

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
“LICENCIATURA” EN “FARMACIA”.**

Título de la investigación:

“Análisis comparativo del manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado en la población adulta, a nivel nacional e internacional”

Nombre del /los estudiantes:

Mirna Ester Baldizón Rivas

Tutor(a):

Dr. Dennis Valverde Cruz

Sede

Aranjuez, San José

Junio, 2025

I. **Resumen:**

El cáncer gástrico avanzado forma una de las principales causas de mortalidad oncológica tanto a nivel mundial como en Costa Rica, lo cual lo posiciona como un problema relevante de salud pública. Esta patología se caracteriza por una progresión silenciosa y por la presencia de síntomas inespecíficos en sus etapas iniciales, lo que produce a que una gran proporción de los casos sea diagnosticada en estadios avanzados de la enfermedad. Debido a este contexto, las posibilidades de tratamiento curativo se ven considerablemente limitadas y el abordaje terapéutico se orienta principalmente hacia esquemas paliativos, con resultados modestos en términos de supervivencia global y calidad de vida del paciente. En Costa Rica, la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico continúan siendo elevadas, especialmente en la población adulta, lo que evidencia la necesidad de fortalecer las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico.

La presente investigación tiene como propósito analizar comparativamente el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado en la población adulta, considerando el abordaje aplicado en Costa Rica tanto en el sector público como en el sector privado, en comparación con las guías clínicas y protocolos terapéuticos utilizados a nivel internacional. A partir de este análisis, se busca identificar oportunidades de mejora en el tratamiento farmacológico, con el fin de apoyar al fortalecimiento de la atención oncológica y a la optimización de los resultados clínicos en el contexto costarricense. La investigación se fundamenta en la necesidad de evaluar si los esquemas terapéuticos actualmente implementados en el país, responden adecuadamente a la evidencia científica más reciente y a los estándares internacionales de manejo del cáncer gástrico avanzado.

Desde el punto de vista metodológico, la investigación se desarrolló bajo un enfoque cualitativo, no experimental y de tipo documental. Se realizó una revisión exhaustiva de literatura científica, guías clínicas nacionales e internacionales, estudios observacionales, ensayos clínicos y documentos oficiales relacionados con el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Este enfoque permitió analizar diversas realidades terapéuticas sin manipular las variables involucradas, lo cual resulta pertinente para establecer comparaciones entre los distintos sistemas de salud. Las fuentes consultadas incluyeron guías terapéuticas de organismos internacionales reconocidos, así como protocolos nacionales utilizados en Costa Rica, tanto en el sistema público como en el privado.

En el ámbito nacional, se analizó el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado en el sector público, representado por la Caja Costarricense de Seguro Social, y en el sector privado, tomando

como referencia el Hospital Metropolitano. Los resultados evidencian que en Costa Rica el tratamiento farmacológico se basa predominantemente en esquemas de quimioterapia convencional, principalmente combinaciones de fluoropirimidinas y compuestos de platino. Estos esquemas constituyen la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada irreseccable y se mantienen como la principal opción terapéutica en etapas posteriores, debido a la limitada disponibilidad de alternativas más innovadoras.

Diferentes estudios nacionales muestran que la supervivencia global promedio de los pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados con quimioterapia de primera línea en Costa Rica se sitúa alrededor de los cinco meses. Esta cifra refleja una respuesta terapéutica limitada y pone en evidencia las restricciones del abordaje actual. Si bien estos esquemas están respaldados por evidencia científica y forman parte de las recomendaciones internacionales, su eficacia resulta insuficiente cuando se utilizan de manera aislada en estadios avanzados. Además, el acceso a terapias de segunda y tercera línea es restringido, lo cual reduce las posibilidades de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A nivel internacional, el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado ha presentado experimentalmente avances significativos, particularmente en países asiáticos como Japón, Corea del Sur y China. Estos países, a pesar de presentar una alta incidencia de la enfermedad, han logrado mejorar sus tasas de supervivencia mediante la implementación de estrategias terapéuticas más avanzadas, el fortalecimiento del diagnóstico temprano y la incorporación de terapias dirigidas e inmunoterapias. La evidencia internacional demuestra que la integración de tratamientos basados en biomarcadores moleculares ha permitido optimizar la respuesta terapéutica y mejorar los desenlaces clínicos en pacientes con enfermedad avanzada.

Entre las terapias dirigidas más relevantes se encuentra el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo, el cual ha demostrado un beneficio clínico significativo cuando se combina con quimioterapia convencional. Al mismo tiempo, la incorporación de inmunoterapias como nivolumab, pembrolizumab y durvalumab ha mostrado mejoras importantes en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión, especialmente en pacientes seleccionados mediante biomarcadores específicos. De igual forma, el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, como la claudina dieciocho punto dos, ha permitido la introducción de fármacos innovadores que han demostrado resultados prometedores en estudios clínicos recientes.

En contraste con estos avances, en Costa Rica el acceso a pruebas de diagnóstico molecular continúa siendo limitado, particularmente dentro del sistema público de salud. La falta de identificación molecular del tumor dificulta la identificación de pacientes candidatos a terapias dirigidas o inmunoterapias, lo que restringe el tratamiento a esquemas de quimioterapia convencional. Esta situación evidencia una brecha importante entre el abordaje terapéutico nacional y el internacional, y pone de manifiesto la necesidad de fortalecer el diagnóstico molecular como parte integral del manejo del cáncer gástrico avanzado.

Otro aspecto relevante identificado en la investigación es la diferencia existente entre el sector público y el sector privado en cuanto al acceso a tratamientos oncológicos avanzados. Mientras que el sector privado cuenta con una mayor disponibilidad de medicamentos innovadores y terapias de última generación, el sistema público enfrenta limitaciones relacionadas con costos, procesos de aprobación y disponibilidad de recursos. Esta desigualdad terapéutica genera diferencias en los desenlaces clínicos y traza un desafío importante en términos de equidad en la atención en salud, especialmente para una enfermedad de alta mortalidad como el cáncer gástrico avanzado.

La investigación también resalta el papel fundamental del profesional farmacéutico en el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado. El farmacéutico clínico desempeña un rol clave en la evaluación, selección y seguimiento de los tratamientos farmacológicos, así como en la identificación y manejo de reacciones adversas, la optimización de la adherencia terapéutica y la educación al paciente. En el contexto de tratamientos complejos y de alto costo, la participación activa del farmacéutico resulta esencial para garantizar un uso racional, seguro y efectivo de los medicamentos, contribuyendo a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida del paciente.

A partir del análisis comparativo realizado, se identifican diversas oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica. Entre ellas se destacan la necesidad de actualizar los protocolos oncológicos nacionales de acuerdo a la evidencia científica más reciente, ampliar el acceso a pruebas de diagnóstico molecular, incorporar de manera progresiva terapias dirigidas e inmunoterapias validadas internacionalmente y fortalecer el enfoque multidisciplinario en la atención oncológica. Al mismo tiempo, se resalta la importancia de fomentar la investigación clínica y la participación en ensayos clínicos, lo cual permitiría ampliar las opciones terapéuticas disponibles y generar evidencia local que respalde la toma de decisiones clínicas.

Adicionalmente, es importante considerar que el abordaje integral del cáncer gástrico avanzado no depende únicamente del acceso a medicamentos innovadores, sino también del fortalecimiento de los sistemas de detección temprana, informe oportuno y seguimiento clínico continuo. En Costa Rica, la mayoría de los pacientes accede a los servicios de salud cuando la enfermedad se encuentra en fases avanzadas, lo cual limita el impacto potencial de cualquier intervención terapéutica. Por esta razón, la mejora del manejo terapéutico debe ir acompañada de estrategias de educación en salud, capacitación del personal sanitario y optimización de los procesos institucionales.

Asimismo, resulta fundamental promover la estandarización de protocolos entre el sector público y el privado, con el fin de reducir las brechas existentes y garantizar una atención más equitativa. La integración de comités oncológicos multidisciplinarios, donde participe activamente el profesional farmacéutico, puede favorecer una toma de decisiones más informada y basada en evidencia. Finalmente, la actualización continua de las guías nacionales y la incorporación progresiva de terapias avaladas internacionalmente representan una oportunidad concreta para mejorar los resultados clínicos y fortalecer la respuesta del sistema de salud costarricense ante una enfermedad de alta carga social y sanitaria. Todo ello contribuye a que la investigación no solo tenga valor académico, sino también aplicación práctica, permitiendo orientar futuras decisiones institucionales, optimizar recursos disponibles y fortalecer el rol estratégico de la Farmacia en la atención oncológica nacional, con impacto directo en pacientes, familias y sostenibilidad del sistema de salud público costarricense a mediano y largo plazo institucional nacional futuro cercano.

En conclusión, el cáncer gástrico avanzado continúa representando un desafío significativo para el sistema de salud costarricense. A pesar de la existencia de esquemas terapéuticos establecidos, estos resultan insuficientes para lograr mejoras sustanciales en la supervivencia de los pacientes. La presente investigación evidencia la necesidad de fortalecer el manejo terapéutico mediante la actualización de protocolos, la incorporación de tratamientos innovadores y el fortalecimiento del diagnóstico molecular. De esta manera, se busca favorecer a una atención más efectiva, equitativa y centrada en el paciente, que permita mejorar la calidad de vida y los desenlaces clínicos de la población adulta diagnosticada con cáncer gástrico avanzado en Costa Rica.

II. **Agradecimientos:**

Agradezco a mi tutor, Dr. Dennis Valverde Cruz, por su guía, paciencia y compromiso durante todo el proceso de esta investigación. Su apoyo académico, sus valiosos consejos y su orientación constante fueron fundamentales para la culminación de este trabajo. Gracias por compartir su conocimiento, su tiempo y su vocación por la enseñanza, que inspiraron en mí un mayor compromiso con la ciencia farmacéutica y la investigación.

A mis compañeros de carrera, por su compañerismo, colaboración y apoyo a lo largo de estos años. Gracias por acompañarme en este camino lleno de retos, desvelos y también de muchas satisfacciones que hoy se ven reflejadas en este logro.

A mis amigos de la vida y de la universidad, por estar siempre presentes con palabras de ánimo, comprensión y cariño en los momentos más exigentes. Su apoyo emocional, sus risas y su compañía fueron un impulso importante para no rendirme y seguir adelante hasta el final.

A mis pastores, por sus oraciones, palabras de fe y apoyo espiritual, que me fortalecieron en los momentos más difíciles y me recordaron que con la ayuda de Dios todo esfuerzo tiene su recompensa. A todos ustedes, gracias por haber formado parte de este proceso y por contribuir de distintas maneras a que este sueño académico hoy sea una realidad.

III. Dedicatoria:

Dedico esta tesis a mi familia por todo su amor y apoyo a lo largo de mi carrera. A mi papá, José Baldizón, por enseñarme que, aunque en la vida existan muchas dificultades, con entrega y trabajo duro siempre es posible alcanzar las aspiraciones y superarse.

A mi mamá Mirna Rivas, por alentarme siempre, por creer en mí y recordarme constantemente mis capacidades, por sus oraciones y palabras que me dieron fuerza para seguir adelante.

A mis hermanos, Josué y Emanuel, por su presencia constante y por motivarme a estudiar esta carrera. A mi abuela Mercedes Jarquín, por sus oraciones, su amor incondicional y su anhelo de verme graduada, que me dieron una razón más para nunca desistir.

Finalmente, a Dios, porque solo Él sabe cuántas veces este momento estuvo en mis oraciones y en los deseos más profundos de mi corazón. “No temas, porque yo estoy contigo; no desmayes, porque yo soy tu Dios que te esfuerzo; siempre te ayudaré, siempre te sustentaré con la diestra de

mi

— *Isaías 41:10*

justicia.”

IV. Tabla de contenidos:

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Introducción.....	16
1.2. Planteamiento del problema	17
1.3. Objetivos	17
1.3.1 Objetivo general:	17
1.3.2 Objetivos específicos:.....	18
1.4 Justificación	18
1.5 Antecedentes	22
1.5.1 Antecedentes históricos	22
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	25
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	33
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	38
2.1 Historia del Cáncer Gástrico	39
2.2 El descubrimiento de <i>Helicobacter pylori</i> y su relación con el cáncer gástrico	39
2.3 Cáncer gástrico, factores de riesgo y síntomas.....	40
2.4 Tipos de cáncer gástrico.....	40
2.4.1 Adenocarcinomas gástricos.....	41
2.4.2 Tumores del estroma gastrointestinal	41
2.4.3 Tumores carcinoides gástricos.....	41
2.4.4 Linfomas gástricos.....	41
2.5 Anatomía del cáncer gástrico.....	42
2.6 Fisiopatología.....	44
2.6.1. Diseminación hematógica y linfática	44
2.7 Etiología	45
2.7.1. Dieta.....	45
2.7.2. De fumar.....	45
2.7.3. Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	45
2.7.4. Cirugía gástrica previa.....	49
2.7.5. Factores genéticos.....	49
2.8 Mortalidad/Morbilidad.....	50
2.8.1. Demografía relacionada con el sexo y la edad	50

2.9 Pronóstico.....	51
2.10 Epidemiología	51
2.11 Clasificación por estadios.....	52
2.12 Tratamientos implementados en el cáncer gástrico	54
2.12.1 Gastrectomía	55
2.12.2 Colocación de una endoprótesis luminal.....	55
2.12.3 Terapia láser endoluminal	56
2.12.4 Gastroyeyunostomía	56
2.12.5 Radioterapia.....	56
2.12.6 Quimioterapia	56
2.12.7 Terapia dirigida	56
2.12.8 Inmunoterapia	56
2.12.9 Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.....	57
2.12.10 Ensayos clínicos	57
2.12.11 Pruebas de seguimiento.....	57
2.13 Tratamientos según la extensión del cáncer de estómago.....	57
2.13.1 Cáncer recurrente.....	62
2.14 Tratamientos farmacológicos implementados en cáncer gástrico.....	63
2.14.1 Manejo farmacológico del cáncer gástrico.....	63
2.14.2 Quimioterapia	63
2.14.3 Capecitabina.	64
2.14.4. Docetaxel.	68
2.14.5 Doxorubicina.....	70
2.14.6 Fluorouracilo.....	75
2.14.7 Mitomicina.	77
2.14.8 Trifluridina y tipiracilo (Lonsurf)	78
2.14.8 Trastuzumab (Herceptin).....	84
2.14.9 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu).	87
2.14.10 Ramucirumab (Cyramza).....	89
2.14.11 Inmunoterapia	91
2.14.12 Nivolumab	91
2.14.12 Pembrolizumab.....	92
2.16 Actualización 2024 sobre el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico	93

2.17 Manejo del tratamiento terapéutico según guía de cáncer gástrico utilizada en China	93
2.18 Tratamiento según guía terapéutica de China	94
2.18.1 Cáncer gástrico temprano (EGC) sin metástasis en los ganglios linfáticos.	95
2.18.2 Cánceres gástricos locales avanzados y Cáncer gástrico temprano (EGC) con metástasis en los ganglios linfáticos.	95
2.18.3 Pacientes con enfermedad metastásica o recidivante.	95
2.18.4 Tratamiento endoscópico para Cáncer gástrico temprano (EGC)	96
2.20 Maneras de confrontar las complicaciones del cáncer gástrico	102
2.20.1 Cambios en la alimentación y la nutrición	102
2.20.2 Cambios en la imagen corporal	103
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	104
3.1 Enfoque metodológico	105
3.2 Tipo de investigación	105
3.3 Fuentes de información	106
3.4 Criterios de búsqueda	107
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	108
3.7 Clasificación según niveles de evidencia	111
..... ¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	113
4.1 Describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica	114
4.1.1 Evaluación de terapias farmacológicas empleadas en Costa Rica para Cáncer gástrico .	114
4.1.2 Evaluación de terapias farmacológicas empleadas en Costa Rica para Cáncer gástrico en el Sector Privado, utilizando como muestra el Hospital Metropolitano.	¡Error! Marcador no definido.
4.1.3 El protocolo FLOT, su importancia y relevancia en la práctica actual	119
4.2 Comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.	125
4.2.1 Análisis comparativo entre la guía Coreana Directrices prácticas coreanas para el cáncer gástrico 2024: un enfoque multidisciplinario basado en la evidencia multidisciplinario basado en la evidencia (actualización de la guía de 2022) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social) y el sector privado (Hospital Metropolitano de Costa Rica)	129
4.2.2 Análisis comparativo entre el tratamiento farmacológico implementado en Japón con respecto al sector privado (Hospital Metropolitano) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social)	132

4.2.3 Quimioterapia sistémica para el cáncer gástrico avanzado/recidivante (AGC) irresecable	134
4.2.4 Tratamiento de primera línea para el cáncer gástrico avanzado/recurrente irresecable.	135
4.2.5 Cáncer gástrico HER2 negativo	136
4.2.6 Tratamiento de segunda línea para el cáncer gástrico avanzado/recurrente irresecable	137
4.2.7 Tratamiento de tercera línea o posterior para el cáncer gástrico avanzado/recidivante irresecable.	137
4.2.8 Quimioterapia adyuvante (Importancia clínica de la quimioterapia adyuvante posoperatoria).....	137
4.2.9 Cuidados paliativos.....	138
4.2.10 Análisis comparativo entre la Guía “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” con respecto al sector privado (Hospital Metropolitano) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social).	139
4.2.11 Quimioterapia Paliativa	140
4.2.12 Quimioterapia adyuvante.....	142
4.2.13 Quimioterapia neoadyuvante.....	143
4.2.14 Terapia de Conversión	144
4.2.15 Radioterapia.....	145
4.2.16 Terapia dirigida	146
4.2.17 Inmunoterapia	147
4.2.18 Tratamiento con medicina tradicional china (MTC)	148
4.2.19 Análisis comparativo entre el tratamiento farmacológico implementado en Italia con respecto al sector privado (Hospital Metropolitano) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social)	149
4.2.20 Regímenes de quimioterapia.....	151
4.3 Identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional.	209
4.3.1 Esquema de terapia de primera línea.....	209
4.3.2 Terapias dirigidas.....	210
4.3.3 Terapias de segunda línea	211
4.3.4 Supervivencia general	212
4.3.5 Enfoque terapéutico	213
4.3.6 Brecha identificada.....	214
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	216
5.1 Conclusiones	217

5.1.1 Describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica.....	217
5.1.2 Comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado	218
5.1.3 Identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional	219
5.2 Recomendaciones:	221
5.2.1 Recomendaciones para profesionales farmacéuticos	221
5.2.2 Recomendaciones para futuros profesionales.....	222
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	224
VII-ANEXO A	239

V. Lista de Tablas.

Tabla 1. Explicación según características clínicas y grado de diseminación según el estadio.	53
Tabla 2. Cuadro comparativo entre la triduridina y tipiracilo.	78
Tabla 3. Criterios de búsqueda.	107
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.	109
Tabla 5. Resumen comparativo del abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en diversos países.	153

VI. Lista de figuras

Figura 1. Imagen anatómica del estómago.	42
Figura 2. Esquema representativo del metabolismo de la capecitabina.	67
Figura 3. Imagen representativa del metabolismo de doxorrubicina.	74
Figura 4. Imagen representativa del metabolismo de trastuzumab deruxtecan.	89
Figura 5. Llujograma prisma	110
Figura 6. Cantidad de artículos según nivel de evidencia	111
Figura 7. Supervivencia libre de progresión (a) y supervivencia global (b) según el uso de terapia doble o triple en pacientes con enfermedad metastásica.	115
Figura 8. Comparación entre quimioterapias y mejores cuidados de soporte.	117
Figura 9. Comparación entre quimioterapias y mejores cuidados de soporte.	121
Figura 10. Comparativa entre supervivencia global entre los grupos de tratamiento FLOT y no FLOT.	122
Figura 11. Esquema de terapia sistémica paliativa aplicada en corea.	131

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Esta investigación tiene como propósito general orientar el análisis comparativo del manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado en adultos, considerando tanto el contexto nacional como el internacional. A partir de este análisis, se busca identificar oportunidades que contribuyan a mejorar las estrategias terapéuticas oncológicas en el contexto costarricense.

A partir de dicho contexto, es relevante brindar la información que permita entender por qué esto es una problemática costarricense y su necesidad de mejora. El cáncer gástrico representa una de las principales causas de mortalidad oncológica en Costa Rica, lo que plantea desafíos significativos en cuanto al acceso, calidad y efectividad de los tratamientos disponibles en los distintos sectores del sistema de salud. Según el Ministerio de Salud: “Costa Rica es uno de los países de mayor incidencia de Cáncer Gástrico y uno de los primeros en mortalidad a nivel mundial. La incidencia anual es de aproximadamente sesenta casos por cien mil habitantes, con una relación hombre mujer 2/1”¹.

Lo anterior, evidencia que existe una problemática. La investigación busca mejorar la terapia oncológica en dicha enfermedad, por medio de una investigación profunda y comparativa con respecto a los países en el sector del continente asiático. Ya que en dicho sector es donde más ha sido afectado por dicha patología. Pero al mismo tiempo han logrado disminuir su tasa de mortalidad. Según un artículo publicado en The Guardian el 31 de mayo de 2025: “un ensayo clínico considerado un "hito" por expertos demostró que los pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UEG) avanzado tratados con terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) vivieron en promedio aproximadamente un 40% más que aquellos que recibieron la atención estándar”².

Lo que se hará en esta investigación fundamentalmente, es un estudio que busca documentar, describir y comparar las guías clínicas y normativas aplicadas en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, tanto en el sector público y privado de Costa Rica, como en modelos internacionales consolidados. La comparación buscará resaltar fortalezas y debilidades de cada sector, con el fin de proponer oportunidades de mejora basadas en evidencia.

Aunque este capítulo no entra en los detalles de los esquemas terapéuticos, sí plantea la necesidad de una revisión crítica que sirva como base para recomendaciones futuras en el campo

de la oncología clínica nacional. Se pretende que los resultados contribuyan al fortalecimiento de la salud, así como a la mejora de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

1.2. Planteamiento del problema

El cáncer gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en Costa Rica. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos: “En este último año(2022) de todas las muertes atribuidas a neoplasias malignas, 28% correspondieron a cáncer del estómago, o cáncer gástrico, seguidas muy lejos por cáncer de bronquio y pulmón (7,8 %) y cáncer del cuello uterino (4,5 %) ”⁴.

Aunque sí existen avances en terapias convencionales como la quimioterapia y la cirugía, la tasa de supervivencia a cinco años para el cáncer gástrico avanzado sigue siendo baja. Esto es debido, a que en este tipo de cáncer la detección es tardía durante la enfermedad y a su vez la limitada eficacia de los tratamientos farmacológicos actuales en etapas avanzadas. Bajo dicho contexto, la investigación de nuevas terapias en el tratamiento del cáncer gástrico en etapa avanzada se vuelve fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes⁵.

En comparación con guías internacionales, Costa Rica ocupa implementar terapias oncológicas avanzadas; ya que mientras que en países desarrollados se han incorporado tratamientos innovadores como la inmunoterapia y la medicina personalizada, en Costa Rica su aplicación es limitada⁶.

Debido a las limitaciones de los tratamientos actuales se resalta la necesidad de explorar y evaluar la viabilidad de estas innovaciones terapéuticas en el contexto nacional. Entonces ¿Cuáles son las diferencias en el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado entre Costa Rica y el contexto internacional, y qué oportunidades de mejora podrían derivarse de dicha comparación?

1.3. Objetivos

1.3.1 Objetivo general:

Analizar comparativamente el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado en la población adulta en Costa Rica (sector público y privado) y en el contexto internacional, para la identificación de oportunidades de mejora.

1.3.2 Objetivos específicos:

Describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica.

Comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional.

1.4 Justificación

La presente investigación es de importancia para la población y la salud del costarricense debido a la alta tasa de mortalidad, la cual anteriormente se mencionó. Al hacer falta una actualización de terapias, se pretende con dicha investigación realizar una comparativa entre las guías internacionales e implementadas en el país, a partir de ahí verificar que oportunidad de mejorar tienen las guías implementadas en Costa Rica, para posteriormente implementarlas en el tratamiento del Cáncer Gástrico Avanzado. De dicha forma, lograr mejorar el tratamiento farmacológico; y por ende obtener mejores respuestas de parte del paciente, reduciendo así la tasa de mortalidad de dicho carcinoma.

El cáncer gástrico avanzado es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en Costa Rica, y al mismo tiempo representa un importante reto tanto clínico como sanitario. Esta enfermedad, se caracteriza por una progresión silenciosa, lo que conlleva a la mayoría de los casos a un diagnóstico tardío, lo cual afecta principalmente a la población adulta y está asociada a altas tasas de letalidad, se resalta un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. El investigar sobre el abordaje terapéutico del cáncer gástrico en etapa avanzada es de relevancia, fundamentalmente para lograr mejorar la atención oncológica en el país⁷.

A nivel mundial, el cáncer gástrico pertenece al quinto tipo de cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer, con una incidencia superior a un millón de nuevos casos cada año y más de 780 mil muertes anuales⁸. Costa Rica, lamentablemente, forma parte del grupo de países con mayor incidencia de esta enfermedad, principalmente en zonas rurales y de difícil acceso a servicios médicos especializados⁷. La investigación busca permitir revisar esta situación y posiciona a su vez el tema como prioritario en la agenda nacional de salud pública.

La problemática aparte de que existen terapias poco eficientes es que el diagnóstico de la enfermedad se da normalmente ya en etapa avanzada. En Costa Rica es que cerca del 90% de los casos suelen ser diagnosticados en etapa avanzada. Al ser en dicha fase, es donde se contempla mayoritariamente la necesidad de nuevas terapias oncológicas o mejorar ya las implementadas en el país⁹.

Esta situación limita drásticamente las posibilidades de intervención farmacológica curativa y obliga a recurrir a tratamientos paliativos en cuanto a su efectividad, son aceptable en términos sintomáticos, pero presenta limitaciones claras en cuanto a prolongar significativamente la vida del paciente. En cuanto al análisis de esta situación se puede generar insumos valiosos para mejorar y reestructurar los esquemas terapéuticos actuales⁹.

Si se habla a nivel internacional, existen importantes avances terapéuticos en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, incluyendo el uso de terapias dirigidas, tales como: trastuzumab en pacientes con sobreexpresión HER2, inmunoterapias con nivolumab y pembrolizumab y esquemas de combinación farmacológica que han demostrado aumentar la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes. Estos tratamientos han sido integrados en guías clínicas internacionales como las de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁰.

El análisis del Global Burden of Disease 2019 evidencia que el cáncer gástrico continúa representando una carga significativa a nivel mundial y regional, con variaciones importantes entre países en términos de incidencia, mortalidad y años de vida perdidos. A nivel nacional, el acceso a dichas terapias sigue siendo desigual y limitado, particularmente dentro del sistema público de salud, normalmente se destaca más dicha diferencia. Esta brecha terapéutica entre el abordaje nacional y el internacional justifica completamente la importancia de realizar un estudio comparativo que identifique oportunidades de mejora y fomente la incorporación de nuevas guías terapéuticas validadas por medio de la evidencia¹¹.

Esta investigación tiene el potencial de ayudar en el campo de la atención farmacoterapéutica oncológica, ya que permite realizar una revisión crítica de los protocolos terapéuticos actualmente aplicados en Costa Rica, tanto en el sector público (Caja Costarricense de Seguro Social) como en el privado (Hospital Metropolitano). Asimismo, proporcionará datos relevantes para sustentar futuros cambios a tratamientos avanzados.

El estudio también contribuye a enfatizar el papel del profesional farmacéutico en la evaluación, selección y seguimiento del tratamiento oncológico, principalmente en un contexto en que se valora mucho más el enfoque centrado en el paciente y sus necesidades, así como los fármacos empleados basándose en evidencia. Esta investigación deberá contemplar la relación entre farmacoterapia y resultados clínicos en enfermedades de alta complejidad como el cáncer gástrico.

