Surgical Oncology* 2010; 7(1): 45-50.
43. Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP. Helicobacter pylori infection. The spanish consensus report. The spanish consensus conference Group. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2009; 91(11): 777-84.
44. Gotoda T, Saito D, Kondo H. Endoscopic and histological reversibility of gastric adenoma after eradication of Helicobacter pylori. *Journal of Gastroenterology* 2009; 34 Suppl. 11: 91-6.

45. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ et al. *Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer.* J Clin Oncol 2004; 22: 658-63.
46. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343-51. [Links]
47. Gao FL, Wang F, Wu JL, Le XP, Zhang QX. Screening effective sequences of small interfering RNAs targeting MDR1 gene in human gastric cancer SGC7901/VCR cells. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2006; 28: 178-82. [Links]
48. Kang HC, Kim IJ, Park JH, Shin Y, Ku JL, Jung MS et al. Identification of genes with differential expression in acquired drug-resistant gastric cancer cells using high-density oligonucleotide microarrays. Clin Cancer Res 2004; 10: 272-84. [Links].
49. UPTODATE RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee [consultado 1 de abril del 2018] disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737828/> .
50. Lage H, Aki-Sener E, Yalcin I. High antineoplastic activity of new heterocyclic compounds in cancer cells with resistance against classical DNA topoisomerase II-targeting drugs. Int J Cancer 2006; 119: 213-20.
51. Cao JG, Tang XQ, Shi SH. Multidrug resistance reversal in human gastric carcinoma cells by neferine. World J Gastroenterol 2004; 10: 3062-4.
52. Vademecum Farmacologico [consultado 1 de abril del 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c063.htm>.
53. Farmacología II [consultado 30 de marzo del 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf>.

54. Vademecum farmacológico [consultado 2 de abril del 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c063.htm>.
55. Ensenberg JM Clinical economics; A guide to economics analysis of clinical practices JAmA 1989; 262:2979-86.
56. Iñesta García A.. Iniciación a la Farmacoeconomía Madrid: Escuela Nacional de Sanidad. Noviembre 2000.
57. Bridget M.O. Daniel C.M. modeling the cost-effectiveness of doubling atorvastatin dose versus adding niacin. Er. Formulary 2008;36:531-47.
58. İlhan Hacıoğlu, Hilmi Kodaz, Bulent Erdogan, Esmâ Turkmen, Asim Esenkaya, Yılmaz Onal, Sernaz Uzunglu, Rfa Cicin, *Comparative Analysis of the efficacy of modified FOLFOX-6 and DCF regimens as first-line treatment in advanced gastric cancer* NCBI Julios 2015.
59. Van Cutsem E, Moiseyenko Vm, Tjulandin S, Majlis A, Constenla m, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani Ja, V325 Study Group j, Clin. Oncol. *Estudio de fase III de docetaxel y cisplatino más fluorouracilo en comparación con cisplatino y fluorouracilo con terapia de primera línea para el cáncer gástrico avanzado: informe del grupo de estudio V325*:2006 1 de noviembre; 24 (31): 4991-7.