Además, un manejo más eficiente y actualizado del cáncer gástrico podría reducir las hospitalizaciones prolongadas, disminuir los costos asociados a complicaciones y mejorar los indicadores de salud nacionales, si se logrará implementar un sistema de atención basado en guías y estándares internacionales.

La población beneficiaria sería los pacientes costarricenses con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado, quienes podrían recibir las mejores opciones terapéuticas y tener una atención más igualitaria entre el sector público y el privado. Al mismo tiempo, se beneficiarán profesionales de la salud e instituciones hospitalarias, quienes contarán con evidencia clínica y actualizada del mejor tratamiento para la planificación de los tratamientos dirigidos al paciente.

Esta investigación tiene el potencial de ser de carácter relevante en el manejo técnico y académico en cuanto al análisis del manejo terapéutico del cáncer gástrico en América Latina, al tratar de combinar distintos elementos tales como: farmacoterapia, salud pública y análisis comparativo con las guías internacionales. Al mismo tiempo, busca convertirse en una herramienta de gran valor para el desarrollo de estrategias nacionales de lucha contra el cáncer gástrico avanzado.

Otro aspecto fundamental que justifica esta investigación es la ausencia de estudios comparativos recientes en el ámbito nacional que evalúen directamente las diferencias entre el tratamiento brindado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) y el sector privado, como el Hospital Metropolitano. Esta falta de información estructurada dificulta la estandarización de los cuidados oncológicos y retrasa la implementación de terapias avaladas internacionalmente en todos los niveles del sistema de salud¹².

De igual manera, la investigación tiene un potencial impacto en la educación continua del personal sanitario, en especial farmacéuticos a cargo de las terapias, ya que los hallazgos pueden

ser utilizados como insumo para actualizar protocolos, cursos de formación y estrategias institucionales de tratamiento. Al documentar y comparar el uso de medicamentos como trastuzumab, nivolumab o esquemas de quimioterapia más modernos, el estudio puede guiar a los encargados de determinar el tratamiento, en la toma de decisiones más racionales basadas en evidencia clínica¹².

Asimismo, analizar las guías clínicas internacionales como las de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology) y ASCO (American Society of Clinical Oncology) permite la comparación con las prácticas nacionales. Esta comparación puede ser útil ya que permite revisar si existen lagunas en el acceso a medicamentos y equipos oncológicos. Para así tener oportunidad para fortalecer los sistemas y fomentar la actualización institucional privada y pública del sector costarricense.

Otro aporte que puede llegar a tener dicha investigación es que puede servir como modelo para el abordaje de otros tipos de cáncer en el país. Aunque esta investigación se centra en el cáncer gástrico avanzado, los métodos comparativos, el enfoque en guías clínicas y el análisis de efectividad terapéutica podrían utilizarse en otras patologías oncológicas de alta incidencia como el cáncer de mama, próstata o pulmón.

Además, estudiar el tratamiento de una patología de alta mortalidad como el cáncer gástrico también puede ayudar a evidenciar las estrategias de control del cáncer a nivel nacional. La actualización del Plan Nacional de Cáncer del Ministerio de Salud podría llegar a beneficiarse con los resultados obtenidos, ayudando a las necesidades clínicas reales del país.

Además, esta investigación representa una oportunidad para fortalecer el rol del farmacéutico clínico en los equipos de atención oncológica, especialmente en la evaluación de resultados, educación al paciente y monitoreo de toxicidad asociada a tratamientos complejos. En contextos de recursos limitados como el costarricense, la optimización terapéutica y la racionalización del uso de medicamentos de alto costo son elementos esenciales de sostenibilidad sanitaria.

Por último, esta investigación aporta en la formación académica en Farmacia, ya que permite desarrollar habilidades como la interpretación de evidencia científica, el manejo de guías clínicas internacionales y la evaluación del impacto real de los tratamientos. De tal forma que permite

impulsar el compromiso de la atención en salud, que sea más actualizada, equitativa y centrada en el bienestar de los pacientes.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Según Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A et al.¹³, en el ensayo clínico ACTS-GC realizado en Japón, investigaron la eficacia de la quimioterapia adyuvante oral con S-1 en pacientes con cáncer gástrico en estadio II o III tras una gastrectomía D2 con intención curativa. El estudio aleatorizó a 1 059 pacientes a recibir cirugía seguida de adyuvante con S-1 (80–120 mg/m²/día en ciclos de 4 semanas con 2 semanas de descanso, durante 1 año) frente a cirugía. Los resultados expusieron que la supervivencia global a 5 años fue significativamente mayor en el grupo que recibió S-1 en comparación con el grupo de cirugía sola¹³.

Este antecedente aporta una base sólida para el análisis comparativo de estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, que es el eje central de esta investigación. La validación del uso de S-1 como quimioterapia adyuvante eficaz en población japonesa tras gastrectomía D2 resalta la influencia del contexto clínico y geográfico en la selección del tratamiento. Este hallazgo permite contrastar la evidencia internacional con las prácticas terapéuticas implementadas en Costa Rica, contribuyendo así a identificar posibles vacíos en la adopción local de terapias adyuvantes efectivas y a fundamentar la necesidad de adaptar protocolos de acuerdo con la realidad nacional¹³.

Según Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH et al.¹⁴, en un estudio realizado en Corea del Sur, evaluaron la eficacia de la quimioterapia adyuvante con capecitabina y oxaliplatino en pacientes con cáncer gástrico en estadio II o III después de una gastrectomía D2. El estudio, conocido como CLASSIC, tuvo como objetivo determinar si este régimen mejoraba la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la cirugía sola. Los resultados mostraron que la quimioterapia adyuvante mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en comparación con la cirugía sola¹⁴.

Este antecedente, proporciona evidencia adicional sobre los beneficios de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer gástrico resecado, específicamente después de una gastrectomía D2. Su contribución a esta investigación radica en que refuerza la utilidad de esquemas basados en

capecitabina y oxaliplatino como alternativa eficaz a otros tratamientos adyuvantes. Además, permite analizar el impacto de la quimioterapia moderna en contextos asiáticos, ofreciendo un punto de comparación clave con las prácticas terapéuticas empleadas en Costa Rica y apoyando la necesidad de adaptar estrategias exitosas al ámbito local¹⁴.

Según Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al.¹⁵, en un estudio internacional multicéntrico coordinado desde Corea del Sur, evaluaron la eficacia de añadir trastuzumab a la quimioterapia convencional en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica positivo para HER2. El estudio, conocido como ToGA, comparó los resultados de supervivencia entre los pacientes tratados con quimioterapia sola frente a aquellos que recibieron la combinación con trastuzumab. Los resultados demostraron que la adición de trastuzumab a la quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia global si se llega a comparar con la quimioterapia sola¹⁵.

Este antecedente es relevante, ya que introdujo la terapia dirigida con trastuzumab como una opción efectiva en el tratamiento del cáncer gástrico HER2 positivo. Su aporte a esta investigación radica en evidenciar la importancia de la caracterización molecular del tumor para personalizar el tratamiento, lo cual representa un avance frente a los esquemas tradicionales de quimioterapia. Además, este enfoque terapéutico permite explorar la incorporación de terapias biológicas en el contexto costarricense y contribuye al análisis de la viabilidad de implementar tratamientos dirigidos en función del perfil genético del paciente¹⁵.

Según Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Nakajima T et al.¹⁶, en un estudio realizado en Japón, evaluaron la eficacia de la quimioterapia adyuvante con cisplatino administrado por vía intraperitoneal e intravenosa, seguido de fluorouracilo oral (UFT), en pacientes con cáncer gástrico positivo para invasión serosa luego de una resección quirúrgica curativa. El objetivo del estudio, denominado JCOG9206-2, fue determinar si este régimen adyuvante mejoraba la supervivencia en comparación con la cirugía sola. Los resultados mostraron que no existió una diferencia significativa en la supervivencia global entre el grupo que recibió quimioterapia adyuvante y el grupo de cirugía sola¹⁶.

Este antecedente destaca la necesidad de identificar regímenes de quimioterapia más efectivos para pacientes con cáncer gástrico avanzado, especialmente en aquellos con invasión serosa. Su aporte a esta investigación consiste en mostrar que, si bien se exploraron combinaciones

intensivas de administración intraperitoneal e intravenosa, los beneficios observados fueron limitados, lo cual señala un área crítica de mejora terapéutica. Este resultado resalta la importancia de seguir investigando tratamientos adyuvantes innovadores y adaptables, reforzando la búsqueda de opciones más eficaces en contextos clínicos como el costarricense¹⁶.

Según Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K et al.¹⁷, en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Japón, analizaron los resultados clínicos de pacientes con metástasis hepáticas limitadas por cáncer gástrico, cuyo tratamiento fue de carácter quirúrgico entre los años 2000 y 2010. El objetivo fue evaluar la viabilidad y los resultados oncológicos de la resección hepática en este subgrupo de pacientes. Los resultados revelaron que los pacientes con lesiones hepáticas solitarias y metástasis ganglionares de bajo grado del cáncer gástrico primario tuvieron una mejor supervivencia global y libre de recaída¹⁷.

Este antecedente sugiere que la resección hepática puede ser beneficiosa en pacientes seleccionados con metástasis hepáticas de cáncer gástrico, particularmente cuando las lesiones son limitadas y reseables. Su aporte a esta investigación consiste en ampliar la perspectiva sobre el tratamiento quirúrgico en escenarios tradicionalmente considerados paliativos, brindando una base para discutir intervenciones quirúrgicas agresivas en casos específicos. Además, permite reflexionar sobre la aplicación de criterios de selección más precisos en el contexto nacional, con miras a mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica controlada¹⁷.

Según Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al.¹⁸, en un estudio realizado en el Reino Unido, evaluaron la eficacia de la quimioterapia perioperatoria con epirubicina, cisplatino y fluorouracilo (ECF) en pacientes con cáncer gástrico, de la unión gastroesofágica o del tercio inferior del esófago reseables. El objetivo del ensayo fue comparar los resultados de supervivencia entre los pacientes tratados solo con cirugía y aquellos que recibieron tratamiento con quimioterapia antes y después de la cirugía.¹⁵. Los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria obtuvieron una mayor tasa de resección curativa y una mejor supervivencia global si se llega a comparar con aquellos que recibieron solo cirugía¹⁸.

Este antecedente, permitió introducir la quimioterapia perioperatoria como una estrategia efectiva en el tratamiento del cáncer gástrico reseable. Su contribución a esta investigación radica en que proporciona una base metodológica sólida para analizar el impacto del tratamiento sistémico

antes y después de la cirugía, lo cual difiere de otros enfoques como la quimioterapia adyuvante exclusiva o la quimiorradioterapia. Este estudio permite comparar los beneficios de la terapia perioperatoria con otras modalidades utilizadas a nivel internacional y evaluar la factibilidad de su implementación en el contexto clínico costarricense¹⁸.

Según Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al.¹⁹, en un artículo publicado en Estados Unidos, informó sobre los hallazgos de un estudio clínico internacional que evaluó la eficacia del nivolumab como inmunoterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado. El estudio fue patrocinado por Bristol Myers Squibb y presentado en el Congreso Virtual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)¹³. Este antecedente es relevante debido a que estableció la quimiorradioterapia coadyuvante como un estándar de tratamiento en pacientes con cáncer gástrico resecado¹⁹.

En este ensayo clínico, se comparó la cirugía sola con la cirugía seguida de quimiorradioterapia. Los resultados demostraron que la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia fueron significativamente mejores en el grupo que recibió quimiorradioterapia adyuvante¹⁹.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Según The Guardian²⁰, en un estudio clínico aleatorizado realizado en China, evaluaron la eficacia de la terapia CAR T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) en pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica. El ensayo, presentado en la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology y publicado en The Lancet, demostró que los pacientes tratados con CAR T-cells (Chimeric Antigen Receptor T-cell) vivieron en promedio 7,9 meses tras el tratamiento, en comparación con 5,5 meses con el cuidado estándar, lo que refleja una mejora de aproximadamente un 40 % en la supervivencia basado en más de 100 pacientes²⁰.

Se realizó de forma aleatoria con más de 100 pacientes. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con CAR T vivieron en promedio 7.9 meses después del tratamiento, en cambio los que recibieron atención estándar vivieron 5.5 meses, lo que representa una mejora del 40% en la supervivencia. A parte, la supervivencia libre de progresión mejoró a 3.3 meses frente a 1.8 meses en el grupo de atención estándar²⁰.

Este antecedente demuestra el potencial de las terapias inmunológicas avanzadas en mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico avanzado, lo cual ofrece una alternativa prometedora a los tratamientos convencionales²⁰.

Según Semenova Y, Kerimkulov A, Uskenbayev T, Zharlyganova D, Shatkovskaya O, Sarina T et al. ²¹, revisaron las opciones de quimioterapia para el cáncer gástrico localmente avanzado en un estudio realizado en Kazajistán. El objetivo fue analizar las terapias disponibles y evaluar la necesidad de nuevas investigaciones que permitan mejorar la integración y el uso de estas opciones en la práctica clínica²¹.

La revisión indagó las terapias actuales, destacando la necesidad de más investigaciones para determinar la mejor manera de utilizar estas terapias e integrarlas en la atención. El objetivo es mejorar los resultados para los pacientes por medio de una mejor comprensión e innovación en los enfoques de tratamiento²¹.

Este antecedente destaca la importancia de adaptar y optimizar los regímenes de quimioterapia según las características específicas de la población y los recursos disponibles. Además, subraya la necesidad de continuar evaluando los tratamientos sistémicos en distintos contextos, lo que resulta esencial para guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas en países como Costa Rica²¹.

Según Xu J, Li Q, Bai Y, Sun Y, Wang J, Zhao H et al.²², evaluaron en un ensayo clínico de fase II la eficacia de células CAR T dirigidas a CLDN18.2 (Claudina 18.2) en pacientes con cánceres del sistema digestivo positivos para este biomarcador. El estudio se desarrolló en China, Corea del Sur y Japón, e incluyó a pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado o metastásico. El objetivo principal fue determinar la seguridad y eficacia preliminar de esta nueva estrategia de inmunoterapia dirigida²².

El ensayo incluyó a 57 pacientes con tumores CLDN18.2 positivos, quienes recibieron infusión de células CAR T específicas tras linfodepleción. Los resultados mostraron una tasa de respuesta objetiva del 48 % y una supervivencia libre de progresión mediana de 6,2 meses. Los eventos adversos más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas (36 % de grado 1–2) y neutropenia (42 %). El tratamiento demostró un perfil de seguridad manejable y actividad clínica alentadora en esta población²².

Este antecedente subraya el potencial de la inmunoterapia celular dirigida como una estrategia innovadora en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, particularmente en pacientes con expresión positiva de CLDN18.2(Claudina 18.2). Aporta un marco para considerar terapias emergentes en el contexto de la investigación costarricense y resalta la importancia de evaluar la viabilidad de introducir estas alternativas en sistemas de salud con recursos limitados²².

Según Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA et al.²³, Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative... (SPOTLIGHT): a multicentre... phase 3 trial, se desarrolló en 20 países de Asia, Europa y Norteamérica, incluyendo Japón, Corea del Sur, Taiwán, China, Alemania, Francia, España, Italia, Reino Unido, Estados Unidos y Canadá, investigaron en el estudio SPOTLIGHT —un ensayo clínico de fase III— la eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal zolbetuximab en combinación con el esquema quimioterapéutico mFOLFOX6 como tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado, irresecable o metastásico, con expresión positiva de CLDN18.2 y HER2 negativo²³.

Los resultados mostraron que la combinación de zolbetuximab con mFOLFOX6 mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (10.6 meses vs. 8.7 meses) y la supervivencia global (18.2 meses vs. 15.5 meses) en comparación con el grupo placebo más mFOLFOX6. Esto representó una reducción del riesgo de progresión o muerte de aproximadamente un 25% y del riesgo de muerte de un 23%, consolidando a zolbetuximab como una nueva opción terapéutica en primera línea para pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica CLDN18.2 positivo y HER2 negativo²³.

Este antecedente destaca el valor de las terapias dirigidas basadas en biomarcadores, como CLDN18.2 (Claudina 18 isoforma 2), para mejorar los resultados clínicos en cáncer gástrico avanzado. Aporta evidencia contundente que podría orientar la implementación de estrategias personalizadas en Costa Rica, promoviendo la adaptación de estos innovadores tratamientos al sistema de salud nacional²³.

Según Zhang Y, Tang X, Wang Y, Xu J, Li Q, Bai Y et al.²⁴, evaluaron en un estudio de fase I la seguridad y eficacia de satri-cel, una terapia de células CAR T dirigida a CLDN18.2 (Claudina 18.2), en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado positivo para este biomarcador. El ensayo se desarrolló en China y Estados Unidos, y tuvo como objetivo principal determinar el

perfil de seguridad y la actividad antitumoral preliminar de este tratamiento en una población con opciones terapéuticas limitadas. CLDN18.2 (Claudina 18.2) es una isoforma de la proteína Claudina 18, localizada normalmente en la mucosa gástrica, pero que se expresa de forma anómala en tumores gástricos y otros cánceres digestivos, lo que la convierte en un blanco terapéutico innovador para inmunoterapia²⁴.

Este antecedente proporciona evidencia inicial sobre la viabilidad de las terapias CAR T dirigidas a CLDN18.2 (Claudina 18.2) en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los resultados del estudio refuerzan el interés en explorar estas estrategias innovadoras como posibles alternativas en el contexto costarricense, especialmente en pacientes con enfermedad refractaria a los tratamientos convencionales²⁴.

El ensayo incluyó a pacientes con cánceres avanzados del sistema digestivo con expresión de CLDN18.2 (Claudina 18.2), quienes recibieron satri-cel en distintas dosis. Los resultados mostraron que el tratamiento tuvo un perfil de seguridad manejable, con eventos adversos controlables y sin toxicidades limitantes de dosis. Además, se observó un potencial terapéutico prometedor, con respuestas objetivas en algunos pacientes²⁴.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica²⁵, analizaron datos del registro AGAMENON en un estudio multicéntrico fase II en España, valorando el uso de trastuzumab combinado con quimioterapia basada en capecitabina y oxaliplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2-positivo. El estudio incluyó pacientes tratados en primera línea, con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de este esquema terapéutico²⁵.

La cohorte incluyó pacientes HER2-positivos tratados en centros de referencia en España. Los resultados indicaron una tasa de respuesta objetiva superior al 40 %, junto con una supervivencia libre de progresión y global consistentes con los estándares internacionales. El tratamiento combinado fue bien tolerado, con eventos adversos esperados asociados a la quimioterapia y sin incremento significativo en toxicidades graves atribuibles al trastuzumab²⁵.

Este antecedente habla sobre el uso de terapia dirigida con trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2-positivo, confirmando su aplicabilidad en el contexto español y respaldando su recomendación como opción terapéutica viable para implementar en Costa Rica. Además, refuerza

la importancia de integrar biomarcadores moleculares en la selección de tratamientos personalizado²⁵.

Según Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernández R, Ramos P, Rivera F, Salud A et al.²⁶, evaluaron en un estudio observacional realizado en España el uso de ramucirumab solo o en combinación con quimioterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado. El estudio, de tipo retrospectivo multicéntrico, analizó los resultados obtenidos en la práctica clínica real a partir de los registros del programa AGAMENON, con el objetivo de describir los patrones de tratamiento y los desenlaces clínicos asociados²⁶.

Se registró un 12.6 % recibió ramucirumab en combinación con quimioterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.1 meses y la supervivencia posterior a la progresión de 6.5 meses en el grupo tratado con ramucirumab, comparado con 3.4 y 6.3 meses respectivamente en pacientes tratados con quimioterapia sola²⁶.

Este antecedente aporta evidencia de la efectividad de ramucirumab en el manejo del cáncer gástrico avanzado en un contexto de práctica real. Los hallazgos apoyan la posible implementación de este fármaco en escenarios clínicos similares en Costa Rica, contribuyendo a optimizar las opciones terapéuticas de segunda línea y respaldando la toma de decisiones basadas en datos de vida real²⁶.

Según Castelló A, Fernández-de-Larrea N, Martín V, Sierra MS, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B et al.²⁷, evaluaron en el estudio MCC-Spain la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de adenocarcinoma gástrico en España. El objetivo fue determinar si un alto cumplimiento de este patrón alimentario se relacionaba con una reducción del riesgo de desarrollar este tipo de cáncer²⁷.

El estudio mostró que una alta adherencia a la dieta mediterránea redujo significativamente el riesgo de cáncer gástrico intestinal. Los hallazgos sugieren un posible efecto protector de este patrón dietético, con implicaciones para la prevención de la enfermedad y la mejora de la calidad de vida de la población²⁷.

Este antecedente aporta evidencia sobre factores modificables que pueden influir indirectamente en la prevención del cáncer gástrico, lo cual permite considerar la intervención nutricional como parte del manejo integral en Costa Rica²⁷.

Según Guardian News & Media Limited²⁸, se evaluó en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y Japón y en otras regiones de Europa, Asia y América Latina, en un estudio internacional la eficacia de Imfinzi (durvalumab) en combinación con quimioterapia y cirugía en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica. El ensayo clínico, correspondiente al estudio MATTERHORN de fase III, comparó este esquema combinado frente al tratamiento estándar de quimioterapia más cirugía, con el objetivo de determinar su impacto en la recurrencia y progresión de la enfermedad²⁸.

El ensayo clínico mostró que la adición de Imfinzi disminuyó la recurrencia del cáncer en un 29% en comparación con la quimioterapia y cirugía estándar. Además, el análisis de supervivencia libre de enfermedad evidenció una reducción significativa del riesgo de progresión tumoral, con un beneficio consistente en subgrupos de pacientes según edad, estadio tumoral y localización del cáncer. De acuerdo con los investigadores, este avance podría beneficiar a aproximadamente 40.000 pacientes anualmente en los países del G7 (Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y Japón), representando un cambio potencial en el estándar de tratamiento para el cáncer gástrico resecable a nivel global²⁸.

Este antecedente enfatiza el potencial de las inmunoterapias combinadas en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, proporcionando nuevas opciones terapéuticas para mejorar los resultados de los pacientes. La evidencia generada permite considerar la inclusión de terapias biológicas innovadoras en los esquemas de tratamiento y destaca la necesidad de explorar su aplicabilidad y viabilidad en contextos como el costarricense, donde la incorporación de inmunoterapia aún es limitada²⁸.

Según ecancer²⁹, se realizó un ensayo se llevó a cabo en más de 15 países de Europa, Asia y América, incluyendo Estados Unidos, Alemania, Francia, Italia, Japón y Corea del Sur y reportó los resultados del estudio MATTERHORN, en el que se evaluó el uso de durvalumab (Imfinzi) en combinación con quimioterapia FLOT en pacientes con cáncer gástrico en etapas II a IVA. El objetivo fue determinar si la combinación mejoraba la supervivencia libre de eventos en comparación con la quimioterapia sola²⁹.

El estudio demostró que la adición de Imfinzi a la quimioterapia FLOT incrementó la tasa de supervivencia libre de eventos a dos años al 67,4 %, en comparación con el 58,5 % observado en

el grupo tratado únicamente con quimioterapia. Estos resultados sugieren un beneficio clínico relevante de la combinación²⁹.

Este antecedente establece a Imfinzi como la primera inmunoterapia en demostrar una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos en este contexto clínico. Aporta evidencia clave para considerar la inclusión de inmunoterapia combinada en el manejo del cáncer gástrico en etapas localmente avanzadas y contribuye al análisis de su aplicabilidad en sistemas de salud como el costarricense²⁹.

La U.S. Food and Drug Administration³⁰ aprobó en 2024 el uso de zolbetuximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica positivo para CLDN18.2. Esta aprobación marcó un avance importante en el acceso a terapias dirigidas para este tipo de cáncer³⁰.

La decisión de la FDA (Food and Drug Administration) se basó en los resultados de los ensayos clínicos SPOTLIGHT y GLOW, los cuales demostraron mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en comparación con los tratamientos estándar. Estos estudios aportaron evidencia robusta sobre el beneficio clínico de incorporar zolbetuximab en los esquemas terapéuticos³⁰.

Este antecedente destaca la importancia de las terapias dirigidas aprobadas por agencias regulatorias en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Asimismo, respalda la necesidad de considerar la implementación de estas opciones innovadoras en el contexto costarricense, con el fin de optimizar los resultados clínicos y actualizar los protocolos de atención oncológica³⁰.

Según Eom SS, Choi W, Eom BW, Park SH, Kim SJ, Kim YI et al.³¹, analizaron en una revisión comparativa global las directrices de tratamiento del cáncer gástrico en distintas regiones del mundo. El estudio incluyó países como Corea del Sur, Japón, China, Estados Unidos y varias naciones de Europa, destacando las diferencias en los enfoques terapéuticos atribuibles a factores demográficos, recursos sanitarios y particularidades de cada sistema de salud³¹.

Acá se destacó las variaciones en los enfoques terapéuticos debido a diferencias demográficas y recursos sanitarios. Se llegó a observar que los países asiáticos enfatizan tratamientos endoscópicos y quirúrgicos mínimamente invasivos, mientras que los países occidentales se centran más en terapias sistémicas³¹.

Este antecedente contiene una base sólida para adaptar las mejores prácticas internacionales en el manejo del cáncer gástrico avanzado. La revisión permite identificar cómo las diferencias en los recursos, la infraestructura de salud y las características de la población influyen en las estrategias terapéuticas. Esto resulta esencial para orientar la evaluación y posible adopción de directrices extranjeras en el desarrollo de protocolos más eficaces y ajustados a la realidad³¹.

Según Park JY, Lin Y, Suk R, Choi IJ, Kim YW, Jung KW et al.³², se revisaron la epidemiología, los tratamientos utilizados y los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado en Centroamérica. El estudio analizó 616 publicaciones, de las cuales 20 cumplían con los criterios de inclusión: 12 realizadas en Costa Rica, 5 en Honduras y 3 en Panamá. Se describieron las formas terapéuticas empleadas, encontrando que la cirugía fue el tratamiento más frecuente, mientras que la información sobre terapias complementarias a largo plazo fue escasa³².

Se llegaron a revisar 616 publicaciones, de las cuales 20 estudios 12 eran en Costa Rica, 5 en Honduras y 3 en Panamá. Acá se describió formas terapéuticas, siendo la cirugía el tratamiento más frecuente. A parte, se halló escasa información sobre tratamientos complementarios a largo plazo³².

Este antecedente demuestra la falta de registros completos sobre el manejo terapéutico y la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico avanzado en Centroamérica. Esta carencia de datos sólidos resalta la necesidad de fortalecer los sistemas de información y vigilancia oncológica en la región, y proporciona un punto de partida para comparar y mejorar las estrategias de tratamiento en el contexto costarricense³².

Según Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E et al.³³, analizaron la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico en un estudio epidemiológico comparativo realizado en América Central y del Sur, con especial énfasis en países como Guatemala, El Salvador y Nicaragua. El análisis se basó en registros poblacionales de cáncer y permitió identificar tasas elevadas de incidencia en áreas rurales, con predominio de casos en hombres y un alto porcentaje de diagnósticos en etapas avanzadas³³.

A partir de registros poblacionales, se logró identificar tasas elevadas de incidencia en áreas rurales, con predominio masculino y diagnósticos en etapas avanzadas. Las tasas de mortalidad eran similares a las observadas en países como Perú o Colombia³³.

Este antecedente es relevante, debido a que permite establecer un panorama regional del cáncer gástrico que resalta la necesidad de analizar los abordajes terapéuticos actuales y desarrollar mejoras en la atención y prevención a nivel costarricense. La comparación regional brinda un contexto esencial para evaluar la efectividad de las estrategias locales y diseñar intervenciones más acordes a las características epidemiológicas de la región³³.

Según Hartinger SM, Bravo-Alcántara P, Gavidia T, Castro K, Romanello M, Hamilton I et al.³², analizaron en el informe Lancet Countdown sobre América Latina el impacto del cambio climático y la contaminación ambiental en la salud, haciendo énfasis en su relación con el cáncer gástrico en zonas centroamericanas. El estudio recopiló datos epidemiológicos, climáticos y de servicios de salud para explorar los factores de riesgo asociados a la aparición de esta patología en contextos vulnerables³⁴.

Se utilizó datos epidemiológicos, climáticos y de servicios de salud, donde se demostró que los pacientes en áreas rurales con exposición prolongada a cambios bruscos de temperatura y agua que no está tratada presentan mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico³⁴.

Este antecedente ayuda a la investigación, ya que muestra cómo los factores ambientales pueden influir en la aparición del cáncer gástrico, lo cual resulta esencial para adaptar estrategias terapéuticas y preventivas según el entorno ambiental. La evidencia presentada refuerza la necesidad de considerar variables ambientales y climáticas en el diseño de políticas de salud y en la planificación de intervenciones en Costa Rica³⁴.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Según Montero-Campos V, Camacho J, Masís-Meléndez F.³⁵, analizaron los factores ambientales asociados a la incidencia del cáncer gástrico en Costa Rica. El estudio se enfocó en identificar posibles relaciones entre variables como la calidad del agua, la altitud y la ubicación geográfica con las tasas de incidencia de esta enfermedad en distintas regiones del país, utilizando un enfoque estadístico y descriptivo³⁵.

Se utilizó una metodología cuantitativa de tipo retrospectivo observacional. La población del estudio estuvo conformada por 436 pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el Hospital Max Peralta de Cartago entre 2009 y 2015. De ellos, 302 fueron sometidos a gastrectomía como tratamiento quirúrgico. Los datos clínicos se recolectaron mediante revisión de expedientes médicos y se analizaron mediante técnicas estadísticas de supervivencia. Los resultados del estudio indicaron que la tasa de sobrevivida a 5 años fue del 60 % en los pacientes gastrectomizados³⁵.

Este antecedente brinda datos concretos sobre los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en Costa Rica. La información recopilada permite analizar las tasas de sobrevivida a cinco años y evaluar factores asociados al pronóstico de los pacientes, lo que puede servir como referencia para valorar la efectividad de las estrategias terapéuticas actuales y proponer mejoras en la atención clínica de esta enfermedad a nivel nacional³⁵.

Según Dávila A, Quintanilla F, Castillo K, Sánchez L, Barquero T, Romero JJ.³⁶, en un estudio descriptivo multicéntrico realizado en Costa Rica, caracterizaron clínico-epidemiológicamente a la población tamizada en el Centro de Detección Temprana de Cáncer Gástrico del Hospital Max Peralta de Cartago entre 1996 y 2015. Analizaron la incidencia, mortalidad, distribución geográfica y factores de riesgo asociados, con el objetivo de informar estrategias de tamizaje y detección temprana³⁶.

Los resultados demostraron una disminución en las tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad en adultos mayores de 40 años, lo cual provocó una reducción más pronunciada en hombres que en mujeres. Además, se identificaron diez cantones, principalmente en áreas montañosas de San José y Cartago, con tasas más altas de incidencia y mortalidad³⁶.

Este antecedente destaca la necesidad de intervenciones focalizadas en regiones de alto riesgo, y la importancia de considerar las diferencias geográficas implementación de estrategias de prevención y tratamiento del cáncer gástrico³⁶.

Según el Programa de Epidemiología del Cáncer, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica³⁷, se evaluó de manera estadística la relación entre factores ambientales y la incidencia del cáncer gástrico en distintos cantones del país. El estudio consideró variables como la presencia de *Helicobacter pylori*, contenido de nitritos y nitratos en el agua y características del terreno en zonas de alta incidencia, con el objetivo de identificar patrones geográficos de riesgo.

El estudio encontró relaciones significativas entre la incidencia del cáncer gástrico y variables como la altitud, la temperatura y el tipo de agua utilizada, sugiriendo que factores ambientales pueden influir en la distribución geográfica de la enfermedad³⁷.

Este antecedente es de relevancia para la investigación, debido a que destaca la importancia de considerar los factores ambientales en la comprensión de la distribución y etiología del cáncer gástrico en Costa Rica. Al vincular variables como la calidad del agua, el entorno geográfico y la presencia de agentes carcinogénicos, este estudio aporta un enfoque complementario al clínico y terapéutico, fortaleciendo el análisis integral necesario para desarrollar estrategias de prevención más efectivas a nivel nacional³⁷.

El Programa de Epidemiología del Cáncer del Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica, ha llegado a realizar distintas investigaciones sobre la epidemiología del cáncer gástrico y los factores que han sido asociados a esta patología dentro del país³⁷.

El Programa de Epidemiología del Cáncer, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica³⁸, sus investigaciones han sido respecto a cepas de *Helicobacter pylori*, nitrosaminas endógenas, consumo de alimentos y hábitos y costumbres, estas han sido con el fin de disminuir la mortalidad del cáncer gástrico en Costa Rica Programa de Epidemiología del Cáncer. Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. En Costa Rica, el Programa de Epidemiología del Cáncer del Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), de la Universidad de Costa Rica, ha documentado patrones similares, destacando la importancia de incorporar el análisis ambiental y geográfico en la vigilancia epidemiológica del cáncer gástrico³⁸.

El Programa de Epidemiología del Cáncer del Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) de la Universidad de Costa Rica ha desarrollado diversas investigaciones orientadas a comprender la epidemiología del cáncer gástrico en el país. Estos estudios han abordado factores asociados como la localización geográfica, hábitos alimenticios, características del agua de consumo y prevalencia de *Helicobacter pylori*, con el objetivo de identificar patrones de riesgo y orientar acciones de salud pública³⁸.

Según Mora Rodríguez N. ³⁹, analizó la sobrevivencia a cinco años de pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía en el Hospital Maximiliano Peralta de Cartago. La investigación incluyó a pacientes diagnosticados entre 2009 y 2015, y se centró en evaluar los desenlaces

postoperatorios en función del tipo de cirugía realizada, encontrando una tasa de sobrevida global del 60 % entre los 302 pacientes intervenidos quirúrgicamente³⁹.

El estudio indicó que el 2.73% de los pacientes fueron diagnosticados con cáncer gástrico. Los factores de riesgo con relevancia incluyeron: edad mayor de 65 años, vómito, pérdida de apetito, dolor de estómago, antecedentes de fumado y antecedentes personales de otro tipo de cáncer³⁹.

Este antecedente proporciona información valiosa sobre los factores asociados al cáncer gástrico en la población costarricense, específicamente en relación con la sobrevida tras tratamiento quirúrgico. Estos datos permiten comprender mejor los resultados clínicos a largo plazo y constituyen una base sólida para guiar estrategias de detección temprana, seguimiento postoperatorio y planificación de intervenciones orientadas a mejorar el pronóstico en contextos similares al del sistema de salud costarricense³⁹.

Cordero A y Alpízar W. ⁴⁰, evaluó la mediana de supervivencia global de pacientes costarricenses con cáncer gástrico avanzado tratados con quimioterapia de primera línea (fluoropirimidinas y platino) en los hospitales Calderón Guardia y Max Peralta. La investigación incluyó a pacientes diagnosticados entre 2012 y 2018 y documentó una mediana de supervivencia global de 5 meses, alineada con los resultados internacionales⁴⁰.

La mediana de supervivencia global fue de 5 meses, junto con estudios internacionales, resalta la importancia de considerar el uso de líneas adicionales de tratamiento. Este hallazgo, en concordancia con estudios internacionales, resalta la importancia de considerar el uso de líneas adicionales de tratamiento sistémico como quimioterapias de segunda línea, terapias dirigidas e inmunoterapias, que han demostrado beneficios clínicos en otras poblaciones⁴⁰.

Este antecedente es relevante en el contexto nacional costarricense, debido a que muestra las limitaciones que presenta la quimioterapia de primera línea en términos de prolongación de la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Además, destacó la importancia de establecer protocolos estandarizados de seguimiento y evaluación para mejorar la respuesta terapéutica en esta población⁴⁰.

Porras Gutiérrez R. ⁴¹, El análisis del programa AGAMENON en Costa Rica examinó el uso de terapias innovadoras en el tratamiento de pacientes costarricenses con cáncer gástrico

avanzado que habían recibido quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas y platino. Se recopilaron datos entre los años 2016 y 2020 en centros oncológicos vinculados a hospitales nacionales, con el objetivo de identificar patrones de tratamientos de segunda línea administrados en la práctica clínica⁴¹

Dentro de este estudio, se identificó que los medicamentos más comúnmente empleados como terapias de segunda línea fueron los taxanos (el paclitaxel), así como la irinotecán. La elección de esta terapia refleja una mejora apoyada con las recomendaciones de guías internacionales como ESMO (European Society for Medical Oncology) y NCCN (National Comprehensive Cancer Network), para usarlas a nivel de Costa Rica, en función de la disponibilidad y los criterios clínicos. También se reportaron tasas de respuesta objetivas moderadas y una supervivencia media de 4 a 6 meses en pacientes, lo cual se considera aceptable en el contexto de enfermedad⁴¹.

Este antecedente confirma que Costa Rica ha logrado incorporar terapias sistémicas modernas dentro del arsenal de tratamiento para el cáncer gástrico avanzado, principalmente en pacientes que no responden a los esquemas tradicionales de primera línea. Además, aporta evidencia sobre la toma de decisiones clínicas fundamentadas en guías terapéuticas internacionales, pero adaptadas a las condiciones y recursos del sistema de salud costarricense. Este análisis es particularmente relevante para esta investigación, ya que refleja cómo se aplican en la práctica real las estrategias terapéuticas más recientes y permite evaluar su impacto en el contexto nacional⁴¹.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Historia del Cáncer Gástrico

Los textos médicos antiguos que describen afecciones patológicas, identificadas como cáncer, fueron escritos tanto por los antiguos egipcios como por los griegos. Uno de los primeros casos conocidos del cáncer apareció por primera vez en diferentes papiros de Egipto, que manifiesta tres secciones, una relacionada con la medicina humana, los cuales contiene la primera referencia a posibles cánceres de piel, útero, estómago y recto. Esos textos antiguos trataban los cánceres con hojas calientes, cuchillos, sales y pasta de arsénico⁴².

Hipócrates de Cos, también reportó una referencia sobre un posible cáncer gástrico en el siglo IV a. C. En aquel tiempo esta patología atacaba al cuerpo humano desde el exterior, penetrando a través de la piel e infiltrándose en tejidos y órganos internos. Las proyecciones que se extendían fuera del tumor y se asemejaban a la forma de los dedos de un cangrejo. Sin una anatomía seccional, se consideraba que todas las enfermedades eran causadas por la absorción de bilis negra del intestino a la sangre, pero también por la mala calidad del aire ambiental y se curaban mediante purgas, enemas y sangrías⁴².

Durante el siglo XX, el cáncer gástrico se consideraba consecuencia de malos estilos de vida o afecciones para fisiológicas: dieta pobre en fibra, menopausia, y de una predisposición genética, mutaciones genéticas, grupo sanguíneo A. La mayoría de estas relaciones nunca se confirmaron, excepto la causa del *H. pylori*⁴².

Los científicos han logrado importantes avances en el campo de la nutrición humana y el sistema digestivo, investigando los procesos químicos y bioquímicos de la digestión fisiológica, así como las causas de origen desconocido del cáncer de estómago. Una vez, basándose en demostraciones previas de la estrecha relación entre las bacterias, los cánceres y enfermedades tumorales, muchos patólogos y microbiólogos se han propuesto encontrar uno o más microorganismos relacionados con el cáncer gástrico⁴².

2.2 El descubrimiento de *Helicobacter pylori* y su relación con el cáncer gástrico

La historia del cáncer gástrico empieza cuando Barry J. Marshall y Robin Warren, dos investigadores australianos, descubrieron la bacteria *Helicobacter pylori* y su papel en la gastritis, la enfermedad de úlcera péptica y los tumores gástricos. Thomas Borody en 1987, un médico australiano, propuso la primera terapia triple para el tratamiento de las úlceras duodenales. En 1994,

el Instituto Nacional de Salud recomendó antibióticos en el tratamiento de las úlceras duodenales y gástricas causadas por *H. pylori*. La enfermedad ulcerosa péptica asociada con *Helicobacter* se trata en la actualidad con antibióticos para erradicar la infección y permitir que la úlcera sane. La terapia de primera línea es la terapia triple, basada en el uso de una combinación de un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos, claritromicina y amoxicilina⁴².

Se ha demostrado que el linfoma tisular está asociado a la mucosa gástrica. Una neoplasia rara de células B maduras, está asociado con la infección por *H. pylori*. Es uno de los casos raros e increíbles de tumores curables solo con terapia con antibióticos⁴².

2.3 Cáncer gástrico, factores de riesgo y síntomas.

El cáncer de estómago o también conocido como cáncer gástrico consiste en un crecimiento de células que comienza en el estómago. El cáncer gástrico puede desarrollarse en cualquier parte del estómago. En casi todo el mundo, los tipos de cáncer gástrico se manifiestan en la parte principal del estómago, es decir en el cuerpo del estómago⁴³.

Entre los factores de riesgo asociados al cáncer gastrointestinal: Las dietas bajas en frutas y verduras, antecedente familiar de esta enfermedad, infección del estómago por una bacteria llamada *Helicobacter pylori*, si se tiene un pólipo de crecimiento anormal mayor a 2 centímetros en el estómago, si se tiene gastritis atrófica crónica, la presencia de anemia perniciosa (bajo conteo de glóbulos rojos debido a que los intestinos no están absorbiendo apropiadamente la vitamina B12), y finalmente fumar⁴⁴.

Entre los síntomas más frecuentes del cáncer gástrico están: Dolor o llenura abdominal después de una comida pequeña, heces oscuras, dificultad para tragar, eructos excesivos, deterioro de la salud en general, pérdida del apetito, náuseas, vómitos con sangre, debilidad o fatiga y pérdida de peso⁴⁴.

2.4 Tipos de cáncer gástrico

Los cánceres gástricos se clasifican en cuatro tipos según su tipo histológico: adenocarcinoma, GIST, tumores carcinoides y linfoma. Aproximadamente entre el 90 % y el 95 % de todos los cánceres gástricos son adenocarcinomas. Los tumores del estroma gastrointestinal representan menos del 1 % de todos los tumores gastrointestinales. Los tumores

carcinoides y los linfomas gástricos también son poco frecuentes, pero su incidencia ha aumentado en los últimos años⁴⁵.

2.4.1 Adenocarcinomas gástricos

Los adenocarcinomas gástricos se originan en las células mucosas y son el tipo más común de cáncer gástrico. Se dividen en dos tipos histológicos, intestinal y difuso, según su configuración microscópica y patrón de crecimiento. Los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal son morfológicamente similares a los adenocarcinomas del tracto intestinal y crecen en patrones glandulares. Se cree que surgen de la gastritis crónica, a menudo de la infección por *H. pylori* y la gastritis autoinmune⁴⁵.

Los adenocarcinomas gástricos de tipo difuso se caracterizan por la infiltración difusa y profunda de la pared del estómago por células tumorales no cohesivas. El cáncer de tipo difuso es menos común que el cáncer intestinal, se encuentra con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y tiene un peor pronóstico⁴⁵.

2.4.2 Tumores del estroma gastrointestinal

Los tumores del estroma gastrointestinal son tumores subepiteliales mesenquimales poco frecuentes que surgen de las células intersticiales de Cajal, las cuales transmiten señales entre las células musculares lisas y el sistema nervioso autónomo. Los GIST, aunque poco frecuentes, se caracterizan por altas tasas de recurrencia y metástasis⁶; sin embargo, estas tasas varían en función de los siguientes factores (la tabla muestra la tasa de metástasis y el riesgo de progresión de la enfermedad según las características del tumor)²: Índice mitótico, Tamaño del tumor, Ubicación del tumor (gástrico, no gástrico, rectal), Rotura del tumor y Características de la imagen⁴⁵.

2.4.3 Tumores carcinoides gástricos

Los tumores carcinoides gástricos son tumores neuroendocrinos que a menudo son asintomáticos hasta las últimas etapas. La mayor parte del tiempo se encuentran como un hallazgo incidental durante endoscopias gastrointestinales superiores y se asocian con hipergastrinemia⁴⁵.

2.4.4 Linfomas gástricos

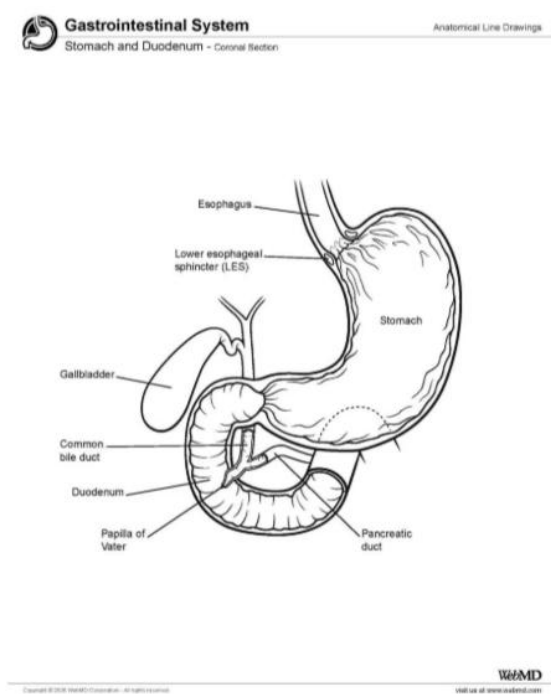
Los linfomas gástricos representan solo entre el 3% y el 6% de todos los cánceres gástricos malignos. La mayoría son causados por la infección por *H. pylori*, que provoca gastritis crónica y

el desarrollo de linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas, un tipo raro de linfoma no Hodgkin. La erradicación del *H. pylori* por sí sola resulta en remisión en el 60% al 80% de los pacientes con linfoma gástrico. El riesgo de adenocarcinoma gástrico también aumenta después del linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas gástricas⁴⁵.

2.5 Anatomía del cáncer gástrico.

Para reconocer el mejor tratamiento del cáncer de estómago se requiere un conocimiento profundo de la anatomía gástrica. A continuación, se muestra una imagen que muestra la anatomía del estómago⁴⁶.

Figura 1. Imagen anatómica del estómago.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁴⁶.

El estómago comienza en la unión gastroesofágica y termina en el duodeno. El estómago consta de tres partes, las cuales son la superior es el cardias; la media y más grande es el cuerpo o fundus; y la porción distal, el píloro, se conecta con el duodeno⁴⁶.

Estas zonas anatómicas presentan características histológicas distintivas. El cardias contiene predominantemente células secretoras de mucina. El fundus contiene células mucoides, células

principales y células parietales. El píloro está compuesto por células productoras de moco y células endocrinas⁴⁶.

La pared del estómago está formada por cinco capas. Desde el lumen hacia afuera, las capas son las siguientes: Mucosa, Submucosa, Muscularis, Subserosa y Serosa. Externamente, el peritoneo del saco mayor cubre la superficie anterior del estómago. Una porción del saco menor cubre posteriormente el estómago. La unión gastroesofágica presenta una cobertura serosa limitada o nula⁴⁶.

La porción derecha de la superficie gástrica anterior colinda con el lóbulo izquierdo del hígado y la pared abdominal anterior. Mientras que la porción izquierda del estómago toca con el bazo, la glándula suprarrenal izquierda, la porción superior del riñón izquierdo, la porción ventral del páncreas y el colon transversal⁴⁶.

La localización del cáncer de estómago se clasifica según su relación con el eje longitudinal del estómago. Aproximadamente el 40 % de los cánceres se desarrollan en la parte inferior, el 40 % en la parte media y el 15 % en la parte superior; el 10 % afecta a más de una parte del órgano. La mayor parte de la disminución de la incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico al menos en Estados Unidos se debe al cáncer en la parte inferior del estómago, de hecho, la incidencia de adenocarcinoma en el cardias ha mostrado un aumento gradual. El cáncer gástrico fue en su día el segundo cáncer más común del mundo. Sin embargo, en la mayoría de los países desarrollados, las tasas de cáncer de estómago han disminuido drásticamente en el último medio siglo⁴⁶.

La disminución del cáncer gástrico se ha atribuido en parte al uso generalizado de la refrigeración, que ha tenido varios efectos beneficiosos: mayor consumo de frutas y verduras frescas; menor ingesta de sal, que se utilizaba como conservante alimentario; y menor contaminación de los alimentos por compuestos cancerígenos derivados de la descomposición de productos cárnicos no refrigerados. La sal y los alimentos salados pueden dañar la mucosa gástrica, lo que provoca inflamación y un aumento asociado de la síntesis de ADN y la proliferación celular⁴⁶.

Otros factores que probablemente contribuyan a la disminución de las tasas de cáncer de estómago incluyen la disminución de las tasas de infección crónica por *Helicobacter pylori*, gracias

a la mejora del saneamiento y el uso de antibióticos, y el aumento de las pruebas de detección en algunos países⁴⁶.

Sin embargo, el cáncer gástrico sigue siendo difícil de curar en los países occidentales, principalmente porque la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad avanzada. Incluso los pacientes que se presentan en las condiciones más favorables y se someten a una resección quirúrgica curativa a menudo experimentan recurrencia de la enfermedad. No obstante, los avances en la terapia adyuvante están mejorando la supervivencia⁴⁶.

2.6 Fisiopatología

Se identificaron tres vías oncogénicas desreguladas en la mayoría (>70%) de los cánceres gástricos: las vías de proliferación/células madre, NF-kappa β y Wnt/ β -catenina. El estudio insinúa que las interacciones entre estas vías podrían influir significativamente en el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia del paciente⁴⁶.

Usualmente, se cree que el tipo intestinal de cáncer gástrico no cardias surge de la infección por *Helicobacter pylori*, que inicia una secuencia que progresa de gastritis crónica no atrófica a gastritis atrófica, luego metaplasia intestinal y finalmente displasia. Esta progresión se conoce como la cascada de Correa⁴⁶.

En un estudio de cohorte poblacional, investigadores suecos descubrieron que, tras una latencia de 2 años, los pacientes con lesiones gástricas precancerosas presentaban un mayor riesgo de cáncer gástrico que la población sueca general, y que dicho riesgo aumentaba de forma constante con la progresión de la cascada de Correa. Los investigadores estimaron que el riesgo de cáncer gástrico a 20 años en pacientes con hallazgos gastroscópicos específicos era el siguiente:

Mucosa normal, la porta una de cada 25, Gastritis, la porta Una de cada 85, Gastritis atrófica: una de cada 50, Metaplasia intestinal una de cada 39, Displasia una de cada 19⁴⁶.

2.6.1. Diseminación hematológica y linfática

Comprender la irrigación vascular del estómago permite comprender las vías de propagación hematológica. La irrigación vascular del estómago proviene de la arteria celíaca. La arteria gástrica izquierda, una rama de la arteria celíaca, irriga la porción superior derecha del estómago. La arteria hepática común se ramifica en la arteria gástrica derecha, que irriga la porción inferior del

estómago, y en la rama gastroepiploica derecha, que irriga la porción inferior de la curvatura mayor⁴⁶.

Comprender el drenaje linfático puede aclarar las zonas de riesgo de afectación ganglionar por cáncer. El drenaje linfático gástrico es complejo. El drenaje linfático primario se produce a lo largo del tronco celíaco. El drenaje menor se produce a lo largo del hilio esplénico, los grupos ganglionares suprapancreáticos, el hilio hepático y las áreas gastroduodenales⁴⁶.

2.7 Etiología

El cáncer gástrico suele ser multifactorial, involucrando tanto predisposición hereditaria como factores ambientales. Los factores ambientales implicados en el desarrollo del cáncer gástrico incluyen: Dieta, infección por *Helicobacter pylori*, cirugía gástrica previa, anemia perniciosa, pólipos adenomatosos, gastritis atrófica crónica y exposición a la radiación. A continuación se explicará detalladamente cada uno⁴⁶.

2.7.1. Dieta

Una dieta rica en verduras encurtidas, pescado salado, sal y carnes ahumadas se correlaciona con una mayor incidencia de cáncer gástrico. Mientras que por otro lado una dieta que incluya frutas y verduras ricas en vitamina C puede tener un efecto protector⁴⁶.

2.7.2. De fumar

Fumar se asocia con una mayor incidencia de cáncer de estómago o gástrico de forma dosis-dependiente, tanto por el número de cigarrillos como por la duración del consumo. Fumar aumenta el riesgo de cáncer de estómago, tanto cardíaco como no cardíaco. Dejar de fumar reduce el riesgo. Un metaanálisis de 40 estudios estimó que el riesgo se incrementó aproximadamente entre 1,5 y 1,6 veces, siendo mayor en los hombres⁴⁶.

2.7.3. Infección por *Helicobacter pylori*

La infección bacteriana crónica con *H pylori* es el factor de riesgo más importante para el cáncer de estómago. El *H. pylori* puede infectar al 50% de la población mundial, pero mucho menos del 5% de las personas infectadas desarrollan cáncer. Es posible que solo una cepa particular de *H. pylori* esté realmente asociada con la malignidad, probablemente porque es capaz de producir la mayor cantidad de inflamación⁴⁶.

Además, la transformación maligna completa de las partes afectadas del estómago puede requerir que el huésped humano posea un genotipo específico de interleucina (IL) para causar un aumento de la inflamación y una mayor supresión de la secreción de ácido gástrico. Por ejemplo, la IL-17A y la IL-17F son citocinas inflamatorias que desempeñan un papel crucial en la inflamación. Además, se descubrió que la presencia de los genotipos 7488GA y GG de IL-17F se asociaba con un mayor riesgo de cáncer gástrico⁴⁶.

Un estudio japonés en 10.426 pacientes con cáncer gástrico y 38.153 controles identificó un efecto combinado de variantes patógenas en genes predisponentes al cáncer e infección por *H. pylori* sobre el riesgo de cáncer gástrico. Se encontró un riesgo elevado de cáncer gástrico en asociación con variantes patógenas de la línea germinal en nueve genes (APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6 y PALB2)⁴⁶.

El riesgo acumulado de cáncer gástrico a los 85 años fue mayor en personas portadoras de variantes patógenas en genes de recombinación homóloga e infección por *H. pylori* que en no portadoras con *H. pylori* (45,5 % frente a 14,4 %). La infección por *H. pylori* se asocia con gastritis atrófica crónica, y los pacientes con antecedentes de gastritis prolongada tienen un riesgo seis veces mayor de desarrollar cáncer gástrico. Curiosamente, esta asociación es particularmente fuerte en el caso de tumores localizados en el antro, el cuerpo y el fondo del estómago, pero no parece serlo en el caso de tumores originados en el cardias⁴⁶.

Un estudio a gran escala y a largo plazo realizado en Corea, el cual es un país de alto riesgo de cáncer gástrico, junto con China y Japón, concluyó que, en pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico, el tratamiento de la infección por *H. pylori* reduce a más de la mitad el riesgo de desarrollar cáncer gástrico⁴⁶.

En el estudio, que incluyó a 1676 pacientes de entre 40 y 65 años con infección confirmada por *H. pylori* y al menos un familiar de primer grado con cáncer gástrico, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a triple terapia antibiótica o placebo, y se les realizó seguimiento con endoscopia de control cada dos años⁴⁶.