ANEXOS
ANEXO N° 1 REPORTE DE PACIENTES ANALIZADOS

PACIENTE	SEXO	RESPUESTA	RAMs	PACIENTE	SEXO	RESPUESTA	RAMs
DCF-001	F	RC	G	FX6-001	F	RC	L
DCF-002	M	RC	L	FX6-002	F	RP	G
DCF-003	F	RP	L	FX6-003	M	RC	L
DCF-004	M	RP	G	FX6-004	F	EE	G
DCF-005	M	EE	G	FX6-005	M	RP	G
DCF-006	F	RP	L	FX6-006	F	EE	L
DCF-007	M	RP	L	FX6-007	M	PE	G
DCF-008	F	EE	G	FX6-008	F	EE	L
DCF-009	M	PE	G	FX6-009	M	RP	L
DCF-010	F	RP	L	FX6-010	M	EE	L
DCF-011	M	EE	L	FX6-011	M	RP	L
DCF-012	F	RP	G	FX6-012	F	PE	G
DCF-013	M	RC	L	FX6-013	M	PE	G
DCF-014	M	EE	L	FX6-014	F	RP	L
DCF-015	F	RP	L	FX6-015	M	EE	L
DCF-016	M	RP	L	FX6-016	F	RP	G
DCF-017	F	PE	G	FX6-017	M	EE	L
DCF-018	M	RP	L	FX6-018	M	RP	G
DCF-019	F	RC	L	FX6-019	M	EE	L
DCF-020	M	RP	G	FX6-020	M	RP	G
DCF-021	M	RP	L	FX6-021	F	PE	G
DCF-022	M	RP	L	FX6-022	M	EE	L
DCF-023	F	EE	L	FX6-023	F	RP	G
DCF-024	M	RP	L	FX6-024	M	EE	G
DCF-025	M	RC	L	FX6-025	F	RP	G
DCF-026	F	RP	G	FX6-026	M	RC	L
				FX6-027	M	RP	G
				FX6-028	F	RP	G

LEYENDA

RC: Respuesta Completa
RP: Respuesta Parcial
EE: Enfermedad Estable
PE: Progresión de Enfermedad
F: Femenino
M: Masculino
L: Leve
G: Grave

**ANEXO N°2 : HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
Esquemas DCF**

ESTUDIO COSTO EFECTIVIDAD DE DOS ESQUEMAS TERAPUEuticos (FOLFOX 6 Y DCF) EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIA MALIGNA GASTRICA EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO				
N° PACIENTE				
EDAD				
SEXO				
DIAGNOSTICO PPAL			FECHA DE DIAGNOSTICO	
OTROS DIAGNOSTICOS				
INICIO DE SINTOMAS				
MARCADORES TUMORALES	INCIO	ACTUAL		
CA 19-9				
CEA				
TOMOGRAFIA	SI ()	NO ()		
BIOPSIA GASTRICA	SI ()	NO ()	ESTADIO PROBABLE	
HELICOBACTER PYLORI	SI ()	NO ()		
TRATAMIENTO	SI ()	NO ()	CULMINO TRATAMIENTO	
TIPO CATETER				
DCF	DOSIS	VIA	VELOCIDAD INFUSION	
DOCETAXEL/ NACL 500 C				
CISPLATINO/ CLNA 700 CC +300 MAITOL+ 1 KALIUM + 1 SULFATO DE MAGNESIO				
5- FLUORACILO/ NACL 1000 CC				
TTO PRE QT	DOSIS	VIA	FRECUNECIA	
CLORURO DE SODIO 9/000				
DESTROSA 5% 1000 cc				
CLORURO DE SODIO 20%				
CLORURO DE POTASIO 10%				
GLUCONATO DE CALCIO				
SULFATO DE MAGNESIO				
RANITIDINA 50 MG				
DEXAMETASONA 4 MG				
CLORFENAMINA 10 MG				
GRANISETRON 3MG				
ONDANSETRON 8MG				
TROPISETRON 3MG				
BICARBONATO DE SODIO				
FUROSEMIDA 30 MG				
ALPRAZOLAM				
TTO POS QT				
FILGASTRIM				
LIDOCAINA 2% JALEA				
NISTATINA				
SULFAMETOXAZOL/TRIMETROPIM				
HIDROXIO DE ALUMINIO				
BICARBONATO DE SODIO POLVO				
ALPRAZOLAM 0.5 MG				
DEXAMETASONA 4 MG				
FUROSEMIDA 30 MG				
TRAMADOL 50 MG				
METAMIZOL 1 GR				
RANITIDINA 50 MG				
TROPISETRON 3MG				
ONDANSETRON 8MG				
ONDANSETRON 8 MG TAB				
GRANISETRON TABLETAS				
RECIST	RC ()	RP ()	EE ()	PE ()
OBSERVACIONES	RAMS LEVES RAMS GRAVES			

ANEXO N°3 : HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
Esquema FOLFOX-6