Durante una mediana de seguimiento de 9,2 años, se desarrolló cáncer gástrico en el 1,2 % de los pacientes del grupo de tratamiento, frente al 2,7 % del grupo placebo. Entre los pacientes con infección persistente (n = 979), se desarrolló cáncer gástrico en el 2,9 %, en comparación con el

0,8 % de aquellos en quienes se había erradicado la infección (cociente de riesgos instantáneos: 0,27)⁴⁶.

Un estudio reveló que el riesgo de cáncer gástrico aumentó en pacientes que usaron inhibidores de la bomba de protones (IBP) a largo plazo tras un tratamiento eficaz para la infección por *H. pylori*. En el estudio, que incluyó a 63 397 pacientes de una base de datos de salud de todo el territorio de Hong Kong con una mediana de seguimiento de 7,6 años, el uso de IBP se asoció con un riesgo más del doble de cáncer gástrico (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 2,44; índice de confianza del 95 % [IC]: 1,42 a 4,20). El riesgo aumentó con la duración del uso de IBP. Sin embargo, la relevancia de este estudio para la práctica clínica sigue siendo incierta, ya que los resultados podrían deberse a factores de confusión residuales o sesgo de detección⁴⁶.

En Norteamérica, la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina o metronidazol durante 14 días sigue siendo una opción de tratamiento recomendada en zonas donde se sabe que la resistencia a la claritromicina por *H. pylori* es <15 % y en pacientes sin antecedentes de exposición a macrólidos por ningún motivo. Otros regímenes de tratamiento de primera línea recomendados son los siguientes: Terapia cuádruple con bismuto con un IBP, bismuto, tetraciclina y un nitroimidazol durante 10 a 14 días, especialmente en pacientes con exposición previa a macrólidos o alergia a la penicilina⁴⁶.

Luego se encuentra la Terapia concomitante consistente en un IBP, claritromicina, amoxicilina y un nitroimidazol durante 10 a 14 días. Los regímenes de tratamiento de primera línea sugeridos son los siguientes: Terapia secuencial con un IBP y amoxicilina durante 5 a 7 días, seguido de un IBP, claritromicina y un nitroimidazol durante 5 a 7 días, Terapia híbrida con un IBP y amoxicilina durante 7 días seguida de un IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol durante 7 días, Terapia triple con levofloxacino con un IBP, levofloxacino y amoxicilina durante 10 a 14 días y Terapia secuencial con fluoroquinolona con un IBP y amoxicilina durante 5 a 7 días, seguido de un IBP, fluoroquinolona y nitroimidazol durante 5 a 7 días⁴⁶.

Las directrices del Grupo Europeo de Estudio de Helicobacter de 2012 señalan que existe una sólida evidencia de que la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de cáncer gástrico, y que este riesgo puede reducirse de forma más eficaz mediante la erradicación antes del desarrollo de enfermedades preneoplásicas⁴⁶.

Las directrices recomiendan que se considere la erradicación del *H. pylori* para prevenir el cáncer gástrico en los siguientes casos: Familiares de primer grado de familiares con diagnóstico de cáncer gástrico, Personas con neoplasia gástrica previamente tratada, Personas con pangastritis grave, gastritis con predominio del cuerpo o atrofia grave, Personas con inhibición crónica del ácido gástrico durante más de 1 año y personas con otros factores de riesgo ambientales para el cáncer gástrico (por ejemplo, tabaquismo intenso, alta exposición al polvo, carbón, cuarzo, cemento, trabajo en canteras)⁴⁶.

Las guías recomiendan que el tratamiento antibiótico combinado se elija según los patrones locales de resistencia a los antibióticos de *H. pylori*. Se recomienda el seguimiento endoscópico para las siguientes afecciones preneoplásicas de alto riesgo: Anemia perniciosa con confirmación histológica de gastritis atrófica autoinmune tipo A, Signos histológicos y/o serológicos de gastritis atrófica subtotal o total con hipo o aclorhidria y adenoma gástrico⁴⁶.

Los intervalos de seguimiento recomendados son los siguientes, para pacientes con atrofia moderada a severa: cada 2 a 3 años, para pacientes con displasia cada 3 a 6 meses. Las directrices de consenso de la Asociación Canadiense de Gastroenterología (CAG) de 2016 tomaron nota de la creciente prevalencia de cepas de *H. pylori* resistentes a los antibióticos y del mayor fracaso de las terapias triples con IBP (un IBP más dos de los siguientes antibióticos: claritromicina, amoxicilina o metronidazol) durante 7 a 10 días como tratamiento de primera línea⁴⁶.

En respuesta, las directrices recomendaron firmemente una duración del tratamiento de 14 días, con la elección del tratamiento de primera línea según los patrones locales de resistencia a los antibióticos y las tasas de erradicación. Las opciones de tratamiento de primera línea incluyen, Terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina), Terapia cuádruple sin bismuto (IBP, amoxicilina, metronidazol y claritromicina), Terapia triple con IBP solo en áreas con baja resistencia a la claritromicina (< 15%) o tasas altas comprobadas de erradicación local (> 85%)⁴⁶.

Además, las directrices del CAG desaconsejaron las siguientes terapias, Terapia triple con levofloxacino (IBP, amoxicilina levofloxacino), Terapia cuádruple secuencial sin bismuto (IBP y amoxicilina seguidos de IBP, metronidazol y claritromicina), La adición de probióticos a la terapia de erradicación con el fin de reducir los eventos adversos o aumentar las tasas de erradicación ⁴⁶.

2.7.4. Cirugía gástrica previa

La cirugía previa se considera un factor de riesgo. Esto se debe a que la cirugía altera el pH normal del estómago, lo que a su vez puede provocar cambios metaplásicos y displásicos en las células luminales. Estudios retrospectivos demuestran que un pequeño porcentaje de pacientes sometidos a extirpación de pólipos gástricos presenta evidencia de carcinoma invasivo dentro del pólipo. Este descubrimiento ha llevado a algunos investigadores a concluir que los pólipos podrían representar afecciones premalignas⁴⁶.

2.7.5. Factores genéticos

Aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de estómago son de origen familiar. Los factores genéticos implicados en el cáncer gástrico siguen siendo poco conocidos, aunque se han identificado mutaciones específicas en un subgrupo de pacientes con cáncer gástrico. Por ejemplo, se detectan mutaciones germinales truncantes del gen E-cadherina (CDH1) en el 50% de los cánceres gástricos de tipo difuso, y las familias que presentan estas mutaciones presentan un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia muy alta⁴⁶.

Otros síndromes hereditarios con predisposición al cáncer gástrico incluyen los siguientes: Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, Síndrome de Li-Fraumeni, Poliposis adenomatosa familiar, Síndrome de Peutz-Jegher y otros factores tales como: La infección con el virus de Epstein-Barr puede estar asociada con una forma rara (< 1%) de cáncer de estómago, el carcinoma similar al linfopitelioma⁴⁶.

Además de la anemia perniciosa asociada con gastritis atrófica avanzada y deficiencia de factor intrínseco es un factor de riesgo para el carcinoma gástrico; el cáncer gástrico puede desarrollarse en la porción restante del estómago tras una gastrectomía parcial por úlcera gástrica. Las úlceras gástricas benignas pueden, a su vez, malignizarse⁴⁶.

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de cardias gástrico. Exposición a la radiación: Los sobrevivientes de explosiones de bombas atómicas han presentado una mayor tasa de cáncer de estómago. Otras poblaciones expuestas a la radiación también podrían presentar una mayor tasa de cáncer de estómago⁴⁶.

El uso de Bifosfonatos, ya que un amplio estudio de cohorte examinó si el uso de bifosfonatos orales se asociaba con un mayor riesgo de cáncer esofágico o gástrico. No se observaron diferencias

significativas en el riesgo de cáncer esofágico o gástrico entre la cohorte de bifosfonatos y el grupo control⁴⁶.

2.8 Mortalidad/Morbilidad

A nivel mundial, el cáncer gástrico es la quinta causa principal de muerte por cáncer, con las tasas más altas registradas en Asia oriental y meridional, Europa oriental y meridional, y Sudamérica. Las tasas de cáncer gástrico son más altas en los países asiáticos y sudamericanos que en Estados Unidos; en Japón, por ejemplo, el cáncer de estómago es el sitio de cáncer más común en los hombres⁴⁶.

Japón, Chile y Venezuela han desarrollado un programa de detección temprana muy riguroso que detecta a los pacientes con enfermedad en etapa temprana (es decir, baja carga tumoral). Estos pacientes parecen evolucionar bastante bien. De hecho, en muchos estudios asiáticos, los pacientes con enfermedad en etapa II y III resecada tienden a tener mejores resultados que los pacientes en etapas similares tratados en países occidentales. Algunos investigadores sugieren que esto refleja una diferencia biológica fundamental en la enfermedad tal como se manifiesta en los países occidentales⁴⁶.

En Estados Unidos, la incidencia de cáncer de estómago en hombres es mayor en la población negra, seguida de la de asiáticos e isleños del Pacífico, hispanos e indígenas americanos/nativos de Alaska. En mujeres, las tasas son más altas en la población asiática e isleña del Pacífico, seguida de la de negros e hispanos e indígenas americanos/nativos de Alaska. Tanto en hombres como en mujeres, las tasas son más bajas en la población blanca⁴⁶.

2.8.1. Demografía relacionada con el sexo y la edad

En Estados Unidos, el cáncer gástrico afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres; la Sociedad Americana del Cáncer estimó que en 2025 se diagnosticarían 17.720 casos nuevos en hombres y 12.580 en mujeres. Sin embargo, a nivel mundial, las tasas de cáncer gástrico son aproximadamente el doble en hombres que en mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico de cáncer gástrico en los Estados Unidos es de 68 años; menos del 2% de los casos ocurren en personas menores de 35 años. Los cánceres gástricos que ocurren en pacientes más jóvenes pueden representar una variante más agresiva o pueden sugerir una predisposición genética al desarrollo de la enfermedad⁴⁶.

2.9 Pronóstico

Desafortunadamente, solo una minoría de los pacientes con cáncer gástrico que se someten a resección quirúrgica se curan de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan una recurrencia. Existen distintos Patrones de fracaso, de los cuales varios estudios han investigado los patrones de fracaso tras la resección quirúrgica únicamente. Los estudios que se basan únicamente en la exploración física, las pruebas de laboratorio y las imágenes pueden sobreestimar el porcentaje de pacientes con fracaso a distancia y subestimar la incidencia de fracaso local, que es más difícil de detectar⁴⁶.

Una serie de reoperaciones de la Universidad de Minnesota podría ofrecer una comprensión más precisa de la biología de la enfermedad. En esta serie de pacientes, los investigadores reexploraron quirúrgicamente a los pacientes 6 meses después de la cirugía inicial y registraron meticulosamente los patrones de propagación de la enfermedad⁴⁶.

La tasa total de fracaso local-regional se acercó al 67%. El lecho gástrico fue el sitio de fracaso en el 54% de estos casos, y los ganglios linfáticos regionales lo fueron en el 42%. Aproximadamente el 26% de los pacientes presentó evidencia de fracaso a distancia. Los patrones de fracaso incluyeron recrecimiento tumoral local, recurrencias del lecho tumoral, fracasos de los ganglios linfáticos regionales y fracasos a distancia (es decir, fracasos hematógenos y propagación peritoneal). Los tumores primarios que afectaban la unión gastroesofágica tendían a fallar en el hígado y los pulmones. Las lesiones que afectaban el esófago fallaban en el hígado⁴⁶.

2.10 Epidemiología

El cáncer de estómago, que alguna vez fue el segundo cáncer más común a nivel mundial, ha descendido al sexto lugar, después del cáncer de mama, pulmón, colon y recto, y próstata en mujeres. El cáncer de estómago es la cuarta causa más común de muerte por cáncer. La Organización Mundial de la Salud estima que, en 2022, el cáncer gástrico causó 660.175 muertes en todo el mundo⁴⁶.

Existe una enorme variación geográfica en la incidencia de esta enfermedad a nivel mundial. Las tasas de la enfermedad son bajas en África, América del Norte y el norte de Europa, y las más altas en Asia oriental (p. ej., Mongolia, Japón, República de Corea) y Europa oriental. Las tasas de

mortalidad más altas se registran en países del centro-sur de Asia, como Irán, Afganistán, Turkmenistán y Kirguistán⁴⁶.

Utilizando datos de 92 registros de cáncer en 34 países que representan 10 regiones del mundo, Arnold et al. predijeron que las tasas generales de incidencia de cáncer gástrico seguirán disminuyendo en la mayoría de los países, incluyendo países con alta incidencia, como Japón, y aquellos con baja incidencia, como Australia. Para 2035, las tasas de incidencia en 16 de esos 34 países estarán por debajo del umbral de enfermedad rara (definido como 6 por 100.000 personas-año)⁴⁶.

Sin embargo, se prevé que el número absoluto de nuevos casos de cáncer gástrico aumente en la mayoría de los países. Los nuevos casos podrían duplicarse en Canadá, Chipre, Corea del Sur, Eslovaquia y Tailandia, mientras que disminuirían ligeramente en algunos otros países (por ejemplo, Bulgaria y Lituania)⁴⁶.

Si bien se observaron consistentemente tasas de incidencia decrecientes o estables en personas de 50 años o más, Arnold et al. predijeron aumentos en la incidencia en aquellos menores de 50 años en 15 de 34 países, incluidos Bielorrusia, Chile, los Países Bajos, Canadá y el Reino Unido⁴⁶.

2.11 Clasificación por estadios

El estadio se refiere a la etapa, en la cual se describe la extensión del cáncer en el cuerpo, como el tamaño del tumor, si se diseminó. Además, qué tanto se ha diseminado desde donde se formó. Es importante saber en qué estadio está el cáncer de estómago, es decir, si es gástrico o estomacal para planificar el mejor tratamiento⁴⁶.

Hay varios sistemas de estadificación para el cáncer que describen la extensión de la enfermedad. En el cáncer de estómago o gástrico, por lo general se usa el sistema de estadificación TNM. De esta forma el informe de patología se describa el cáncer que usted tiene de acuerdo con este sistema de estadificación. Según los resultados de la estadificación TNM, se asigna el estadio; el cáncer puede estar en estadio I, II, III o IV (a veces descritos como estadio 1, 2, 3 o 4)⁴⁷.

A continuación, en el siguiente cuadro se realiza una explicación sobre cada Estadio, es decir etapa del cáncer, las características y diseminación de cada una de ellas. Permitiendo diferenciar a etapa o estadio del cáncer que se está tratando con mayor facilidad⁴⁷.

Tabla 1. Explicación según características clínicas y grado de diseminación según el estadio⁴⁷.

Estadio	Características clínicas	Grado de diseminación
0 (Carcinoma in situ)	Células anormales están presentes solo en la mucosa, sin invasión a capas más profundas. A menudo se detecta por endoscopia temprana.	Sin diseminación. No afecta ganglios ni órganos cercanos. Potencial curativo alto.
I (IA - IB)	IA: Tumor en mucosa o submucosa sin ganglios afectados. IB: Tumor en mucosa o submucosa más 1-2 ganglios linfáticos o invasión hasta la capa muscular.	Diseminación limitada a capas internas del estómago. Afectación leve de ganglios (0-2). Buen pronóstico con cirugía.
II (IIA - IIB)	IIA: Invasión a submucosa/muscular con 3-6 ganglios afectados o a subserosa sin ganglios. IIB: Puede alcanzar serosa o afectar hasta 15 ganglios linfáticos cercanos.	Mayor profundidad de invasión y número de ganglios linfáticos comprometidos. Aumenta el riesgo de recurrencia.
III (IIIA - IIIB - IIIC)	IIIA: Afectación muscular, subserosa, serosa más 7-15	Diseminación extensa a ganglios regionales y

	ganglios o invasión de órganos cercanos. IIIB: ≥ 16 ganglios o invasión de órganos + 1–6 ganglios. IIIC: Órganos invadidos + ≥ 7 ganglios.	órganos vecinos como páncreas, hígado, colon, etc. Necesita tratamiento combinado (cirugía, quimio, radio).
IV (Metastásico)	El cáncer se diseminó a sitios distantes como pulmones, hígado, peritoneo o ganglios alejados. Frecuente aparición de ascitis y metástasis múltiples.	Metástasis a distancia confirmada. Tratamiento paliativo o sistémico. Pronóstico reservado.
Recidivante	El cáncer reaparece tras tratamiento inicial. Puede presentarse localmente en el estómago o en sitios distantes como hígado, pulmón o hueso.	Diseminación variable según el sitio de recurrencia. Requiere reevaluación clínica para tratamiento individualizado.

Fuente: elaboración propia con base a referencia⁴⁷.

2.12 Tratamientos implementados en el cáncer gástrico

Hay diferentes tipos de tratamiento para el cáncer de estómago (gástrico o estomacal). La elección del plan de tratamiento que suele incluir varias opciones, para ello se deben tomar en cuenta muchos factores, como el estadio del cáncer, su estado general de salud y sus preferencias personales. Entre estos tratamientos se encuentran: Resección endoscópica de mucosa, Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Terapia dirigida, Inmunoterapia, Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, Ensayos clínicos y Pruebas de seguimiento ⁴⁸. Los cuales se explicaran detalladamente a continuación:

Resección endoscópica de mucosa: La resección endoscópica de mucosa es un procedimiento en el que se usa un endoscopio para extirpar el carcinoma in situ y el cáncer en estadio temprano del tejido que reviste el tubo digestivo. Un endoscopio es un instrumento delgado en forma de tubo, con una luz, una lente y herramientas para extraer tejido⁴⁸.

Cirugía: La cirugía es un tratamiento común para el cáncer de estómago. El lugar donde se encuentra el cáncer determina el tipo de cirugía que se hará ⁴⁸. Además de esta opción de tratamiento, es posible administrar las siguientes terapias:

Terapia preoperatoria o neoadyuvante la cual se administra antes de la cirugía. A veces se administra quimioterapia preoperatoria para encoger el tumor y reducir la cantidad de tejido que se necesitará extirpar durante la cirugía. Se estudia el uso de la quimiorradiación antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor. Terapia posoperatoria o adyuvante la cual se administra después de la cirugía para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva. Después de que se extirpa todo el cáncer visible en el momento de la cirugía, algunos pacientes reciben quimioterapia o radioterapia; o ambas a la vez para destruir las células cancerosas que hayan quedado⁴⁸.

2.12.1 Gastrectomía

La gastrectomía es una cirugía para extirpar todo el estómago o parte de este y es el tratamiento principal para este tipo de cáncer. La gastrectomía subtotal o parcial es un procedimiento para extirpar la parte del estómago que tiene cáncer, los ganglios linfáticos cercanos y partes de otros tejidos y órganos cercanos al tumor. Además de poder extirpar el bazo⁴⁸.

La gastrectomía total o completa, es un procedimiento para extirpar todo el estómago, los ganglios linfáticos cercanos y partes del esófago, el intestino delgado y otros tejidos cercanos al tumor. Incluyendo extirpar el bazo. Además, durante la cirugía se une el esófago con el intestino delgado para que el paciente pueda comer y tragar⁴⁸.

2.12.2 Colocación de una endoprótesis luminal

Este procedimiento se puede hacer cuando el tumor obstruye la entrada o la salida del estómago. El cirujano coloca una endoprótesis o stent (tubo delgado que se expande) desde el esófago hasta el estómago o desde el estómago hasta el intestino delgado para que el paciente pueda comer de manera normal⁴⁸.

2.12.3 Terapia láser endoluminal

Se trata de un procedimiento en el cual se emplea un endoscopio (tubo delgado con una luz) que tiene un láser que corta para abrir la obstrucción del tubo digestivo⁴⁸.

2.12.4 Gastroyeyunostomía

Es un procedimiento en el que se extirpa la parte del estómago con cáncer que obstruye la entrada al intestino delgado. Luego, el cirujano conecta el estómago con el yeyuno (una parte del intestino delgado) para que los alimentos y medicamentos pasen del estómago al intestino delgado⁴⁸.

2.12.5 Radioterapia

Es un tipo de terapia en el que se usa rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir células cancerosas o impedir que se multipliquen. El cáncer de estómago, a veces, se trata con radioterapia de haz externo. En este tipo de radioterapia, se usa una máquina que envía la radiación desde el exterior del cuerpo hacia el área con cáncer⁴⁸.

2.12.6 Quimioterapia

En la quimioterapia, se usan medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. La quimioterapia para el cáncer gástrico suele administrarse de manera sistémica, es decir, se inyecta en una vena o se toma por la boca. Cuando se administran de esta manera, los medicamentos ingresan al torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas de todo el cuerpo⁴⁸.

2.12.7 Terapia dirigida

Para este tratamiento se usa medicamentos u otras sustancias para identificar y atacar células cancerosas específicas. Usualmente el equipo médico indique pruebas de biomarcadores para predecir la respuesta que el paciente tendrá ante ciertos medicamentos de terapia dirigida⁴⁸.

2.12.8 Inmunoterapia

La inmunoterapia ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer. Es posible que el equipo médico indique pruebas de biomarcadores para predecir la respuesta que el paciente tendrá ante ciertos medicamentos de inmunoterapia⁴⁸.

2.12.9 Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

La quimioterapia regional es una manera de administrar quimioterapia de manera directa en un órgano o una cavidad del cuerpo, como el abdomen, de manera que los medicamentos afectan sobre todo las células cancerosas de esas áreas⁴⁸.

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), o quimioterapia caliente, es un tipo de quimioterapia regional que está en estudio para el tratamiento del cáncer de estómago. Consiste en que después de que se extirpa tanto cáncer como sea posible durante la cirugía, se coloca un tubo delgado en la cavidad peritoneal por donde se inyecta de manera directa, durante 2 horas, un medicamento de quimioterapia caliente, como la mitomicina o el cisplatino. Luego se drena la quimioterapia y se lava el abdomen antes de coser la incisión⁴⁸.

2.12.10 Ensayos clínicos

Un ensayo clínico de tratamiento es un estudio de investigación que se hace con el fin de mejorar los tratamientos actuales u obtener información sobre tratamientos nuevos para los pacientes de cáncer. Para algunos pacientes una opción de tratamiento es participar en un ensayo clínico⁴⁸.

2.12.11 Pruebas de seguimiento

Ciertas pruebas se realizan con el fin de diagnosticar o estadificar el cáncer, quizás se repitan para saber si el tratamiento está funcionando. Dependiendo de los resultados de estas pruebas se toman las decisiones sobre si hay que continuar, interrumpir o cambiar el tratamiento. Estas pruebas a veces también se llaman exámenes de seguimiento, revisiones o controles⁴⁸.

Además, se le puede hacer análisis de sangre para medir marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (ACE) y el antígeno de cáncer 19-9 (CA 19-9). Las concentraciones altas de estos marcadores quizás indiquen que el cáncer de estómago volvió después del tratamiento⁴⁸.

2.13 Tratamientos según la extensión del cáncer de estómago.

El tratamiento contra cáncer de estómago, también llamado cáncer gástrico, depende en gran medida del lugar donde el cáncer comenzó en el estómago y qué tanto se ha propagado. Aunque también existen otros factores, como la edad y el estado de la salud también pueden ser importantes al considerar las opciones de tratamiento⁴⁹.

El cáncer de estómago o gástrico, por lo general comienza en el revestimiento interno del estómago. Es en este punto donde puede desarrollarse y propagarse de diferentes maneras. Puede crecer a través de la pared del estómago e invadir los órganos cercanos. Además de poder propagarse hacia los ganglios linfáticos; los cuales son unas estructuras en forma de habas que ayudan a combatir las infecciones. Con base al avance del cáncer gástrico, se tiende a desplazar a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático y propagarse (metástasis) a órganos como el hígado, los pulmones y los huesos, lo que puede dificultar su tratamiento⁴⁹.

La cirugía empleada para extirpar el cáncer suele ser parte del tratamiento, ya que ofrece las mejores posibilidades de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la cirugía podría no ser una buena opción si el cáncer se ha propagado considerablemente o si la persona no está lo suficientemente sana para ello. Otros tratamientos como la quimioterapia y radioterapia a menudo también forman parte del tratamiento, ya sea junto con la cirugía o en lugar de ella. Además, actualmente existen tratamientos más nuevos, como los que hacen uso de medicamentos de terapia dirigida e inmunoterapia, los cuales también podría resultar útil en algunas situaciones⁴⁹.

Debido a que la mayoría de las personas reciben diferentes tipos de tratamiento para el cáncer, es importante que un equipo de médicos revise y analice las mejores opciones de tratamiento. El cáncer gástrico no es tan común y es difícil de tratar, por lo que es importante que el equipo de atención oncológica tenga experiencia en el tratamiento del cáncer de estómago o gástrico⁴⁹.

La etapa del cáncer es de importancia para decidir el mejor tratamiento para el paciente, los médicos suelen dividir los cánceres de estómago en grupos más grandes a la hora de determinar las mejores opciones de tratamiento que incluyen:

Cánceres en sus etapas más tempranas: Estos cánceres no han crecido profundamente en la pared del estómago ni se han extendido fuera del estómago. Por lo cual abarcan sólo una pequeña porción del cáncer gástrico. Estos cánceres se encuentran presentes solo en la capa de revestimiento interno del estómago y no han crecido hacia capas más profundas de la pared del estómago⁴⁹.

Los cánceres en etapas muy tempranas usualmente se pueden tratar mediante cirugía, ya sea con gastrectomía es decir, extirpación de parte del estómago o gastrectomía total, que se refiere a extirpación de todo el estómago. Los ganglios linfáticos adyacentes también son extirpados⁴⁹.

Ciertos cánceres pequeños en etapa 0 pueden ser tratados con resección endoscópica. En este procedimiento, se extirpa el cáncer y algunas capas del estómago mediante un endoscopio que se pasa por la garganta. El procedimiento se hace con más frecuencia en Japón, debido a que el cáncer gástrico es a menudo detectado en etapas iniciales durante pruebas de detección⁴⁹.

El cáncer gástrico, detectado en sus etapas muy iniciales es algo que sucede con poca frecuencia. Por lo tanto, este tratamiento no es usado constantemente. Si se hace, debe ser en un centro de atención oncológica en donde el personal tenga mucha experiencia realizando esta técnica⁴⁹.

Si los resultados de la cirugía o resección endoscópica, suelen mostrar que se ha extirpado todo el cáncer, lo cual se puede seguir de cerca a la persona, sin necesidad de ningún tratamiento adicional. Si no está claro que se haya extirpado todo el cáncer, es factible que se recomiende quimioterapia y radiación. Otra opción puede ser la cirugía más invasiva con el fin de extirpar el cáncer en su totalidad⁴⁹.

Cánceres potencialmente resecables: Estos cánceres han crecido más profundamente en la pared del estómago y pueden haber crecido hacia áreas o ganglios linfáticos cercanos. Estos cánceres no se suelen diseminar a partes distantes del cuerpo, por lo que la cirugía aún podría ser una opción para intentar extirparlos por completo⁴⁹.

Estos cánceres crecen profundamente en la pared del estómago y es posible a su vez que crezcan hacia áreas cercanas. Sin embargo, no hay signos de que se hayan extendido a otras partes del cuerpo, por lo que la cirugía podría ser una opción para extirparlos, es decir resecarlos. Es muy importante que se realicen todas las pruebas necesarias para estadificar estos cánceres con precisión antes de intentar la cirugía, para que los médicos conozcan la verdadera extensión del cáncer en el cuerpo⁴⁹.

El intentar extirpar el cáncer puede no ser de utilidad si se ha extendido demasiado, y la cirugía puede tener efectos secundarios graves, por lo que la estadificación de forma precisa de estos cánceres ayuda a garantizar que los beneficios potenciales de la cirugía superen los posibles inconvenientes. Las pruebas más empleadas de imágenes son la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones, pero también existen otras pruebas como lo son la ecografía endoscópica o la laparoscopia de estadificación, antes de intentar extirpar el cáncer, es decir

consignar al contenido sobre pruebas para cáncer gástrico para obtener más información al respecto⁴⁹.

Dependiendo de la ubicación y la extensión del cáncer, algunas personas pueden someterse a una cirugía como primer tratamiento, ya sea con gastrectomía subtotal, la cual consiste en extirpación de parte del estómago o gastrectomía total, que básicamente es extirpación de todo el estómago. Además, se extirpan los ganglios linfáticos cercanos y posiblemente partes de órganos cercanos. Otras personas pueden recibir quimioterapia sola o quimioterapia más radioterapia, a esto se le conoce como quimiorradiación, primero para intentar reducir el tamaño del cáncer y facilitar la cirugía⁴⁹.

Después de la cirugía, se podría administrar quimioterapia, o quimiorradiación, si es el caso de que no se usó antes de la cirugía, para tratar de matar las células cancerosas restantes. Esto es especialmente cierto si no está claro que se haya extirpado todo el cáncer o si se extirparon muy pocos ganglios linfáticos durante la cirugía. Otra opción, si no se extirpa todo el cáncer, podría ser una operación más extensa⁴⁹.

Cánceres locales o regionales irresecables: Estos cánceres han crecido más profundamente en la pared del estómago y pueden haber crecido hacia áreas o ganglios linfáticos cercanos. Aunque el cáncer aún no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, es poco probable que se pueda extirpar por completo con cirugía. Por ejemplo, el cáncer podría estar demasiado cerca de áreas vitales o la persona podría no estar lo suficientemente sana como para poder resistir una cirugía más invasiva⁴⁹.

Los cánceres que cuando no se han diseminado a partes distantes del cuerpo, pero no se pueden extirpar o reseca por completo con cirugía. Se implementan otras opciones para la primera línea de tratamiento para estos cánceres los cuales podrían incluir quimioterapia sola, quimioterapia más inmunoterapia, quimioterapia más inmunoterapia más el fármaco dirigido trastuzumab, si es el caso de que el cáncer de positivo para HER2 y para la proteína PD-L1, o quimioterapia más radioterapia es decir, quimiorradiación⁴⁹.

Después se vuelve a evaluar el estadio (extensión) del cáncer posterior al tratamiento implementado. Partir de ese punto de gran importancia que los médicos conozcan la verdadera extensión del cáncer en ese momento. Junto con las pruebas de imágenes como la tomografía

computarizada y la tomografía por emisión de positrones, se pueden realizar otras pruebas, como la ecografía endoscópica o la laparoscopia de estadificación, lo que conlleva a remitirse al contenido sobre pruebas para el cáncer gástrico para obtener más información al respecto⁴⁹.

Si el cáncer se ha reducido lo suficiente con este tratamiento, la cirugía para extirparlo podría ser una opción en este momento. Esto podría lograrse con gastrectomía subtotal (extirpación de parte del estómago) o gastrectomía total (extirpación de todo el estómago). También se extirpan los ganglios linfáticos cercanos e incluye incluso partes de órganos cercanos⁴⁹.

Si el cáncer aún no es resecable después del tratamiento inicial, el tratamiento adicional va a tener como objetivo controlar el crecimiento del cáncer durante el mayor tiempo posible, además de buscar prevenir o aliviar cualquier problema que cause. Esto es similar al tratamiento del cáncer metastásico⁴⁹.

Cánceres metastásicos: Estos cánceres son cuando se han propagado a partes distantes del cuerpo. Debido a que estos cánceres se han propagado a partes distantes del cuerpo, estos resultan muy difíciles de curar. Sin embargo, el tratamiento suele ayudar a mantener el cáncer bajo control, así como a aliviar los síntomas que el cáncer podría generar⁴⁹.

El tratamiento destinado a controlar el crecimiento del cáncer podría incluir quimioterapia sola, quimioterapia más inmunoterapia, o incluso quimioterapia junto con radioterapia si se está hablando de una persona que está lo suficientemente sana. Para personas cuyos cánceres dieron positivo para HER2, el fármaco dirigido. En estos pacientes se les puede agregar trastuzumab a la quimioterapia, lo que podría ayudar a que funcione mejor. Si las células cancerosas también dan positivo para la proteína PD-L1, otra opción es agregar el fármaco de inmunoterapia pembrolizumab al trastuzumab y la quimioterapia, como parte del primer tratamiento⁴⁹.

Si un tipo de tratamiento no surte efecto (o si deja de funcionar), se podría probar con otro tratamiento. Otras opciones podrían incluir un medicamento de terapia dirigida, o bien, uno de inmunoterapia. Estos tipos de cirugía paliativa, como derivación gástrica o incluso con menor frecuencia que una gastrectomía subtotal podría en algunos casos ayudar a prevenir un bloqueo estomacal o incluso una obstrucción intestinal y podría ser útil para controlar algún sangrado⁴⁹.

Los procedimientos endoscópicos también podrían usarse para ayudar a prevenir o aliviar los síntomas, especialmente en personas que no pueden o no quieren someterse a una cirugía. Por

ejemplo, un rayo láser dirigido a través de un endoscopio (un tubo largo y flexible que se pasa por la garganta) puede destruir partes del tumor para evitar que bloquee el paso de los alimentos a través del estómago⁴⁹.

En caso de ser necesario se puede colocar un instrumento dilatador donde el esófago se conecta con el estómago para ayudar a mantenerlo abierto y de esta forma permitir que los alimentos pasen a través de éste. Esto también se puede hacer donde el estómago se conecta con el intestino delgado⁴⁹.

El cáncer de estómago o gástrico y su respectivo tratamiento, a menudo puede provocar problemas con la alimentación, y lograr conseguir una nutrición adecuada suele ser una preocupación de gran dificultad. A algunas personas les podría ayudar la colocación de una sonda de alimentación. Si solo es necesario por un periodo breve, se puede pasar un tubo delgado por la nariz y la garganta hasta el estómago o el intestino⁴⁹.

Si se hace necesaria la alimentación por sonda durante un mayor plazo, es posible proceder con una pequeña cirugía para colocar la sonda para la alimentación a través de la piel del abdomen y hacia la región inferior del estómago mejor conocido como tubo de gastrostomía o tubo G o hacia el intestino delgado al cual también se le denomina tubo de yeyunostomía o tubo J. Esto permite que se administren líquidos nutritivos por este tubo⁴⁹.

Ya que estos cánceres pueden ser difíciles de tratar, puede que los nuevos tratamientos que se prueban en estudios clínicos beneficien a algunos pacientes. Aunque los tratamientos no destruyan o reduzcan el tamaño del cáncer, existen vías para aliviar el dolor y los síntomas de la enfermedad. Es importante que el paciente informe de los efectos secundarios que surgen para que puedan mantenerse bajo control de forma eficiente en la medida posible⁴⁹.

2.13.1 Cáncer recurrente

El cáncer que regresa después del tratamiento inicial se conoce como cáncer recurrente. Las opciones de tratamiento para el cáncer recurrente dependerán del lugar de la recurrencia y del tratamiento implementado en el paciente, refiriéndose al que posteriormente se había sometido, y a su vez dependerá de su estado general de salud⁴⁹.

Si el cáncer regresa solo en un área cercana a donde estaba el cáncer original, la cirugía puede ser una opción para tratar de extirparlo, si la persona está lo suficientemente sana para la

operación. Si la recurrencia del cáncer está más extendida o está en una parte distante del cuerpo, o si una persona no está lo suficientemente sana como para someterse a una cirugía, el tratamiento es similar al del cáncer metastásico, el cual se implementaría con el objetivo principal de controlar el crecimiento del cáncer durante el mayor tiempo posible y para prevenir o aliviar cualquier problema que pueda causar. Para las personas interesadas, estudios clínicos de tratamientos más nuevos puede ser una opción y podría considerarse⁴⁹.

2.14 Tratamientos farmacológicos implementados en cáncer gástrico

Dentro de esta clasificación se incluyen los tratamientos implementados en quimioterapias tales como Capecitabina, Cisplatino, Docetaxel, Doxorubicina, Epirubicina, Fluorouracilo (5-FU), Irinotecán, Leucovorina, Oxaliplatino, Paclitaxel, Trifluridina y tipiracilo. Además de estos, se encuentran medicamentos implementados en terapias dirigidas en las cuales se implementan medicamentos u otras sustancias para identificar y atacar células cancerosas específicas, tales medicamentos utilizados con dicho fin son Ramucirumab, Regorafenib, Trastuzumab, Trastuzumab deruxtecán y Zolbetuximab⁵⁰.

Por otro lado, se encuentran aquellos medicamentos implementados en la Inmunoterapia, la cual consta en ayudar al sistema inmunitario a combatir el cáncer. Los medicamentos de inmunoterapia que se usan para el cáncer gástrico son Nivolumab y Pembrolizumab. Estos medicamentos funcionan de varias maneras para destruir células cancerosas. Además, se consideran medicamentos de terapia dirigida porque actúan sobre cambios específicos o ciertas sustancias en las células cancerosas⁵⁰.

2.14.1 Manejo farmacológico del cáncer gástrico

Además de los tumores localizados en etapa temprana, se ha demostrado que las terapias sistémicas adyuvantes y neoadyuvantes, con o sin radioterapia, mejoran los resultados, especialmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Los regímenes de quimioterapia combinada con terapia dirigida o inmunoterapia han demostrado ser eficaces en pacientes con enfermedad avanzada y metastásica⁵¹.

2.14.2 Quimioterapia

El tratamiento de quimioterapia estándar de pacientes con cáncer gástrico consiste en fluoropirimidina (es decir, 5-FU o capecitabina) en combinación con un agente basado en platino (es decir, cisplatino u oxaliplatino), con o sin una tercera quimioterapia, terapia dirigida (es decir,

trastuzumab) o agente de inmunoterapia (es decir, nivolumab), que se determina en función de las características específicas del tumor y del paciente. Se pueden considerar variaciones de los regímenes de fluoropirimidina más platino utilizando agentes alternativos según el estadio del cáncer y la tolerabilidad del paciente a los efectos adversos⁵¹.

2.14.3 Capecitabina.

La capecitabina es una fluoropirimidina que se convierte en 5-FU en las células cancerosas. Está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico, esofágico o de la unión gastroesofágica (UEG) irresecable o metastásico, en combinación con un régimen de quimioterapia. Además, se utiliza para tratar a pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico con sobreexpresión de ERBB2 que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica como parte de un régimen combinado. Además, se le conoce como un agente quimioterapéutico de administración oral que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama y colorrectal metastásico. Es un profármaco que se convierte enzimáticamente en fluorouracilo (antimetabolito) en el tumor, donde inhibe la síntesis de ADN y ralentiza el crecimiento del tejido tumoral⁵¹.

Para el cáncer gástrico, esofágico o de la unión gastroesofágica (UEG), la capecitabina está indicada como un componente de un tratamiento de quimioterapia combinada para el tratamiento del cáncer gástrico, esofágico o de la UEG irresecable o metastásico o del adenocarcinoma gástrico o de la UEG metastásico con sobreexpresión de HER2 en adultos que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica⁵².

La capecitabina se metaboliza a 5-fluorouracilo in vivo por carboxilesterasas, citidina desaminasa y timidina fosforilasa/uridina fosforilasa secuencialmente. El 5-fluorouracilo se metaboliza aún más a través de una serie de reacciones enzimáticas en 3 metabolitos activos principales: trifosfato de 5-fluorouridina (5-FUTP), monofosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina (5-FdUMP) y trifosfato de 5-fluorodesoxiuridina (5-FdUTP)⁵².

Estos metabolitos causan daño celular por dos mecanismos diferentes. Primero, FdUMP y el cofactor folato, N⁵-10-metilentetrahidrofolato (CH₂ THF), se unen a la timidilato sintasa (TS) para formar un complejo ternario unido covalentemente. TS es una enzima que cataliza la metilación de desoxiuridina monofosfato (dUMP) a desoxitimidina monofosfato (dTMP). En condiciones fisiológicas normales, dUMP se une a TS primero antes de CH₂ THF, seguido de una

adición 1,4 o Michael del átomo de pirimidina C (6) al nucleófilo Cys146. Si se posicionan correctamente, dUMP, CH₂ THF y TS formarían un complejo ternario para facilitar la donación del grupo metilo de CH₂ THF a dUMP⁵².

Sin embargo, la sustitución de dUMP por FdUMP da lugar a un nuevo complejo TS–FdUMP–CH₂THF dependiente del tiempo. Dado que el grupo flúor impide la disociación de FdUMP del anillo de pirimidina, todo el complejo se desactiva irreversiblemente, lo que se denomina inhibición suicida⁵².

La inhibición de TS impide la conversión de dUMP en dTMP, agotando la reserva de dTMP que podría fosforilarse en dTTP para incorporarse como nucleótidos de ADN. Esto altera el equilibrio de nucleótidos, en particular la relación ATP/dTTP, lo que perjudica la síntesis y reparación del ADN y provoca apoptosis⁵².

El 5-FdUMP también puede fosforilarse en 5-FdUTP, lo que aumenta aún más la reserva de bases dUTP y potencialmente sobrepasa la actividad de la dUTPasa. Junto con la disminución de dTTP, el 5-FdUMP y el 5-FdUTP aumentan la probabilidad de incorporar erróneamente una base de uracilo en las cadenas de ADN en lugar de timina. Aunque este error a menudo puede resolverse mediante la enzima de reparación por escisión de nucleótidos, uracil-ADN-glicosilasa (UDG), la alta proporción (F)dUTP/dTTP resultaría en la reincorporación de uracilo al ADN, lo que daría lugar a un ciclo inútil de incorporación errónea, escisión y reparación⁵².

La reparación por escisión de bases repetida puede dar lugar a sitios abásicos, lo que puede conducir a mutagénesis del ADN y, por lo tanto, a una codificación errónea de proteínas, al colapso de las horquillas de replicación y a la fragmentación del ADN mediante roturas de cadena simple o doble⁵².

Sin embargo, varios informes han encontrado que la incorporación de uracilo en el ADN genómico no afecta significativamente la citotoxicidad del 5-FU, lo que sugiere que el efecto citotóxico del 5-FU está dominado por la perturbación del ARN a través del 5-FUTP. De manera similar al 5-dFUTP, el 5-FUTP puede incorporarse por error al ARN en lugar del UTP regular y alterar la biología regular del ARN a través de varios mecanismos⁵².

El 5-FUTP puede incorporarse al ARNp espliceosómico U2 en sitios pseudouridilados para evitar una mayor pseudouridilación y, por lo tanto, el empalme del pre-ARNm. El 5-FUTP también

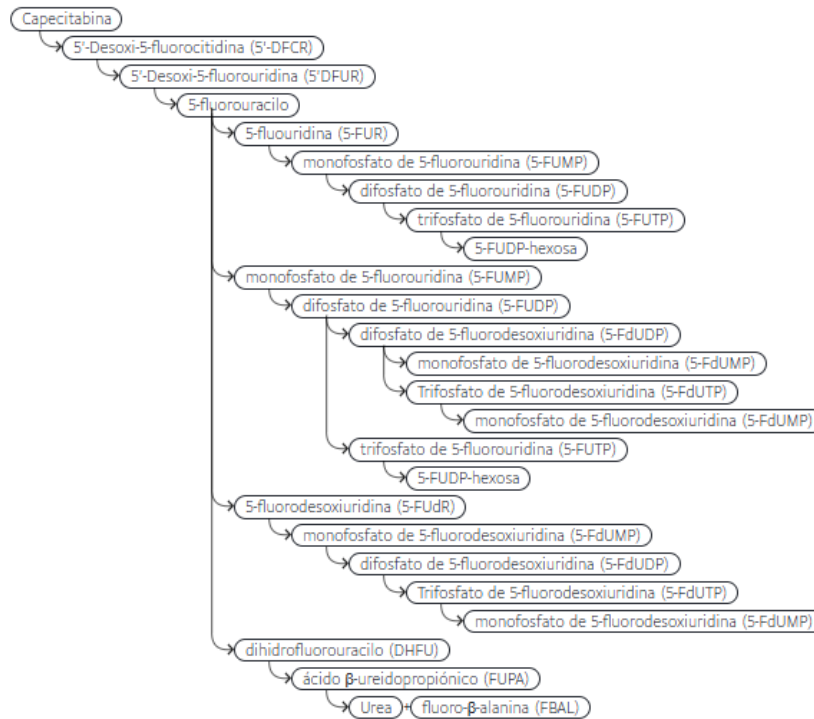
puede cambiar la estructura del ARNp U4 y U6 y reducir la tasa de recambio del ARNp U1 una vez incorporado. En el caso del ARNt, el 5-FUTP puede afectar la actividad de modificación del ARN postranscripcional del ARNt, en particular inhibiendo la pseudouridina sintasa mediante la formación de un complejo covalente⁵².

Recientemente, también se observó el efecto del 5-FUTP sobre los miRNA y lncRNA a través de cambios profundos en la expresión, aunque aún se desconoce el mecanismo preciso. Aunque se pensaba que el principal mecanismo de citotoxicidad del 5-FU se atribuía a daños en el ADN, informes recientes han demostrado que la mayor parte de la acción farmacológica del 5-FU está mediada por el ARN, ya que el 5-FU se acumula entre 3000 y 15 000 veces más en el ARN que en el ADN⁵².

La capecitabina se metaboliza por la carboxilesterasa y se hidroliza a 5'-DFCR. Posteriormente, la citidina desaminasa convierte el 5'-DFCR en 5'-DFUR. Luego, la timidina fosforilasa (dThdPasa) hidroliza el 5'-DFUR al metabolito activo fluorouracilo. El fluorouracilo es posteriormente metabolizado por la dihidropirimidina deshidrogenasa a 5-fluoro-5, 6-dihidro-fluorouracilo (FUH2). El anillo de pirimidina del FUH2 es escindido por la dihidropirimidinasa para producir ácido 5-fluoro-ureido-propiónico (FUPA). Finalmente, el FUPA es escindido por la β -ureido-propionasa a α -fluoro- β -alanina (FBAL)⁵².

En cuanto a la vía de eliminación, tras la administración de capecitabina radiomarcada, el 96% de la dosis administrada de capecitabina se recuperó en la orina (3% sin cambios y 57% como metabolito FBAL) y el 2,6% en las heces. Además, las vidas medias de eliminación de capecitabina y fluorouracilo fueron de aproximadamente 0,75 horas⁵².

Figura 2. Esquema representativo del metabolismo de la capecitabina.



Fuente: Imagen tomada de referencia⁵².

La capecitabina se administra de la siguiente manera:

- 625 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1 a 21 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 8 ciclos, junto con quimioterapia que contenga platino
- 850 mg/m² o 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día durante los primeros 14 días de cada ciclo de 21 días en combinación con oxaliplatino 130 mg/m² administrado por vía intravenosa (IV) el día 1 de cada ciclo.
- Para el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroduodenal metastásico con sobreexpresión de ERBB2, 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día durante los primeros 14 días de cada ciclo de 21 días en combinación con cisplatino y trastuzumab⁵¹.

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa con el uso de capecitabina. Debido al mayor riesgo de resultados

adversos agudos, no se recomienda el uso de capecitabina en pacientes con variantes homocigotas o heterocigotas compuestas de DPYD. Otras reacciones adversas a la capecitabina incluyen las siguientes: Efectos cardiotoxicos, diarrea, deshidratación, efectos tóxicos en los riñones, efectos tóxicos graves en la piel, mielosupresión, hiperbilirrubinemia y efectos tóxicos embrio-fetales. Los efectos adversos más comunes asociados con la capecitabina son el síndrome mano-pie, diarrea y náuseas⁵¹.

La capecitabina puede interactuar con los siguientes medicamentos y no deben tomarse junto con los siguientes medicamentos: Alopurinol, Leucovorina, Sustratos del CYP2C9, Antagonistas de la vitamina K, como la Warfarina, Fenitoína y medicamentos nefrotóxicos⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes mujeres antes del tratamiento, y se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Las pacientes mujeres con potencial reproductivo y los pacientes hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo deben utilizar anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 6 y 3 meses posteriores, respectivamente⁵¹.

La capecitabina puede afectar la fertilidad tanto en mujeres como en hombres. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con capecitabina. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de capecitabina en pacientes pediátricos. El tratamiento con capecitabina ha causado un aumento de los efectos adversos gastrointestinales en pacientes mayores en comparación con los pacientes más jóvenes⁵¹.

2.14.4. Docetaxel.

El docetaxel es un agente citotóxico que interrumpe la división celular en las células cancerosas al inhibir la formación de microtúbulos. Está indicado para pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado no tratado en combinación con cisplatino y 5-FU. El docetaxel es una molécula diterpenoide compleja y un análogo semisintético del paclitaxel⁵¹.

El docetaxel se une reversiblemente a la microtubulina con alta afinidad en una proporción estequiométrica de 1:1, lo que le permite prevenir la división celular y promover la muerte celular. En comparación con el paclitaxel, el docetaxel es dos veces más potente como inhibidor de la despolimerización de los microtúbulos. El docetaxel se une a los microtúbulos, pero no interactúa con la tubulina dimérica⁵³.

El uso de docetaxel puede provocar resultados no deseados, como insuficiencia hepática, efectos hematológicos, enterocolitis y colitis neutropénica, reacciones de hipersensibilidad, retención de líquidos, segundas neoplasias malignas primarias, toxicidad embriofetal y síndrome de lisis tumoral⁵³.

El docetaxel interfiere con la función normal del crecimiento de los microtúbulos. Mientras que fármacos como la colchicina provocan la despolimerización de los microtúbulos in vivo, el docetaxel detiene su función al ejercer el efecto contrario: hiperestabiliza su estructura. Esto destruye la capacidad de la célula para utilizar su citoesqueleto de forma flexible. Específicamente, el docetaxel se une a la subunidad β de la tubulina. La tubulina es el componente elemental de los microtúbulos, y la unión del docetaxel fija estos componentes en su lugar⁵³.

El complejo microtúbulo y docetaxel resultante no tiene la capacidad de desensamblarse. Esto afecta de forma negativa la función celular, ya que el acortamiento y el alargamiento de los microtúbulos, denominado inestabilidad dinámica es necesario para su función como vía de transporte celular⁵³.

Los cromosomas, por ejemplo, dependen de esta propiedad de los microtúbulos durante la mitosis. Ciertas investigaciones han dicho que el docetaxel induce la muerte celular programada, es decir, apoptosis en células cancerosas al unirse a una proteína que detiene la apoptosis llamada Bcl-2 es decir, leucemia de células B 2, deteniendo así su función⁵³.

El docetaxel se administra de la siguiente manera:

- 75 mg/m² IV durante 1 hora, seguido de infusión IV de cisplatino a 75 mg/m² durante 1 a 3 horas (ambos solo el día 1), seguido de fluorouracilo 750 mg/m²/d IV durante 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la administración de cisplatino, y repitiendo el tratamiento cada 3 semanas⁵¹.
- Premedicar con antieméticos para la administración de cisplatino⁵¹.
- Premedicar con corticosteroides orales antes de la administración de docetaxel⁵¹.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de docetaxel incluyen las siguientes: Muertes tóxicas, insuficiencia hepática, efectos hematológicos, enterocolitis y colitis neutropénica, reacciones de hipersensibilidad, retención severa de líquidos, segundas neoplasias malignas

primarias, reacciones cutáneas, reacciones neurológicas, trastornos oculares, astenia y efectos tóxicos embrio-fetales⁵¹.

Los efectos adversos más comunes notificados con docetaxel incluyen los siguientes: Infecciones, recuento bajo de neutrófilos, anemia, niveles bajos de plaquetas, neuropatía, dificultad para respirar, constipación, retención de líquidos, náuseas, diarrea, vómitos, mucositis, alopecia, reacciones cutáneas y mialgia⁵¹.

No se recomienda el uso de docetaxel en pacientes con hipersensibilidad al docetaxel o al polisorbato 80, ni en pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³. Los inductores, inhibidores o sustratos del citocromo P450 3A4 pueden afectar el metabolismo del docetaxel y no deben administrarse junto con él⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes mujeres antes de iniciar el tratamiento. Además de advertir a las pacientes embarazadas sobre el riesgo de daño fetal, y se debe usar anticonceptivos durante el tratamiento, y durante los 6 meses posteriores al mismo en pacientes mujeres con capacidad reproductiva. Los pacientes varones y sus parejas con capacidad reproductiva deben usar anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores al mismo⁵¹.

El docetaxel puede llegar a afectar la fertilidad en pacientes varones con capacidad reproductiva. Se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento y durante una semana después de finalizarlo. No se ha establecido la eficacia del docetaxel en pacientes pediátricos. Es posible que sea necesario reducir la dosis en pacientes mayores debido a la mayor frecuencia de disminución de la función pulmonar, renal o cardíaca, comorbilidades, y el uso de otros medicamentos⁵¹.

2.14.5 Doxorrubicina.

La doxorrubicina es un inhibidor de la topoisomerasa II de antraciclina que se utiliza en el tratamiento de pacientes con carcinoma gástrico metastásico. Se suele administrar en dosis de 60 a 75 mg/m² IV cada 21 días como monoterapia. En terapias combinadas, se administra en dosis de 40 a 75 mg/m² IV cada 21 a 28 días⁵¹.

La doxorrubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* var *caesius* junto con daunorrubicina, otro agente citotóxico descubierto

en 1970. Aunque ambos tienen fracciones aglicónicas y de azúcar, la cadena lateral de la doxorubicina termina con un grupo alcohol primario en comparación con el grupo metilo de la daunorubicina⁵⁴.

Aunque aún no se han comprendido sus mecanismos moleculares detallados, generalmente se cree que la doxorubicina ejerce su efecto a través de la intercalación del ADN, lo que eventualmente conduce al daño del ADN y a la generación de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, uno de los principales efectos secundarios de la doxorubicina es la cardiotoxicidad, que excluye a los pacientes con función cardíaca deficiente y requiere la interrupción del tratamiento una vez que se alcanza la dosis acumulada máxima tolerada⁵⁴.

La doxorubicina está indicada para el tratamiento de enfermedades neoplásicas como la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mieloblástica aguda, el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, el cáncer de mama metastásico, el tumor de Wilms metastásico, el neuroblastoma metastásico, los sarcomas metastásicos de tejidos blandos y huesos, el carcinoma de ovario metastásico, el carcinoma de vejiga de células transicionales metastásico, el carcinoma de tiroides metastásico, el carcinoma gástrico metastásico y el carcinoma broncogénico metastásico⁵⁴.

La doxorubicina también tiene como indicación para su uso componentes de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de afectación de los ganglios linfáticos axilares tras la resección de un cáncer de mama primario. Para la formulación liposomal, la doxorubicina está indicada para el tratamiento del cáncer de ovario que ha progresado o ha reaparecido después de una quimioterapia basada en platino, el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA después del fracaso de una quimioterapia sistémica previa o intolerancia a dicha terapia, y el mieloma múltiple en combinación con bortezomib en pacientes que no han recibido bortezomib previamente y han recibido al menos una terapia previa⁵⁴.

La doxorubicina, su mecanismo de acción se ejerce su actividad antineoplásica a través de dos mecanismos principales: intercalación en el ADN e interrupción de las reparaciones mediadas por la topoisomerasa y daños celulares mediados por radicales libres. La doxorubicina puede intercalarse en el ADN a través del anillo de antraquinona, que estabiliza el complejo mediante la formación de enlaces de hidrógeno con las bases del ADN⁵⁴.

La intercalación de doxorubicina puede introducir tensión torsional en la estructura del polinucleótido, desestabilizando así las estructuras de los nucleosomas y provocando el desalojo y reemplazo de los nucleosomas. Además, el complejo doxorubicina en combinación con ADN puede interferir con la actividad de la enzima topoisomerasa II al impedir la relegación de las roturas del ADN mediadas por la topoisomerasa, inhibiendo así la replicación y la transcripción e induciendo la apoptosis⁵⁴.