ESTUDIO COSTO EFECTIVIDAD DE DOS ESQUEMAS TERAPUEUTICOS (FOLFOX 6 Y DCF) EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIA MALIGNA GASTRICA EN EL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO				
N° PACIENTE				
EDAD				
SEXO			FECHA DE DIAGNOSTICO	
DIAGNOSTICO PPAL				
OTROS DIAGNOSTICOS				
INICIO DE SINTOMAS				
MARCADORES TUMORALES	INCIO	ACTUAL		
CA 19-9				
CEA				
TOMOGRAFIA	SI ()	NO ()		
BIOPSIA GASTRICA	SI ()	NO ()	ESTADIO PROBABLE	
HELICOBACTER PYLORI	SI ()	NO ()		
TRATAMIENTO	SI ()	NO ()	CULMINO TRATAMIENTO	
TIPO CATETER				
FOLFOX	DOSIS	VIA	VELOCIDAD INFUSION	
FOLINATO DE CALCIO/ Dx 500 cc				
OXALIPLATINO/Dx 500 cc				
5 FLUORACILO / Nacl 100 cc				
5-FLUORACILO Nacl 1000cc				
TTO PRE QT	DOSIS	VIA	FRECUENCIA	
CLORURO DE SODIO 9/000				
DESTROSA 5% 1000 cc				
CLORURO DE SODIO 20%				
CLORURO DE POTASIO 10%				
GLUCONATO DE CALCIO				
SULFATO DE MAGNESIO				
RANITIDINA 50 MG				
DEXAMETASONA 4 MG				
CLORFENAMINA 10 MG				
GRANISETRON 3MG				
ONDANSETRON 8MG				
TROPISETRON 3MG				
BICARBONATO DE SODIO				
FUROSEMIDA 30 MG				
ALPRAZOLAM				
TTO POS QT				
FILGASTRIM				
LIDOCAINA 2% JALEA				
NISTATINA				
SULFAMETOXAZOL/TRIMETROPIM				
HIDROXIO DE ALUMINIO				
BICARBONATO DE SODIO POLVO				
ALPRAZOLAM				
DEXAMETASONA 4 MG				
FUROSEMIDA 30 MG				
TRAMADOL 50 MG				
METAMIZOL 1 GR				
RANITIDINA 50 MG				
TROPISETRON 3MG				
ONDANSETRON 8MG				
ONDANSETRON 8 MG TAB				
GRANISETRON TABLETAS				
RECIST	RC ()	RP ()	EE ()	PE ()
OBSERVACIONES	RAMS LEVES RAMS GRAVES			

ANEXO N°4 : FORMATO DE CRITERIOS RECIST



Servicio de Oncología Médica

Hospital Base C. A. Seguin E.

Evaluación de enfermedad según criterios RECIST

MEDICIÓN INICIAL

FECHA:

LOCALIZACIÓN MEDIDA

- | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|--------------|
| <input type="radio"/> LESIÓN 1 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 2 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 3 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 4 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 5 | | | TOTAL: |

OBSERVACIONES:.....
.....

FECHA:

LOCALIZACIÓN MEDIDA

- | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|--------------|
| <input type="radio"/> LESIÓN 1 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 2 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 3 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 4 | | | |
| <input type="radio"/> LESIÓN 5 | | | TOTAL: |

OBSERVACIONES:.....
.....

ANEXO N° 5 LISTADO DE ABREVIATURAS

INEM: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

ACE: Análisis Costo-Efectividad.

AMC: Análisis de Minimización de Costos.

ACU: Análisis Costo-Utilidad.

ACB: Análisis Costo-Beneficio.

EUA: Estados Unidos de América.

DNA: Acido Desoxirribonucleico.

SEGD: Serie Esófago Gastro Duodenal.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

UE: Ultrasonido Endoscópico.

MDR: Multi Drogo Resistente.

LCR: Líquido Céfal Raquídeo.

QMT: Quimioterapia.

CG: Cáncer Gástrico.

CGA: Cáncer Gástrico Avanzado.

ECG: Electro Cardio Grama.

ADH: Hormona Anti Diurética.

ABC: Área bajo la curva.

RC: Respuesta completa.

RP: Respuesta Parcial.

EE: Enfermedad Estable.

PE: Progresión de Enfermedad.

Vd: Volumen de distribución.