Además, la doxorubicina puede ser metabolizada por la NADPH-citocromo P-450 reductasa microsomal en un radical semiquinona, que puede reoxidarse en presencia de oxígeno para formar radicales de oxígeno. Se sabe que las especies reactivas de oxígeno causan daño celular a través de varios mecanismos, incluyendo la peroxidación lipídica y el daño de la membrana, el daño del ADN, el estrés oxidativo y la apoptosis⁵⁴.

Aunque los radicales libres generados a partir de esta vía pueden ser desactivados por la catalasa y la superóxido dismutasa, las células tumorales y miocárdicas tienden a carecer de estas enzimas, lo que explica la eficacia de la doxorubicina contra las células cancerosas y su tendencia a causar cardiotoxicidad⁵⁴.

En cuanto a su metabolismo, eliminación y vida media en general, se cree que la doxorubicina ejerce su actividad antineoplásica a través de dos mecanismos principales: intercalación en el ADN e interrupción de las reparaciones mediadas por la topoisomerasa y daños celulares mediados por radicales libres⁵⁴.

La doxorubicina se puede llegar a intercalar en el ADN a través del anillo de antraquinona, que estabiliza el complejo mediante la formación de enlaces de hidrógeno con las bases del ADN. La intercalación de doxorubicina puede introducir tensión torsional en la estructura del polinucleótido, desestabilizando así las estructuras de los nucleosomas y provocando el desalojo y reemplazo de los nucleosomas⁵⁴.

Además, el complejo doxorubicina-ADN puede interferir con la actividad de la enzima topoisomerasa II al impedir la relegación de las roturas del ADN mediadas por la topoisomerasa, inhibiendo así la replicación y la transcripción e induciendo la apoptosis⁵⁴.

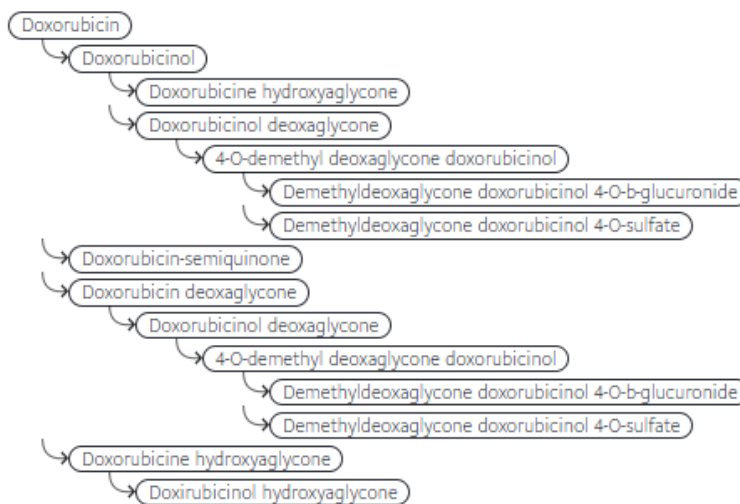
Además, la doxorubicina puede ser metabolizada por la NADPH-citocromo P-450 reductasa microsomal en un radical semiquinona, que puede reoxidarse en presencia de oxígeno para formar radicales de oxígeno. Se debe tomar en cuenta para comprender el mecanismo, que las especies reactivas de oxígeno causan daño celular a través de varios mecanismos, incluyendo la peroxidación lipídica y el daño de la membrana, el daño del ADN, el estrés oxidativo y la apoptosis⁵⁴.

Aunque los radicales libres generados a partir de esta vía pueden ser desactivados por la catalasa y el superóxido dismutasa, las células tumorales y miocárdicas tienden a carecer de estas enzimas, lo que explica la eficacia de la doxorubicina contra las células cancerosas y su tendencia a causar cardiotoxicidad⁵⁴.

En cuanto a su vía de eliminación proximadamente el 40 % de la dosis se excreta en la bilis en 5 días, mientras que solo entre el 5 % y el 12 % del fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina durante el mismo período. En la orina, menos del 3 % de la dosis se recuperó como doxorubicinol en 7 días⁵⁴.

Y en cuanto a su vida media terminal de la doxorubicina varía de 20 a 48 horas. La vida media de distribución de la doxorubicina es de aproximadamente 5 minutos. Para la formulación liposomal, se calcularon las vidas medias de primera y segunda fase en $4,7 \pm 1,1$ y $52,3 \pm 5,6$ horas respectivamente para 10 mg/m^2 de doxorubicina en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA⁵⁴.

Figura 3. Imagen representativa del metabolismo de Doxorubicina.



Fuente: Imagen tomada de referencia⁵⁴.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de doxorubicina incluyen las siguientes: miocardiopatía y arritmias, cánceres secundarios, extravasación y necrosis tisular, supresión grave de la médula ósea, insuficiencia pulmonar grave, síndrome de lisis tumoral, hipersensibilidad; Aumento de los efectos tóxicos inducidos por la radiación y efectos tóxicos embrio-fetales. Los efectos adversos más comunes asociados con la doxorubicina incluyen alopecia, náuseas y vómitos⁵¹.

Se debe evitar el uso de doxorubicina con inhibidores e inductores del CYP3A4, CYP2D6 o la glicoproteína P, como verapamilo, fenobarbital, fenitoína y la hierba de San Juan. Se debe evitar el uso concomitante de doxorubicina y trastuzumab debido al mayor riesgo de disfunción cardíaca. No se debe usar paclitaxel, dexrazoxano ni 6- mercaptopurina junto con doxorubicina⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento, y se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Las pacientes con potencial reproductivo y los pacientes con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después⁵¹.

La doxorubicina puede afectar la fertilidad tanto en mujeres como en hombres. Se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento. Los pacientes pediátricos que usan

doxorubicina corren el riesgo de desarrollar disfunción cardiovascular tardía, retraso del crecimiento prepuberal y deterioro gonadal temporal⁵¹.

2.14.6 Fluorouracilo.

El fluorouracilo (5-FU) es un inhibidor metabólico de nucleósidos indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico. Se administra en infusión intravenosa de 200 mg/m² a 1000 mg/m² durante 24 horas como parte de un régimen de quimioterapia combinada con platino. La frecuencia de administración y la duración del ciclo dependen de la dosis de fluorouracilo y del régimen administrado⁵¹. A parte, el fluorouracilo es un análogo de pirimidina que se utiliza para tratar carcinomas de células basales y como inyección en el tratamiento paliativo del cáncer⁵⁵.

Para el tratamiento tópico de queratosis actínicas o solares múltiples. En una concentración del 5%, también es útil en el tratamiento de carcinomas basocelulares superficiales cuando los métodos convencionales resultan imprácticos, como en casos de lesiones múltiples o zonas de tratamiento difíciles. La inyección de fluorouracilo está indicada en el tratamiento paliativo de algunos tipos de cáncer, como el de colon, esófago, gástrico, recto, mama, vías biliares, estómago, cabeza y cuello, cervical, páncreas, carcinoma renal y carcinoide⁵⁵.

El mecanismo de acción preciso no se ha determinado por completo, pero se cree que el principal mecanismo del fluorouracilo es la unión del desoxirribonucleótido del fármaco (FdUMP) y el cofactor folato, N5-10-metilentetrahidrofolato, a la timidilato sintasa (TS) para formar un complejo ternario unido covalentemente. Esto inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de ADN y ARN y a la muerte celular. El fluorouracilo también puede incorporarse al ARN en lugar del trifosfato de uridina (UTP), lo que produce un ARN fraudulento e interfiere con el procesamiento del ARN y la síntesis de proteínas⁵⁵.

Su metabolismo es hepático, su eliminación es entre el 7 % y el 20 % del fármaco original se excreta inalterado en la orina en 6 horas, de este porcentaje, más del 90 % se excreta en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada se metaboliza principalmente en el hígado y su vida media es de 10-20 minutos⁵⁵.

La doxorubicina puede experimentar tres vías metabólicas: reducción de un electrón, reducción de dos electrones y desglicosidación. Sin embargo, aproximadamente la mitad de la dosis se elimina del organismo sin cambios⁵⁵.

La reducción de dos electrones es la principal vía metabólica de la doxorubicina. En esta vía, la doxorubicina se reduce a doxorubicinol, un alcohol secundario, por diversas enzimas, entre ellas la del alcohol deshidrogenasa NADP (+), la carbonil reductasa NADPH 1, la carbonil reductasa NADPH 3 y el miembro C3 de la familia 1 de la aldoceto reductasa⁵⁵.

La reducción de un electrón es facilitada por varias oxidorreductasas, tanto citosólicas como mitocondriales, para formar un radical doxorubicina-semiquinona. Estas enzimas incluyen deshidrogenados de NADPH mitocondriales y citosólicos, xantina oxidasa y óxido nítrico sintasas. Este metabolito semiquinona puede reoxidarse a doxorubicina, aunque con la formación concurrente de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peróxido de hidrógeno. Es las especies reactivas de oxígeno generada a través de esta vía la que más contribuye a los efectos adversos relacionados con la doxorubicina, particularmente cardiotoxicidad, en lugar de a través de la formación de semiquinona de doxorubicina⁵⁵.

La desglicosidación es una vía metabólica menor, ya que solo representa entre el 1 y el 2 % del metabolismo de la doxorubicina. Bajo la catálisis de la NADPH quinona deshidrogenasa citoplasmática, la xantina oxidasa y la NADPH-citocromo P450 reductasa, la doxorubicina puede reducirse a doxorubicina desoxiaglicona o hidrolizarse a doxorubicina hidroxiglicona⁵⁵.

En cuanto a su eliminación aproximadamente el 40 % de la dosis se excreta en la bilis en 5 días, mientras que solo entre el 5 % y el 12 % del fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina durante el mismo período. En la orina, menos del 3 % de la dosis se recuperó como doxorubicinol en 7 días. Y su vida media terminal de la doxorubicina varía de 20 a 48 horas. La vida media de distribución de la doxorubicina es de aproximadamente 5 minutos. Para la formulación liposomal, se calcularon las vidas medias de primera y segunda fase en $4,7 \pm 1,1$ y $52,3 \pm 5,6$ horas respectivamente para 10 mg/m^2 de doxorubicina en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA⁵⁵.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de 5-FU incluyen las siguientes: efectos cardiotóxicos, encefalopatía hiperamonémica, resultados adversos neurológicos, diarrea,

síndrome mano-pie, supresión de la médula ósea, mucositis, y efectos tóxicos embrio-fetales. El fluorouracilo no debe utilizarse en pacientes con ausencia casi total o completa de actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa. Se debe evitar el uso concomitante de 5-FU con warfarina debido al riesgo de tiempos de coagulación elevados⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento con 5-FU. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto y las pacientes con potencial reproductivo y los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo deben utilizar anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores. El fluorouracilo puede causar problemas de fertilidad en pacientes, tanto hombres como mujeres, durante el tratamiento. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de 5-FU en pacientes pediátricos⁵¹.

2.14.7 Mitomicina.

La mitomicina es un antibiótico con actividad antitumoral demostrada. Está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico en combinación con otros agentes quimioterapéuticos⁵¹.

A su vez se puede decir que es un antimetabolito que se utiliza como complemento a las cirugías oculares ab externo (por vía externa) para el tratamiento del glaucoma y como agente quimioterapéutico para diversas neoplasias malignas⁵⁶.

La mitomicina es un antibiótico antineoplásico aislado por primera vez por microbiólogos japoneses en la década de 1950 a partir de cultivos de *Streptomyces caespitosus*. Es un agente alquilante que inhibe la síntesis de ADN (y, en concentraciones más altas, la síntesis de ARN y proteínas) mediante la reticulación de las cadenas complementarias de la doble hélice del ADN. Se han descubierto pocos antibióticos que funcionen mediante este mecanismo alquilante, lo que hace que la mitomicina sea relativamente única en el espacio de las terapias derivadas del microbiota⁵⁶.

La actividad de reticulación de la mitomicina ha dado como resultado su aprobación para el tratamiento de una variedad de cánceres, el más reciente de los cuales es una aprobación en abril de 2020 para su uso en cáncer urotelial del tracto superior de bajo grado, así como de forma complementaria a las cirugías de glaucoma ab externo⁵⁶.

Además, también puede utilizarse como tratamiento paliativo si el tumor no responde a otras terapias. La mitomicina se administra a 20 mg/m² por vía intravenosa cada 6 a 8 semanas. Las

reacciones adversas graves notificadas con el uso de mitomicina incluyen las siguientes: Supresión de la médula ósea y síndrome urémico hemolítico⁵¹.

La mitomicina, su mecanismo de acción se activa in vivo como agente alquilante bifuncional y trifuncional. Su unión al ADN produce entrecruzamiento e inhibición de la síntesis y la función del ADN. La mitomicina no es específica de la fase del ciclo celular⁵⁶.

Metabolismo principalmente hepático, aunque puede irse por otros tejidos. Su vida media es de aproximadamente el 10% de una dosis de mitomicina se excreta sin cambios en la orina. Vida media de 8-48 minutos⁵⁶.

Los efectos adversos más comunes asociados con la mitomicina son los siguientes: Dolor de cabeza, visión borrosa, confusión, fatiga, somnolencia e inflamación de las venas. No se ha establecido la seguridad del uso de mitomicina durante el embarazo ni la seguridad y eficacia de la mitomicina en pacientes pediátricos⁵¹.

2.14.8 Trifluridina y tipiracilo (Lonsurf)

Trifluridina y tipiracilo es un agente citotóxico oral que inhibe la proliferación de células cancerosas. Se utiliza en el tratamiento del cáncer gástrico metastásico o de la unión gastroesofágica (UEG) tratado previamente con dos líneas de quimioterapia que incluyeron una fluoropirimidina, un agente de platino, un taxano o irinotecán, y terapia dirigida a ERBB2/neu. La dosis recomendada de trifluridina y tipiracilo es de 35 mg/m² por vía oral dos veces al día con alimentos del día 1 al día 5 y del día 8 al día 12 de cada ciclo de 28 días⁵¹.

Tabla 2. Cuadro comparativo entre la Triduridina y Tipiracilo.

Cuadro comparativo entre Trifluridina y Tipiracilo		
	Trifluridina	Tipiracilo
Definición	Se define como un inhibidor metabólico de nucleósidos que se utiliza para tratar la queratoconjuntivitis y la queratitis epitelial causadas por el virus simple y como	Es un inhibidor de la timidina fosforilasa que se utiliza como tratamiento complementario de pacientes adultos con ciertos

	parte de la quimioterapia para ciertos tipos de cánceres gastrointestinales metastásicos.	tipos de neoplasias malignas gástricas o colorrectales.
Indicación	<p>Como producto independiente, la trifluridina se utiliza para el tratamiento oftálmico de la queratoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente debidas al virus del herpes simple.</p> <p>La trifluridina también está disponible como un producto combinado con tipiracilo, que está indicado solo o en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia biológica anti-VEGF y, si RAS de tipo salvaje, una terapia anti-EGFR. Este producto combinado también se utiliza para pacientes</p>	<p>Tipiracil también está disponible como un producto combinado con Trifluridina, que está indicado solo o en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia biológica anti-VEGF y, si RAS de tipo salvaje, una terapia anti-EGFR. Este producto combinado también se utiliza para pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico gástrico o de la unión gastroesofágica y que fueron tratados previamente con al menos dos líneas previas de quimioterapia que</p>

	<p>adultos con adenocarcinoma metastásico gástrico o de la unión gastroesofágica que fueron tratados previamente con al menos dos líneas previas de quimioterapia que incluyeron una fluoropirimidina, un platino, un taxano o irinotecán y, si corresponde, terapia dirigida a HER2/neu.</p>	<p>incluyeron una fluoropirimidina, un platino, un taxano o irinotecán y, si corresponde, terapia dirigida a HER2/neu.</p>
Mecanismo de acción	<p>El mecanismo de acción de la trifluridina como agente antiviral no se ha dilucidado por completo, pero parece implicar la inhibición de la replicación viral. La trifluridina se incorpora al ADN viral durante la replicación, lo que conduce a la formación de proteínas defectuosas y a un aumento en la tasa de mutación. La trifluridina también media actividades antineoplásicas a través de este mecanismo; después de la captación en las células cancerosas, la trifluridina es fosforilada rápidamente por la timidina quinasa a su forma activa de</p>	<p>El tipiracilo es un inhibidor de la timidina fosforilasa. Su función previene la degradación del componente activo de la trifluridina, aumentando así su biodisponibilidad y potenciando su presencia sistémica. Además, se ha reportado que la timidina fosforilasa es un factor angiogénico que suele sobreexpresarse en tumores sólidos. Existe una asociación directa entre la timidina fosforilasa y un pronóstico desfavorable, los tumores con una expresión elevada de esta enzima tienden a presentar un</p>

	<p>monofosfato. La fosforilación posterior produce trifluridina trifosfato, que se incorpora fácilmente al ADN de las células tumorales en lugar de las bases de timidina para perturbar la función del ADN, la síntesis de ADN y la proliferación de células tumorales Label . Como la trifluridina está sujeta a una rápida degradación por la TPasa y se metaboliza fácilmente por un efecto de primer paso después de la administración oral, se añade tipiracilo en el producto de combinación antineoplásica como inhibidor de la TPasa para aumentar la biodisponibilidad de la trifluridina. El monofosfato de trifluridina también inhibe reversiblemente la timidilato sintetasa (TS), una enzima necesaria para la síntesis de ADN, cuyos niveles se han demostrado elevados en diferentes líneas celulares cancerosas. La</p>	<p>aumento de la angiogénesis y, por lo tanto, a ser más malignos. Por lo tanto, se ha sugerido que el tipiracilo presenta una función adicional al inhibir la angiogénesis tumoral.</p>
--	---	--

	<p>sobreexpresión de la enzima TS también puede provocar resistencia a terapias antineoplásicas, como el 5-fluorouracilo (5-FU). [A35289] Sin embargo, se considera que este efecto inhibitor no es suficiente para contribuir plenamente a la citotoxicidad en las células cancerosas.</p>	
Metabolismo	<p>La trifluridina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450 (CYP). Se elimina principalmente por metabolismo a través de la timidina fosforilasa para formar un metabolito inactivo, el 5-(trifluorometil)uracilo (FTY). No se detectaron otros metabolitos principales en plasma ni en orina.⁸ También se detectaron otros metabolitos menores, como la 5-carboxi-2'-desoxiuridina, presente en el endotelio corneal, o el 5-carboxiuraci, pero solo en concentraciones bajas o trazas en plasma y orina.</p>	<p>El tipiracilo no sufre un metabolismo de primer paso significativo. No es metabolizado por el hígado ni por los hepatocitos, ni por las enzimas del citocromo P450. El único metabolito derivado del tipiracilo que se encuentra en cantidades muy pequeñas en el plasma, la orina o las heces humanas es el 6-hidroximetiluracilo (6-HMU), que no es exclusivo del tipiracilo. Se cree que este metabolito se forma mediante metabolismo enterobacteriano. En el plasma, estos dos metabolitos se encuentran en una proporción de tipiracilo</p>

		del 53,1 % y 6-HMU del 30,9 % -
Vida de eliminación	Tras la administración oral única de LONSURF (60 mg) con [14C]-trifluridina, la excreción total acumulada de radiactividad fue del 60 % de la dosis administrada. La mayor parte de la radiactividad recuperada se eliminó en la orina (55 % de la dosis) como isómeros de FTY y glucurónido de trifluridina en 24 horas, y la excreción en heces y aire espirado fue <3 % para ambos. La trifluridina inalterada fue <3 % de la dosis administrada recuperada en orina y heces	Tras la administración oral única de LONSURF (60 mg) con clorhidrato de [14C]-tipiracilo, la radiactividad recuperada fue del 77 % de la dosis, con un 27 % de excreción urinaria y un 50 % de excreción fecal. El tipiracilo fue el componente principal y el 6-HMU el principal metabolito en orina y heces.
Vida media	Tras la administración de LONSURF 35 mg/m ² · la eliminación media y la vida media en estado estacionario (t _{1/2}) de la trifluridina fueron de 1,4 horas y 2,1 horas respectivamente. En el caso de la formulación oftálmica, la vida media es significativamente más corta,	Después de la administración de LONSURF 35 mg/m ² , la eliminación media y la vida media en estado estacionario (t _{1/2}) del tipiracilo fueron de 2,1 horas y 2,4 horas respectivamente.

	de aproximadamente solo 12 minutos.	
--	-------------------------------------	--

Fuente: Elaboración propia con base a referencia^{57,58}.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de trifluridina y tipiracilo incluyen supresión grave de la médula ósea y efectos tóxicos embriofetales. Los efectos adversos más comunes asociados con trifluridina y tipiracilo son los siguientes: Anemia, recuento bajo de neutrófilos, fatiga, náuseas, niveles bajos de plaquetas, disminución del apetito, diarrea y vómitos⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes mujeres antes de iniciar el tratamiento y se debe advertir a las embarazadas sobre el riesgo de daño fetal. Las pacientes mujeres con potencial reproductivo y los pacientes hombres con parejas mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 y 3 meses, respectivamente, después del mismo⁵¹.

Se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento y durante 1 día después de la última dosis. No se ha evaluado el uso de trifluridina y tipiracilo en pacientes pediátricos. Es importante recalcar que la trifluridina y el tipiracilo se asociaron con una mayor incidencia de recuentos bajos de neutrófilos y plaquetas, y anemia en pacientes de 65 años o más⁵¹.

Los agentes de terapia dirigida dirigidos contra biomarcadores presentes en células tumorales o implicados en la tumorigénesis han ampliado las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer gástrico. Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra ERBB2 y VEGFR-2 mejoran la supervivencia y se utilizan para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado⁵¹.

2.14.8 Trastuzumab (Herceptin).

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti- ERBB2 que se utiliza en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-FU para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico metastásico ERBB2 -positivo o cáncer de la UGE sin tratamiento previo. Se debe destacar que trastuzumab no puede sustituirse con el uso de ado-trastuzumab emtansina. Se debe evaluar el estado de expresión de ERBB2 del tumor para seleccionar pacientes con probabilidades de obtener un beneficio del tratamiento. Además, se define como Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal

anti-proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano que se utiliza para tratar los cánceres de mama, gastroesofágico y gástrico HER2 positivos⁵¹.

Para el cáncer de mama temprano HER2-positivo, la EMA aprobó trastuzumab como monoterapia tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia, o tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida en combinación con paclitaxel o docetaxel. Además, también puede utilizarse en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino, o con quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con trastuzumab para la enfermedad localmente avanzada (incluida la inflamatoria) o tumores de más de 2 cm de diámetro⁵⁹.

Trastuzumab también está indicado, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico con sobreexpresión de HER2 que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica por parte de la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA)⁵⁹.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor HER-2, un miembro de los receptores del factor de crecimiento epidérmico que es un fotooncogéno. Sobreexpresado en células tumorales mamarias, HER-2 sobreamplifica la señal proporcionada por otros receptores de la familia HER. Por medio de la formación de heterodímeros⁵⁹.

El receptor HER-2 es un receptor transmembrana de tirosina quinasa que consta de un dominio extracelular de unión a ligando, una región transmembrana y un dominio intracelular o citoplasmático de tirosina quinasa. El cual se activa mediante la formación de homodímeros o heterodímeros con otras proteínas EGFR, lo que provoca la dimerización y la autofosforilación o transfosforilación de residuos de tirosina específicos en los dominios intracelulares del EGFR 4⁵⁹.

Se activan otras cascadas de señalización molecular posteriores, como las vías Ras/Raf/proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), la fosfoinosítido 3-quinasa/Akt y la fosfolipasa C γ (PLC γ)/proteína quinasa C (PKC), que promueven el crecimiento y la supervivencia celular y la progresión del ciclo celular 4. Debido a la regulación positiva de HER-2 en células tumorales, se observa la hiperactivación de estas vías de señalización y la proliferación celular

anormal. El trastuzumab se une al dominio de unión al ligando extracelular y bloquea la escisión del dominio extracelular de HER-2 para inducir la modulación negativa del receptor inducida por anticuerpos, y posteriormente inhibe las cascadas de señalización intracelular mediadas por HER-2. La inhibición de las vías MAPK y PI3K/Akt provoca un aumento en la detención del ciclo celular y la supresión del crecimiento y la proliferación celular⁵⁹.

Trastuzumab también media la activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) al atraer células inmunitarias, como las células asesinas naturales (NK), a los sitios tumorales que sobreexpresan HER-2. Si bien el fármaco por sí solo tiene un potencial mínimo para inducir citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), un estudio demostró una mayor eficacia terapéutica y un efecto sinérgico sobre las células del carcinoma seroso uterino *in vitro* cuando se utiliza en combinación con pertuzumab, que también tiene efectos menores sobre la CDC por sí solo⁵⁹.

Este estudio demostró que solo la combinación de ambos anticuerpos unidos a las células sería suficiente para unirse y activar el componente del complemento 1q (C1q), necesario para iniciar la reacción en cascada del complemento. Se ha observado resistencia intrínseca al trastuzumab en algunas pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo. Los mecanismos que influyen en la resistencia al trastuzumab incluyen la deficiencia de la fosfatasa y del homólogo de la tensina, la activación de la fosfoinosítido 3-quinasa y la sobreexpresión de otros receptores de superficie, como el factor de crecimiento insulínico tipo⁵⁹.

Tras el metabolismo, la eliminación compleja de trastuzumab en humanos está mediada por células epiteliales de forma dosis-dependiente (no lineal). La excreción renal de trastuzumab es muy baja. El metabolismo Después de unirse a HER2, el trastuzumab se metaboliza intracelularmente en péptidos y aminoácidos más pequeños. Vida media La vida media terminal es de aproximadamente 28 días, pero puede disminuir con dosis más bajas: en las dosis de 10 mg y 500 mg, las vidas medias promediaron aproximadamente 1,7 y 12 días, respectivamente⁵⁹.

Trastuzumab puede combinarse con pembrolizumab y quimioterapia (5-FU y cisplatino u oxaliplatino con capecitabina) como tratamiento para pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico ERBB2 -positivo. Trastuzumab se administra a una dosis inicial de 8 mg/kg en infusión intravenosa durante 90 minutos, seguida de 6 mg/kg durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas⁵¹.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de trastuzumab incluyen las siguientes: Miocardiopatía, reacciones a la infusión, resultados tóxicos pulmonares, efectos tóxicos embriofetales y exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia⁵¹.

Los efectos adversos más comunes asociados con trastuzumab incluyen los siguientes: Recuento bajo de neutrófilos, diarrea; fatiga, anemia, estomatitis, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, inflamación de las mucosas y nasofaringitis⁵¹.

Debido al largo período de lavado del trastuzumab, las antraciclinas deben evitarse hasta 7 meses después de completar el tratamiento con trastuzumab⁵¹.

El uso de trastuzumab se ha asociado con oligohidramnios, lo que resulta en hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento. Se debe advertir a las embarazadas sobre el riesgo de daño fetal y se debe monitorizar la presencia de oligohidramnios si se utiliza trastuzumab durante el embarazo o en los 7 meses previos a la concepción⁵¹.

Las pacientes con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a su finalización. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de trastuzumab en pacientes pediátricos. El riesgo de disfunción cardíaca aumentó con trastuzumab en pacientes mayores de 65 años⁵¹.

2.14.9 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu).

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo anti- ERBB2 con un inhibidor de la topoisomerasa I, conectado mediante un enlace tetrapeptídico escindible. Se une a ERBB2 en las células tumorales, se internaliza y provoca daño al ADN y muerte celular en las células tumorales⁵¹.

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la unión gástrica (UEG) localmente avanzado o metastásico con ERBB2 positivo que hayan recibido un régimen previo basado en trastuzumab. En un ensayo internacional, abierto, aleatorizado, de fase 2 (DESTINY-Gastric01; [NCT03329690](#)) que incluyó a 187 pacientes de Japón y Corea del Sur con cáncer gástrico avanzado ERBB2 -positivo que había progresado después de al menos 2 terapias previas (incluido trastuzumab), se demostró que fam-trastuzumab deruxtecan-nxki tiene una tasa de respuesta objetiva significativamente más alta y una

mejor supervivencia general en comparación con la quimioterapia. Fam-trastuzumab deruxtecan-xki se administra en infusión intravenosa de 6,4 mg/kg una vez cada 3 semanas ⁵¹.

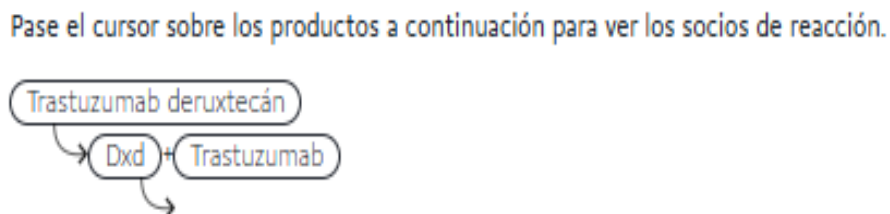
Trastuzumab deruxtecan es un anticuerpo IgG1 anti-HER2 humanizado, dirigido contra el cáncer causado por la mutación del gen HER2. Además, la pequeña molécula de este fármaco, deruxtecan (DXd), es un inhibidor de la topoisomerasa I. Se une al anticuerpo mediante un enlace peptídico. Tras unirse a HER2 presente en las células malignas, el trastuzumab deruxtecan se internaliza y la escisión del enlace se produce mediante la acción de enzimas lisosomales. Tras su liberación, DXd causa daño específico al ADN y apoptosis en las células cancerosas, gracias a su capacidad para atravesar las membranas celulares ⁶⁰.

Normalmente, los fármacos de esta clase (conjugados anticuerpo-fármaco) presentan un desafío. El anticuerpo monoclonal ataca con precisión las células cancerosas, pero su acción mortífera es limitada. La adición de un agente citotóxico (en este caso, un inhibidor de la topoisomerasa I) destruye eficazmente las células cancerosas en división, incluidas las de los tejidos sanos, lo que provoca diversos efectos adversos. El enlace peptídico utilizado para formular este fármaco es escindible, una característica única de otros conjugados anticuerpo-fármaco, lo que permite una mayor eficacia y una menor resistencia a la topoisomerasa ⁶⁰.

Normalmente, lo que debe ocurrir es que el trastuzumab deruxtecan se descomponga en pequeños péptidos y aminoácidos a través del catabolismo, al igual que el metabolismo de la IgG endógena. Se cree que las enzimas catepsina B y L participan en la escisión del enlace peptídico que une el inhibidor de la topoisomerasa I y el anticuerpo. In vitro, se ha descubierto que DXd, la porción inhibidora de la topoisomerasa del fármaco se metaboliza por CYP3A4 ⁶⁰.

En cuanto a su eliminación un estudio farmacocinético reveló que este fármaco se excretaba principalmente en las heces. Otro estudio determinó que el 67 % de la dosis se excretaba en las heces. Se encontró DXd no metabolizado en la orina durante un estudio farmacocinético. Y en cuanto a su vida media en un estudio farmacocinético, la vida media de eliminación media de trastuzumab deruxtecan fue de aproximadamente 5,8 días ⁶⁰.

Figura 4. Imagen representativa del metabolismo de trastuzumab deruxtecan.



Fuente: Imagen tomada de referencia ⁶⁰.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de fam-trastuzumab deruxtecan-nxki incluyen las siguientes: recuento bajo de neutrófilos, enfermedad pulmonar intersticial y disfunción ventricular izquierda⁵¹.

Los efectos adversos más comunes asociados con fam-trastuzumab deruxtecan-nxki son tales como la disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, constipación, fiebre y alopecia ⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento y se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo de daño fetal. Las pacientes con capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la última dosis⁵¹.

Los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores. El fam-trastuzumab deruxtecan-nxki puede afectar la fertilidad en pacientes varones. Se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores. Pero no se ha establecido la seguridad ni la eficacia del fam-trastuzumab deruxtecan-nxki en pacientes pediátricos⁵¹.

2.14.10 Ramucirumab (Cyramza).

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido contra el VEGFR-2. Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gástrica (UEG), como monoterapia o en combinación con paclitaxel, tras quimioterapia previa con fluoropirimidina o un fármaco a base de platino⁵¹.

En un ensayo internacional de fase 3 controlado con placebo se demostró que ramucirumab mejora la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico en estadio IV refractario al cisplatino o al 5-FU, en comparación con quienes recibieron placebo. En el ensayo internacional de fase 3, doble ciego, RAINBOW, se demostró que ramucirumab, administrado en combinación con paclitaxel, mejora la supervivencia global⁵¹.

Ramucirumab y su mecanismo de acción, este es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) contra el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), un receptor de tirosina quinasa transmembrana tipo II expresado en las células endoteliales. Al unirse a factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), ramucirumab previene la unión de sus ligandos (VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D), previniendo así la fosforilación del receptor estimulada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la proliferación, permeabilidad y migración de las células endoteliales humanas inducidas por ligandos⁶¹.

El aclaramiento medio (CV%) de ramucirumab fue 0,015 l/hora (30 %) y el valor medio de vida media fue 14 días (20 %). No se ha estudiado el metabolismo de ramucirumab⁶².

El ramucirumab se administra de la siguiente manera:

- Infusión intravenosa de 8 mg/kg durante 60 minutos cada 2 semanas, como agente único o en combinación con paclitaxel semanal.
- Administrado antes de paclitaxel en terapia combinada.
- Premedicar con antagonista de la histamina H1.
- Premedicar con dexametasona y acetaminofén antes de la infusión de ramucirumab en pacientes con una reacción previa a la infusión⁵¹.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de ramucirumab incluyen las siguientes: Eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, perforación gastrointestinal, deterioro clínico en pacientes con cirrosis, y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible⁵¹.

Los efectos adversos más comunes asociados con ramucirumab incluyen los siguientes: hipertensión, diarrea, fatiga y recuento bajo de neutrófilos. Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento. Se debe informar a las pacientes embarazadas sobre el

posible riesgo de daño fetal y el riesgo asociado con la lactancia materna durante el tratamiento con ramucirumab. Las pacientes con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. El ramucirumab puede afectar la fertilidad en mujeres. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de ramucirumab en pacientes pediátricos⁵¹.

2.14.11 Inmunoterapia

Las opciones actuales de inmunoterapia para el cáncer gástrico consisten en inhibidores de la muerte programada-1 (PD-1), que son inhibidores de puntos de control inmunitarios que se dirigen a las proteínas de los puntos de control para evitar el escape inmunitario de las células cancerosas e iniciar una respuesta inmunitaria contra ellas, lo que lleva a su muerte celular⁵¹.

2.14.12 Nivolumab.

El nivolumab. se define como un anticuerpo monoclonal contra el receptor PD-1 que bloquea la unión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) al receptor PD-1 en la superficie de las células cancerosas. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el nivolumab para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico, cáncer de la unión gastroesofágica (UEG) y adenocarcinoma esofágico en combinación con quimioterapia con fluoropirimidinas y platino, basándose en los resultados del estudio CheckMate-649, que mostró una mejor supervivencia con nivolumab. Según las directrices de la FDA, el nivolumab se administra a una dosis de 3 mg/kg en infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas⁵¹.

Los ligandos PD-L1 y PD-L2 se unen al receptor PD-1 en los linfocitos T, inhibiendo su acción. Las células tumorales expresan PD-L1 y PD-L2. Nivolumab se une a PD-1, impidiendo que PD-L1 y PD-L2 inhiban la acción de los linfocitos T, restaurando así la respuesta de los linfocitos T específica del tumor del paciente⁶³.

No se han realizado estudios formales sobre el metabolismo específico de nivolumab, pero como anticuerpo monoclonal humano, se ha sugerido que se degrada a pequeños péptidos y aminoácidos individuales. Si se habla de su vida de eliminación No se han realizado estudios sobre la vía específica de eliminación de nivolumab. Y en cuanto a su vida media , Su vida media sérica es de aproximadamente 20 días con una vida media de eliminación de 26,7 días⁶³.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de nivolumab incluyen las siguientes: reacciones adversas inmunológicas, reacciones relacionadas con la infusión, complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y efectos tóxicos embrio-fetales⁵¹.

Los efectos adversos más comunes asociados con nivolumab incluyen los siguientes: Fatiga, diarrea, náuseas, constipación, disminución del apetito, erupción y vómitos. Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento. Se debe advertir a las pacientes embarazadas sobre el posible riesgo de daño fetal y se deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con nivolumab y durante los 5 meses posteriores. Se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento y durante los 5 meses posteriores a su finalización. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer gástrico⁵¹.

2.14.12 Pembrolizumab.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor PD-1. Se utiliza para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer gástrico irreseccable, avanzado o metastásico con ERBB2 positivo, en combinación con trastuzumab y regímenes de quimioterapia con fluoropirimidinas o platino. El pembrolizumab se administra en dosis de 200 mg IV cada 3 semanas o 400 mg IV cada 6 semanas⁵¹.

El cuanto a pembrolizumab y su mecanismo de acción, este se une con alta afinidad al receptor de superficie celular PD-1, la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), y antagoniza su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. 8 En circunstancias normales, la unión de los ligandos de PD-1 al receptor inhibe la proliferación de linfocitos T mediada por el TCR y la producción de citocinas. Esta señal inhibidora parece desempeñar un papel en la autotolerancia y la minimización de daños colaterales tras la respuesta inmunitaria contra un patógeno, así como en la tolerancia materna al tejido fetal⁶⁴.

La unión de pembrolizumab a PD-1 previene esta vía inhibitoria, lo que provoca un cambio fisiológico hacia la reactividad inmunitaria y mejora la inmunovigilancia tumoral y la respuesta inmunitaria antitumoral⁶⁴.

El mecanismo de acción de pembrolizumab se cataliza en péptidos y aminoácidos más pequeños a través de la degradación general de proteínas. La vida de eliminación de dicho

medicamento aún no se ha estudiado. Y en cuanto a su vida media terminal del pembrolizumab es de 22 días⁶⁴.

Las reacciones adversas graves notificadas con el uso de pembrolizumab incluyen las siguientes: Reacciones adversas inmunológicas, reacciones relacionadas con la infusión, complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y efectos tóxicos embrio-fetales. Los efectos adversos más comunes asociados con pembrolizumab incluyen los siguientes: Fatiga, diarrea, náuseas, erupción, hipertensión y vómitos⁵¹.

Se debe verificar el estado de embarazo de las pacientes antes del tratamiento. Debido al riesgo de transmisión al feto, se debe advertir a las pacientes embarazadas sobre el riesgo de daño fetal y se debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta 4 meses después. Se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la última dosis. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de pembrolizumab en pacientes pediátricos⁵¹.

2.16 Actualización 2024 sobre el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico

En 2024, la incidencia de cánceres del sistema digestivo, en particular el cáncer gástrico, sigue en aumento. La cirugía sigue siendo el tratamiento principal, pero la inmunoterapia y las terapias dirigidas cobran cada vez mayor importancia. Un enfoque multidisciplinario tras la cirugía, con la participación de nutricionistas y psicólogos, es crucial. Los avances en las técnicas de diagnóstico, incluidos los biomarcadores identificados mediante inteligencia artificial o técnicas clásicas, pueden aliviar la carga psicológica, social y económica de los pacientes con cáncer gástrico. Obtener financiación para la investigación en diagnóstico, pronóstico y dianas terapéuticas es crucial dadas las altas tasas de mortalidad asociadas con el cáncer gástrico⁶⁵.

2.17 Manejo del tratamiento terapéutico según guía de cáncer gástrico utilizada en China

La estrategia que usualmente se sigue para el tratamiento del cáncer gástrico es la terapia integral basada en la cirugía. Esta guía clínica está formulada para estandarizar aún más el tratamiento del cáncer gástrico en China, mejorar el diagnóstico del cáncer gástrico y la capacidad de tratamiento de las instituciones médicas, mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico y garantizar la calidad y la seguridad médicas. El cáncer gástrico en esta guía se refiere al adenocarcinoma gástrico (cáncer gástrico), incluido el cáncer de la unión esofagogástrica (EGJ)⁶⁶.

La guía también dicta que en cuanto al diagnóstico y el diagnóstico diferencial del cáncer gástrico deben realizarse de acuerdo con las manifestaciones clínicas, la endoscopia, la histopatología y el examen de imagen⁶⁶.

En cuanto a las señales de la posible existencia de la aparición del cáncer gástrico la guía indica que los pacientes con cáncer gástrico, especialmente el cáncer en etapa temprana, a menudo no muestran signos obvios. Mientras que el cáncer gástrico avanzado puede aparecer con signos como vienen siendo la sensibilidad profunda en la parte superior del abdomen, a veces acompañada de resistencia muscular leve, que a menudo es el único signo físico disponible, masa abdominal superior, cáncer gástrico avanzado localizado en el antro pilórico o cuerpo gástrico, a veces con masa abdominal superior palpable⁶⁶.

El tumor de Krukenberg debe tomarse en cuenta en pacientes femeninas con una masa palpable en la parte inferior del abdomen, obstrucción gastrointestinal; en cuanto a la obstrucción pilórica puede mostrar el tipo de estómago y salpicaduras de sucusión, la estenosis de la luz causada por el intestino delgado o la metástasis mesentérica pueden provocar una obstrucción intestinal parcial o completa, signo de ascitis y metástasis peritoneal⁶⁶.

Además, puede provocar ascitis hemorrágica, agrandamiento de los ganglios linfáticos supraclaviculares, masa de la fosa rectal anterior, masa umbilical. el agrandamiento de los ganglios linfáticos en la fosa supraclavicular, el signo de ascitis, la masa pélvica en la parte inferior del abdomen, la masa umbilical, el nódulo de plantación en la fosa rectal anterior y la obstrucción intestinal fueron signos importantes que indicaron cáncer gástrico avanzado. Estos signos lo que dan a indicar es que no solo tienen un valor diagnóstico importante, sino que también proporcionan una base clínica suficiente para la formulación de estrategias de diagnóstico y tratamiento⁶⁶.

2.18 Tratamiento según guía terapéutica de China

Los tratamientos deben ser adoptados en un modo de equipo multidisciplinario (MDT) que incluye cirujanos gastrointestinales, gastroenterólogos, oncólogos médicos, endoscopistas, oncólogos radioterápicos, radiólogos, radiólogos intervencionistas, médicos rehabilitadores, nutricionistas, biólogos moleculares, bioinformáticos⁶⁶.

Con dicho enfoque se aplican y realizan tratamientos razonables, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia de manera planificada, de acuerdo con

el tipo patológico y la estadificación clínica de los tumores, el estado funcional de los órganos de los pacientes y el estado general de los pacientes. Los objetivos del tratamiento son conseguir un tratamiento curativo o un control máximo de los tumores, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida⁶⁶.

2.18.1 Cáncer gástrico temprano (EGC) sin metástasis en los ganglios linfáticos.

El Cáncer gástrico temprano sin metástasis ganglionar puede ser candidato según la guía a cirugía o terapia endoscópica basada en la profundidad de la invasión tumoral, que no necesita radioterapia adyuvante o quimioterapia después de la operación⁶⁶.

2.18.2 Cánceres gástricos locales avanzados y Cáncer gástrico temprano (EGC) con metástasis en los ganglios linfáticos.

Para los cánceres gástricos locales avanzados y los Cánceres Gástricos con metástasis ganglionar, se recomiendan tratamientos integrales basados en la cirugía. Se puede considerar la cirugía radical directamente o la cirugía radical seguida de quimioterapia neoadyuvante según la profundidad de la invasión tumoral y la extensión de la metástasis en los ganglios linfáticos ⁶⁶.

Una terapia adyuvante postoperatoria sería el siguiente paso, si se logra una cirugía gástrica curativa para un cáncer gástrico avanzado local. El régimen de terapia adyuvante, es decir quimioterapia y radioterapia adyuvantes cuando sea necesario depende del estadio patológico postoperatorio⁶⁶.

2.18.3 Pacientes con enfermedad metastásica o recidivante.

Para los pacientes con enfermedad metastásica o recidivante, se recomienda un tratamiento integral basado en la terapia farmacológica. Se pueden considerar y proporcionar otras terapias como cirugía paliativa, radioterapia, ablación por radiofrecuencia, perfusión intraperitoneal y embolización arterial si es necesario. Al mismo tiempo, se debe administrar activamente la mejor atención de apoyo, incluido el alivio del dolor, la implantación de stents y el apoyo nutricional⁶⁶.

2.18.4 Tratamiento endoscópico para Cáncer gástrico temprano (EGC)

Los tratamientos para Cáncer gástrico temprano (EGC) incluyen resección endoscópica y cirugía. En comparación con la cirugía tradicional, la resección endoscópica tiene las ventajas de menos trauma, menos complicaciones, recuperación más rápida y menor costo, y porta una tasa de supervivencia a 5 años superior al 90% aproximadamente⁶⁶.

2.18.5 Definiciones y términos de la terapia endoscópica:

2.18.6 Resección en bloque:

Mediante resección endoscópica la lesión se extirpa y se obtiene una sola muestra completa. Los Márgenes horizontales/verticales positivos: materiales fijos deben seccionarse verticalmente en serie a intervalos de 2 mm. Si se encuentra infiltración de células tumorales en el margen de resección lateral de la muestra, se define como compromiso positivo del margen horizontal, y si se encuentra infiltración de células tumorales en el margen de resección basal, se define como compromiso positivo del margen vertical⁶⁶.

Se define como resección completa/resección R0 a la muestra de resección completa es negativa tanto en los márgenes horizontales como verticales. Mientras que resección curativa es definido como la que consiste en lograr una resección completa sin riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos⁶⁶.

La resección no curativa se determina o se cataloga así cuando existe una de las siguientes condiciones: resección incompleta (incluida la resección no en bloque y/o margen positivo), factores de riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos (como la profundidad de la invasión submucosa superior a 500 μm , invasión capilar, diferenciación deficiente)⁶⁶.

Otro concepto importante es la recidiva local la cual se refiere al cáncer que recidivó (volvió) en el sitio de resección original o en el área dentro de 1 cm alrededor del sitio de resección original más de 6 meses después de la resección. Mientras que la residual se define como una lesión tumoral que se encuentra patológicamente en el sitio de resección original o en el área dentro de 1 cm alrededor del sitio de resección original, dentro de los 6 meses posteriores a la resección⁶⁶.

Por otro lado, la recurrencia sincrónica se refiere al descubrimiento de nuevas lesiones dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento endoscópico del cáncer gástrico, es decir, lesiones secundarias que han estado presentes pero que no se detectaron durante el tratamiento del cáncer

gástrico. Tratamiento endoscópico original se encuentran endoscópicamente dentro de los 12 meses posteriores a la cirugía. Mientras que la recidiva metacrónica se refiere a las lesiones nuevas que se encuentran más de 12 meses después de la resección. La mayoría de las lesiones ocurrieron en las proximidades de la lesión primaria en el estómago, de la cual el tipo patológico es el mismo⁶⁶.

2.18.7 Evaluación preoperatoria de la resección endoscópica EMR o ESD se indica en función de los siguientes contenidos.

El tipo histológico, usualmente este se determina mediante el examen histopatológico de la muestra. Aunque se ha informado que los tipos histopatológicos se pueden predecir mediante endoscopia hasta cierto punto, no existe suficiente evidencia. En cuanto al tamaño los datos finales del tamaño deben obtenerse de la medición después de la resección y el examen patológico, en lugar de medirlos mediante un examen endoscópico convencional, debido a que medir el tamaño de las lesiones mediante un examen endoscópico convencional es fácil de cometer errores y difícil de medir con precisión antes de la operación⁶⁶.

Se habla de hallazgos ulcerativos se debe prestar atención a la presencia de úlceras en las lesiones. Si hay úlceras, verifique si se trata de una úlcera activa o una cicatriz de úlcera. La histopatología ulcerosa se define como un defecto de la mucosa de al menos una profundidad de UL-II (más profundo que la mucosa muscular). Las úlceras activas generalmente se muestran con exudado blanco cubierto en la superficie en la gastroscopia preoperatoria, excluyendo la erosión superficial. Además, se pueden observar pliegues o arrugas de la mucosa que convergen hacia un centro durante la fase de cicatrización o cicatrización de la úlcera⁶⁶.

Actualmente, la profundidad de la invasión de Cáncer gástrico temprano (EGC) se evalúa mediante endoscopia convencional, y también se recomienda la endoscopia de aumento para ayudar en la evaluación. La ecografía endoscópica (EUS) se debe usar para evaluar la profundidad de la invasión de los cánceres gástricos debido a la sensibilidad y especificidad relativamente buenas para la estadificación T cuando el método anterior es difícil de evaluar la profundidad de la infiltración⁶⁶.

2.18.8 Métodos de tratamiento endoscópico Resección endoscópica de la mucosa (EMR):

Resección endoscópica de la mucosa (EMR) es un método de resecar la lesión mucosa en bloque o por partes levantando la lesión con inyección submucosa y eliminándola con un asa de

acero de alta frecuencia, que se utiliza para el diagnóstico y tratamiento de lesiones superficiales del tracto gastrointestinal⁶⁶.

Sin embargo, actualmente no hay suficientes estudios prospectivos sobre el tratamiento del cáncer gástrico temprano (EGC) con la Resección endoscópica de la mucosa (EMR). Lo que significa que no se recomienda el uso de Resección endoscópica de la mucosa (EMR) en el tratamiento de cáncer gástrico temprano (EGC)⁶⁶.

La Disección Endoscópica Submucosa (ESD) se recomienda actualmente en el tratamiento endoscópico estándar para cáncer gástrico temprano (EGC), esta como tal, es una nueva tecnología que se desarrolla a partir de la resección endoscópica de la mucosa (EMR) y un método mediante el cual la mucosa y la submucosa de la lesión se resecan en bloque después de diseccionar endoscópicamente la capa entre la mucosa y la muscular propia, después de seleccionar el bisturí eléctrico adecuado, de acuerdo con las diferentes ubicaciones, tamaños y profundidad de infiltración de la lesión⁶⁶.

En cuanto a sus pasos la operación incluye principalmente 5 pasos, los cuales son el marcado alrededor de la lesión, inyectar solución salina en la submucosa para elevar la lesión de la muscularis propia, incidir circunferencialmente la mucosa circundante con un cuchillo eléctrico de alta frecuencia, disección posterior del tejido conectivo de la submucosa debajo de la lesión para separar completamente la mucosa de la muscularis propia, y luego se realiza una resección en bloque de una vez; y manejo de la herida, incluido el manejo vascular de la herida y la inspección de márgenes. Mientras que otros tratamientos endoscópicos incluyen terapia con láser, cuchillo de argón y terapia de microondas⁶⁶.

Sin embargo, estos métodos solo pueden extirpar tumores, pero no obtener muestras patológicas completas ni garantizar que el tumor se reseque de forma curativa. Por lo tanto, a menudo se usan para lesiones precancerosas de cáncer gástrico y requieren un seguimiento estrecho después del tratamiento. Y no se recomiendan estos métodos como el tratamiento preferido para el cáncer gástrico temprano (EGC)⁶⁶.

2.18.9 Indicaciones para el tratamiento endoscópico de la EGC

Actualmente, las indicaciones absolutas de la terapia endoscópica para EGC son las siguientes: Carcinomas diferenciados macroscópicamente intramucosos (cT1a) y no debe haber

hallazgo de ulceración (cicatriz), es decir, UL (-). Cuando una de las profundidades de invasión, diámetro de la lesión, grado de diferenciación o UL (+) con ulceración supera los criterios anteriores, el riesgo de metástasis ganglionar es extremadamente bajo. También se puede considerar el tratamiento endoscópico. Para los pacientes que reciben la DES o EMR inicial, las lesiones intramucosas recurrentes locales posteriores pueden tratarse bajo indicaciones ampliadas⁶⁶.

En cuanto al manejo postoperatorio, la indicación en estos casos es realizar ayuno el primer día después de la operación, con observación cercana de los signos vitales, se pueden tomar líquidos o alimentos blandos si no hay anomalías en el segundo día postoperatorio. Sin embargo, todavía es controvertido si se debe revisar la endoscopia 1 semana después de la operación⁶⁶.

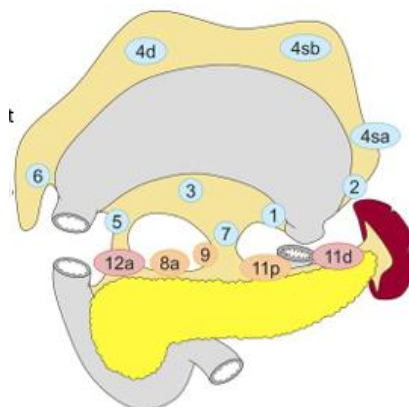
La medicación postoperatoria es específicamente para el tratamiento de úlceras, las úlceras después de la resección endoscópica de EGC se pueden tratar con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o un antagonista del receptor H₂ (H₂RA). Uso de fármacos antibacterianos: se puede considerar el uso profiláctico de antibióticos para pacientes con un rango de resección potencialmente grande, posible tiempo quirúrgico prolongado y alto riesgo de perforación del tracto digestivo en la evaluación preoperatoria⁶⁶.

2.19 Manejo terapéutico de cáncer gástrico según guía de Japón

Gastrectomía estándar y gastrectomía no estándar en cirugía con intención curativa

La gastrectomía estándar es el principal procedimiento quirúrgico realizado con intención curativa. Implica la resección de al menos dos tercios del estómago con una disección de ganglios linfáticos D₂. Mientras que la gastrectomía no estándar, la extensión de la resección gástrica y/o la linfadenectomía se determina según el estadio del tumor. Incluye cirugía modificada y cirugía extendida⁶⁷.

Fig. 5 Disección de ganglios linfáticos en gastrectomía total. Las estaciones de ganglios linfáticos en azul deben diseccionarse en la disección D₁ y las estaciones de ganglios linfáticos en rojo también en la disección D₂⁶⁷.



Fuente: Imagen extraída de referencia⁶⁷.

Cirugía modificada La extensión de la resección gástrica y/o linfadenectomía se reduce (D1, D1+, etc.) en comparación con la cirugía estándar⁶⁷.

Cirugía extendida 1) Gastrectomía con resección combinada de órganos adyacentes comprometidos. 2) Gastrectomía con linfadenectomía extendida superior a D2⁶⁷.

La cirugía no curativa se ofrece a pacientes que se consideran incurables. Se puede semi clasificar en cirugía paliativa o cirugía de reducción según el objetivo de la cirugía. Por otro lado, la cirugía paliativa, en un paciente con cáncer gástrico avanzado/metastásico se pueden presentar síntomas graves, como sangrado u obstrucción. La cirugía para aliviar los síntomas inminentes puede considerarse una opción, y se selecciona la gastrectomía paliativa o la gastroyeyunostomía según la resecabilidad del tumor primario o los riesgos quirúrgicos. Se ha informado que la intervención quirúrgica para casos con obstrucción de la salida gástrica da como resultado el mantenimiento de la calidad de vida (CV), la mejora de la ingesta oral y un buen pronóstico, especialmente en los casos con mantenimiento de una buena calidad de vida⁶⁷.

La cirugía de reducción se define como la gastrectomía realizada a pacientes con factores incurables, como metástasis hepáticas irresecables y metástasis peritoneales, sin síntomas asociados al tumor, como sangrado, obstrucción y dolor. Su objetivo es prolongar la supervivencia o retrasar la aparición de los síntomas mediante la reducción del volumen tumoral. Sin embargo, un ensayo internacional, cooperativo, aleatorizado y controlado, no pudo demostrar un beneficio de supervivencia de la cirugía de reducción. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente a los cirujanos que no realicen este tipo de cirugía para un paciente para el que la quimioterapia sistémica es apropiada. Mientras que la extensión de la resección gástrica, aquí se aplica cirugía para el cáncer

gástrico, la cual se define de la siguiente manera en el orden del volumen del estómago que se va a resear⁶⁷.

En el caso de Gastrectomía total, se realiza una resección total del estómago que incluye los cardias y el píloro. En caso de Gastrectomía distal, es una resección del estómago que incluye el píloro, Los cardias se conserva. En la gastrectomía estándar, se resecan dos tercios del estómago⁶⁶. Existen otras gastrectomías, entre ellas están:

Gastrectomía con preservación del píloro (PPG): Es una resección del estómago que preserva el tercio superior del estómago y el píloro junto con una porción del antro⁶⁷.

Gastrectomía proximal (PG): resección del estómago que incluye el cardias (unión esofagogástrica). El píloro se conserva y Gastrectomía segmentaria que es resección circunferencial del estómago preservando el cardias y el píloro. Por otra parte, la Resección local es una resección no circunferencial del estómago⁶⁷.

Cirugía no reseccional: La cual es una cirugía de bypass, gastrostomía, yeyunostomía. Además, la cirugía para el cáncer del remanente gástrico se define de la siguiente manera⁶⁷.

Gastrectomía final: Se refiere o se aplica cuando se da una resección total del estómago remanente incluyendo el cardias o el píloro según el tipo de gastrectomía previa⁶⁷.

Resección subtotal del estómago remanente: resección distal del estómago remanente que preserva el cardias. Determinación de la extensión de la resección gástrica⁶⁷.

Además, se debe tomar en cuenta el Margen de resección, ya que se debe asegurar un margen de resección suficiente al determinar la línea de resección en la gastrectomía con intención curativa. Se recomienda al mismo tiempo un margen proximal de al menos 3 cm para los tumores T2 o más profundos con un patrón de crecimiento expansivo y 5 cm para aquellos con un patrón de crecimiento infiltrativo⁶⁷.

Cuando no se pueden cumplir estas reglas, es aconsejable examinar todo el espesor del margen de resección proximal por sección congelada. Para los tumores que invaden el esófago, no se requiere necesariamente un margen de resección mayor a 5 cm, pero es preferible el examen de la sección congelada de la línea de resección para garantizar una resección R0⁶⁷.

Para los tumores T1, se debe obtener un margen de resección macroscópico de 2 cm. Cuando el borde del tumor no está claro y se esperan dificultades para decidir sobre la línea de resección, sería útil el marcado endoscópico preoperatorio del borde del tumor mediante clips basados en los resultados de la biopsia⁶⁷.

La selección de la gastrectomía se refiere a el procedimiento quirúrgico estándar para los tumores clínicamente ganglionares positivos (cN +) o T2-T4a es la gastrectomía total o distal. La gastrectomía distal se selecciona cuando se puede obtener un margen de resección proximal satisfactorio. Cuando no es posible obtener un margen de resección proximal limpio, se selecciona la gastrectomía total⁶⁷.

Incluso en el caso de que se pueda obtener un margen de resección proximal satisfactorio, la invasión pancreática por tumor que requiere pancreatocoesplenectomía. La cual requiere gastrectomía total independientemente de la ubicación del tumor. Se debe considerar la gastrectomía total con esplenectomía para los tumores que se localizan a lo largo de la curvatura mayor. Para el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, también se considera la gastrectomía proximal (CQ14)⁶⁷.

2.20 Maneras de confrontar las complicaciones del cáncer gástrico

Es posible que el cáncer de estómago (gástrico) y los tratamientos de este produzcan efectos secundarios físicos y emocionales. Al darle al paciente la noticia es normal que pregunte cómo afrontará o hará frente a los cambios que ocurrirán en su vida⁶⁸.

Una manera de hacerlo es conociendo más sobre estos cambios y los recursos disponibles que le ayudarán durante el proceso. Hablar sobre los problemas le permitirá al paciente tener una sensación de mayor control. El equipo de atención de la salud puede proporcionar información sobre cómo reducir los efectos secundarios para que se sienta mejor⁶⁸.

2.20.1 Cambios en la alimentación y la nutrición

Es posible que debido al cáncer de estómago y el tratamiento no coma lo suficiente o no absorba los nutrientes de los alimentos el paciente. Si se extirpó una parte o todo el estómago, quizás necesite comer pequeñas cantidades con más frecuencia o hacer cambios en su alimentación. El médico o el especialista en nutrición a veces recomendará que se conserve una postura erguida

(recta) después de comer. Estos profesionales también pueden ayudar a hacer cambios en la alimentación para garantizar que se reciba la nutrición que necesita⁶⁸.

2.20.2 Cambios en la imagen corporal

El cáncer de estómago y el tratamiento de este pueden cambiar la apariencia física y afectar la autoestima del paciente. Es posible que afrontar los cambios en la imagen corporal y autoestima sea difícil para el mismo. Pero con el tiempo, muchas personas aprenden a adaptarse a ellos y a seguir adelante⁶⁸.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

A continuación, en el siguiente capítulo, se presenta el marco metodológico de la investigación, el cual, según Azuero, puede entenderse como el conjunto de acciones orientadas a describir y analizar en profundidad el problema planteado, proporcionando las herramientas necesarias para su abordaje riguroso⁶⁹.

Este apartado expone los procedimientos específicos que guiarán el estudio, incluyendo las técnicas de observación y recolección de datos, y define el “cómo” se desarrollará la investigación. Su propósito fundamental es operativizar los conceptos y elementos del problema de estudio, transformándolos en variables medibles y analizables que permitan abordar de manera sistemática y coherente el objeto de investigación⁶⁹.

3.1 Enfoque metodológico

El presente trabajo de investigación es una revisión bibliográfica que adopta un enfoque comparativo y descriptivo, esto debido a que se basa en la recopilación de distintas guías terapéuticas sobre el manejo del Cáncer Gástrico, y al mismo tiempo está orientado a analizar y comparar el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en adultos en Costa Rica, desde una perspectiva nacional e internacional. Este enfoque permite obtener información detallada, profunda y contextualizada sobre las prácticas terapéuticas, lineamientos clínicos y desafíos en la atención de los pacientes, mediante el análisis documental de fuentes académicas, institucionales y normativas. De tal forma permite obtener información para mejorar dichas terapias.

3.2 Tipo de investigación

Una revisión bibliográfica su objetivo principal es realizar una investigación documental, es decir, recopilar información ya existente sobre un tema o problema. Se puede obtener esta información de diversas fuentes como, por ejemplo, revistas, artículos científicos, libros, material archivado y otros trabajos académicos. Esta investigación documental proporciona una visión sobre el estado del tema o problema elegido en la actualidad⁷⁰.

Para realizar una revisión bibliográfica como Trabajo de Investigación Universitario de calidad no basta con hacer un resumen de la información encontrada. De lo contrario, se debe establecer una relación entre las fuentes y hacer comparaciones entre ellas para poder analizar críticamente la información recopilada sobre el tema en cuestión y, así, responder a la pregunta de investigación inicialmente propuesta⁷⁰.

Para realizar una investigación bibliográfica, se debe establecer una relación entre las fuentes y hacer comparaciones entre ellas para poder analizar críticamente la información recopilada sobre el tema en cuestión y, así, responder a la pregunta de investigación inicialmente propuesta⁷⁰.

La investigación descriptiva, según Guevara Albán et al.⁷¹ se define como “el tipo de investigación que tiene como objetivo describir algunas características fundamentales de conjuntos homogéneos de fenómenos; utiliza criterios sistemáticos que permiten establecer la estructura o el comportamiento de los fenómenos en estudio, proporcionando información sistemática y comparable con la de otras fuentes.

3.3 Fuentes de información

Según A Lifshitz et al⁷² las fuentes de información son recursos como libros, revistas y plataformas electrónicas que respaldan el trabajo académico y profesional del personal médico. Para el desarrollo de esta investigación se consultaron diversas fuentes de información, organizadas según su nivel de originalidad y tratamiento del contenido.

En primer lugar, se utilizaron fuentes primarias, las cuales comprenden estudios originales publicados en revistas científicas indexadas, ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica actualizadas y documentos oficiales emitidos por organismos nacionales e internacionales, como el Ministerio de Salud de Costa Rica y la CCSS⁷³.

Las fuentes primarias son testimonios inmediatos y de primera mano sobre un tema, elaborados por personas que estuvieron directamente involucradas en los hechos o situaciones descritas. Estas fuentes incluyen documentos originales como leyes, informes periodísticos escritos por testigos, discursos, diarios, cartas, entrevistas, investigaciones originales, conjuntos de datos (como censos o estadísticas económicas), así como registros audiovisuales que capturan directamente un evento⁷³.

Por otro lado, las fuentes secundarias se encuentran un nivel por encima en la cadena de información, ya que interpretan, analizan o comentan el contenido de fuentes primarias. Aunque tratan los mismos temas, incorporan una capa adicional de análisis. Ejemplos de fuentes secundarias son libros académicos, artículos de revisión, análisis de datos, ensayos escritos por personas no involucradas directamente en los hechos y documentales que incluyen comentarios o reconstrucciones, aunque pueden contener segmentos de fuentes primarias como imágenes o grabaciones originales⁷³.

En segundo lugar, se incorporaron fuentes secundarias, que incluyen revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales que integran y analizan críticamente la evidencia disponible sobre el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Finalmente, se emplearon fuentes terciarias, tales como libros especializados, bases de datos bibliográficas como PubMed, SciELO y Dialnet, así como documentos técnicos de referencia que permitieron localizar, contextualizar y organizar la información científica relevante para esta investigación.

3.4 Criterios de búsqueda

El criterio de búsqueda establece las condiciones necesarias para que una consulta localice un determinado objeto. Este criterio incluye un tipo de búsqueda que puede ser analítica o estructurada y, de forma opcional, un tipo específico de objeto a recuperar⁷⁴.

Para garantizar una búsqueda bibliográfica rigurosa y alineada con los objetivos de esta investigación, se establecieron criterios específicos que orientaron la selección de la información. La Tabla 2 presenta el detalle de dichos criterios, incluyendo los descriptores utilizados, los motores de búsqueda consultados, el periodo de publicación de los estudios revisados y los idiomas aceptados. Estos parámetros permitieron delimitar y organizar de forma sistemática la recopilación de literatura relevante sobre los protocolos terapéuticos del cáncer gástrico avanzado en el contexto costarricense y su comparación con estándares internacionales.

Tabla 3. Criterios de búsqueda.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica.	Cáncer gástrico AND Costa Rica AND protocolos	PubMed, SciELO y Dialnet	Revisión de literatura publicada entre 2013 y 2025.	Español/Inglés

Objetivo	Descriptorios	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.	Gastric cancer AND guidelines	PubMed, SciELO y Dialnet	Revisión de literatura publicada entre 2013 y 2025.	Español/Inglés
Identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional.	Gastric cancer AND guidelines	PubMed, SciELO y Dialnet	Revisión de literatura publicada entre 2013 y 2025.	Español/Inglés

Fuente: Elaboración propia, 2024

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son las características que un estudio debe cumplir para ser considerado elegible dentro de una revisión de la literatura. Por el contrario, los criterios de exclusión son aquellos aspectos que, si están presentes en un estudio, lo descalifican y justifican su exclusión del análisis⁷⁵.

Con el fin de asegurar la rigurosidad metodológica y la pertinencia de los estudios seleccionados, se establecieron criterios claros de inclusión y exclusión. Estos parámetros permitieron delimitar el alcance de la revisión bibliográfica, asegurando que solo se consideraran investigaciones relevantes, actuales y alineadas con los objetivos del estudio. La Tabla 3 resume los criterios aplicados durante el proceso de selección de literatura científica.

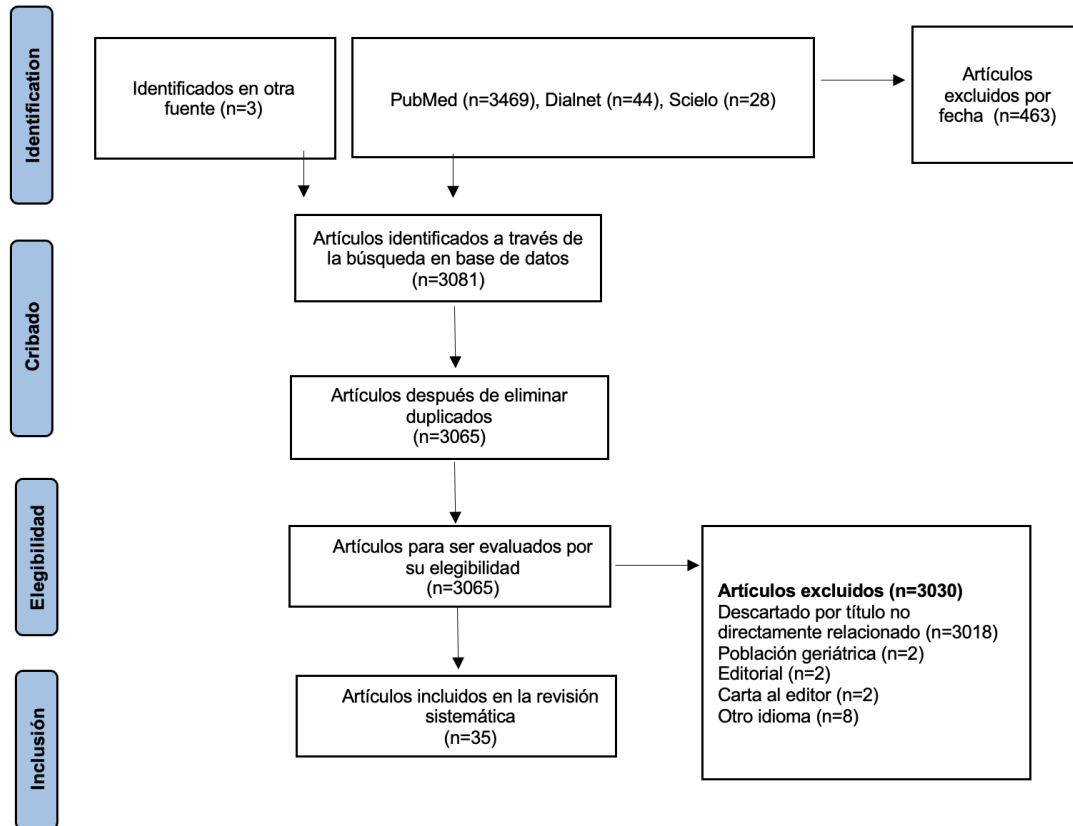
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
<p>Artículos publicados con una vigencia no mayor a 5 años (2020–2025).</p> <p>Excepto las cuales involucran un estudio realizado en Costa Rica en el 2019 y la guía Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica vigente desde el 2014^{76,77}. También las guías italianas ^{86, 94}, que es la guía y estudio más actualizada del país, correspondiente a los años 2017 y 2014.</p>	<p>Artículos enfocados exclusivamente en población geriátrica y pediátrica.</p>
<p>Publicaciones científicas redactadas en idioma inglés o español.</p>	<p>Artículos de opinión, editoriales o ensayos académicos sin revisión por pares.</p>
<p>Estudios cuya población esté comprendida en adultos.</p>	<p>Estudios con diseño longitudinal exclusivamente observacional.</p>
<p>Artículos con diseño metodológico basado en revisiones sistemáticas o ensayos clínicos.</p>	<p>Investigaciones que no estén relacionadas directamente con el objeto de estudio.</p>
<p>Estudios que aborden el tratamiento del cáncer gástrico desde un enfoque interdisciplinario. Incluyendo guías terapéuticas.</p>	<p>Publicaciones que no evidencien manejo clínico-terapéutico en el contexto seleccionado.</p>

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.6 Proceso de selección de la Información

Figura 5. Flujograma PRISMA



Fuente: elaboración propia, 2025.

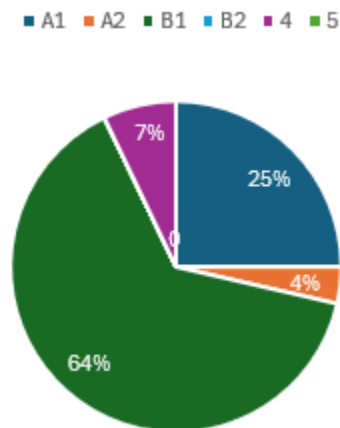
La Figura 5 muestra el flujograma PRISMA que resume el proceso de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática. Inicialmente, se identificaron 3.544 registros en total, provenientes de bases de datos como PubMed (n=3469), Dialnet (n=44), SciELO (n=28) y otras fuentes (n=3). Tras aplicar un primer filtro temporal, se excluyeron 463 artículos por estar fuera del rango de fechas establecido.

Posteriormente, se eliminaron duplicados, quedando 3.065 artículos únicos que fueron sometidos a evaluación de elegibilidad. De estos, se excluyeron 3.030 estudios por diversas razones: título no relacionado directamente con el tema (n=3018), población geriátrica (n=2), artículos editoriales (n=2), cartas al editor (n=2) y publicaciones en idiomas distintos al español o inglés (n=8).

Finalmente, se incluyeron 35 artículos que cumplían con todos los criterios de inclusión establecidos, y que constituyeron la base para el análisis en la revisión sistemática.

3.7 Clasificación según niveles de evidencia

Figura 6. Cantidad de artículos según nivel de evidencia



Fuente: Elaboración propia, 2025.

La clasificación de los artículos incluidos en esta revisión se basó en los niveles de evidencia propuestos por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), uno de los sistemas más reconocidos a nivel internacional para jerarquizar la calidad metodológica de los estudios científicos. Esta jerarquización considera la solidez del diseño del estudio y su capacidad para responder preguntas clínicas con confiabilidad, ordenando la evidencia desde el nivel 1 (mayor calidad) hasta el nivel 5 (menor calidad), según el tipo de intervención y el contexto evaluado.

En la Figura 6 se presenta la distribución porcentual de los artículos incluidos según estos niveles de evidencia. Para determinar estos valores, se clasificaron los 28 estudios seleccionados y se calculó el porcentaje que representa cada nivel sobre el total. Como se observa, la mayor parte de la evidencia corresponde a estudios de alta calidad metodológica: el 25 % fue clasificado como nivel A1 (ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas con análisis estadístico) y el 64.3 % como nivel B1 (estudios de cohorte o revisiones sistemáticas de estudios observacionales con análisis estadístico), lo que indica un sólido respaldo científico.

En menor proporción, se identificaron estudios clasificados como A1 (25 %), A2 (3.6%), B1 (64.3 %) y B2 (0 %), 4(7.1%), 5 (0%) como se pueden identificar en el capítulo de Anexos, los cuales

incluyen diseños con menor rigor metodológico, estudios con limitaciones en el tamaño de muestra o basados en opiniones de expertos. Esta clasificación permite valorar críticamente el peso de la evidencia disponible en torno a los protocolos terapéuticos para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la presente sección se encuentran los resultados obtenidos durante el proceso investigativo, en base de los objetivos específicos de dicha investigación. El contenido recopilado del presente capítulo es basado en la información sobre los distintos tratamientos terapéuticos y su manejo a nivel hospitalario privado, público y fuera del país. Los hallazgos se encuentran divididos en 3 subtemas, siendo cada objetivo específico.

4.1 Describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica

4.1.1 Evaluación de terapias farmacológicas empleadas en Costa Rica para Cáncer gástrico

El estudio *Evaluation of pharmacological therapies used in Costa Rica in patients with metastatic gastric cancer: a retrospective study*, demuestra que el uso de la quimioterapia prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico metastásico, lo que podría estar especialmente asociado al uso de combinaciones dobles. Sin embargo, según los resultados de este estudio, es necesario elegir adecuadamente la terapia que se va a utilizar, para proporcionar un beneficio en la supervivencia, pero sin generar toxicidades significativas. La terapia doble empleada en Costa Rica, al menos durante el período en que se realizó este estudio, generalmente incluía platino y fluoropirimidina, mientras que todos los regímenes triples incluían antraciclina, platino y fluoropirimidina⁷⁶.

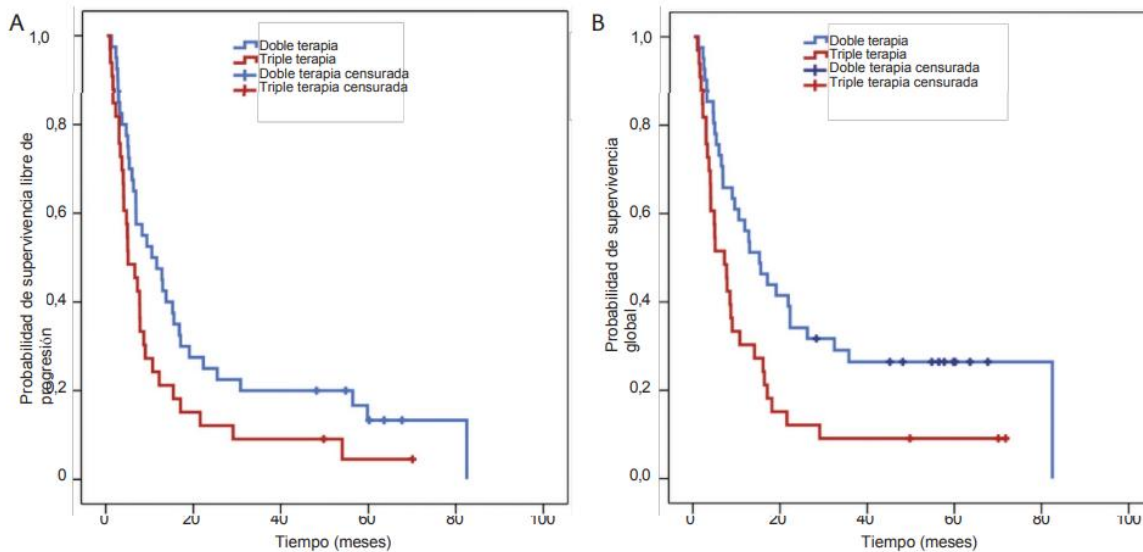
El estudio *Evaluation of pharmacological therapies used in Costa Rica in patients with metastatic gastric cancer: a retrospective study*, ha demostrado que estos aumentan la supervivencia de los pacientes. Un metaanálisis sobre el cáncer gástrico y gastroesofágico avanzado reveló que el régimen triple confiere una mayor supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta más altas que la terapia doble, pero solo cuando se incluye taxano en el trío, además de platino y fluoropirimidina. Según este metaanálisis, la adición de una antraciclina a un dúo no alcanzó significación estadística para la supervivencia global. El beneficio en la supervivencia del régimen triple con antraciclina se vuelve comparable al de los pacientes bajo un régimen de terapia doble⁷⁶.

El estado funcional del paciente desempeña un papel fundamental a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento clínico de los pacientes con cáncer. En este estudio, los pacientes en estadio

IV con un estado funcional (ECOG) entre 0 y 1 tuvieron una mayor supervivencia libre de progresión (PFS) y una mayor supervivencia global (OS) en comparación con los pacientes con un estado funcional igual o superior a 2⁷⁶.

Los pacientes con enfermedad metastásica obtienen un mayor beneficio en términos de supervivencia con el uso de un régimen de doble fármaco que con uno de triple fármaco. El uso de tríos en pacientes metastásicos es controvertido, debido al aumento de los efectos adversos asociados a estas combinaciones⁷⁶.

Figura 7. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) según el uso de terapia doble o triple en pacientes con enfermedad metastásica.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁷⁶.

En la presente imagen se muestran dos gráficos en los que se compara efectividad o progresión de los pacientes frente una terapia doble y una terapia triple. Se aprecia como tal, que en ambos casos tanto en supervivencia libre de progresión (A), la cual implica por cuanto tiempo el paciente vive sin que el cáncer avance, como en supervivencia global (B) la cual implica cuanto vive el paciente, independientemente del avance de su enfermedad, el tratamiento más efectivo es la terapia doble.

Es decir, en Costa Rica se ha demostrado que las doble terapias son de gran utilidad y ayudan a aumentar la supervivencia del paciente. Mientras que las terapias triples han sido menos útiles, y de mayor riesgo para el paciente; lo que quiere decir que el riesgo beneficio no es significativamente positivo. Sin embargo, esto también va a estar relacionado con el estadio del paciente. Las terapias farmacológicas son de importancia en Costa Rica ya que si se han demostrado que aumentan la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico con metástasis.

Según el estudio sobre Manual de Normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica vigente desde el 2014⁷⁷. El cáncer gástrico avanzado es una enfermedad incurable. Existen varios estudios, sin embargo, que demuestran que la quimioterapia proporciona un efecto paliativo en los pacientes sintomáticos. En otros estudios se ha demostrado que la quimioterapia proporciona mejor calidad de vida en comparación con los mejores cuidados de soporte⁷⁷.

El Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica describe diversos esquemas de quimioterapia para el manejo del cáncer gástrico avanzado. Entre ellos menciona el esquema ECF, compuesto por epirrubicina 50 mg/m² día 1, cisplatino 60 mg/m² día 1 y fluorouracilo 200 mg/m² en infusión continua durante 21 días, repitiéndose el ciclo cada 21 días. Asimismo, señala que las combinaciones basadas en platino y fluorouracilo parecen ser superiores a esquemas más antiguos como FAMTX⁷⁷.

Además, el manual hace referencia al estudio V325, en el cual el esquema DCF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo) demostró mejor tasa de respuesta, mayor tiempo libre de progresión y mayor supervivencia media en comparación con otros regímenes. También indica la incorporación de agentes quimioterapéuticos evaluados en ese momento, entre los que se incluyen oxaliplatino, irinotecán, taxanos, etopósido oral y S-1⁷⁷.

En el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, se observa que el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en el país se ha basado principalmente en esquemas de quimioterapia citotóxica convencional, especialmente en combinaciones de fluoropirimidinas con compuestos de platino. Entre estos esquemas se encuentra el régimen ECF (epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo), el cual ha sido utilizado como una de las estrategias terapéuticas descritas para esta enfermedad.

Además, el manual reconoce la superioridad terapéutica de las combinaciones basadas en platino y fluorouracilo en comparación con esquemas más antiguos como FAMTX (fluorouracilo, doxorubicinay metotrexato), lo que evidencia la evolución progresiva de los tratamientos utilizados en cáncer gástrico avanzado. De igual forma, se mencionan estudios clínicos relevantes, como el estudio V325, en el cual el esquema DCF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo) demostró una mayor tasa de respuesta y mejor supervivencia en comparación con otros regímenes.

Por otro lado, el manual hace referencia a la incorporación de otros agentes quimioterapéuticos como oxaliplatino, irinotecán, taxanos, etopósido oral y S-1, lo cual refleja el interés por explorar nuevas combinaciones terapéuticas para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes. No obstante, a pesar de la inclusión de estos esquemas y agentes farmacológicos, el manejo terapéutico descrito continúa centrado principalmente en quimioterapia citotóxica, sin incorporar ampliamente estrategias más recientes como diagnóstico molecular, terapias dirigidas o inmunoterapia, que actualmente forman parte del abordaje estándar en diversas guías internacionales.

Figura 8. Comparación entre quimioterapias y mejores cuidados de soporte.

REGIMEN	NO.PTES.	S.MEDIA (M)	1 Año	2 Años
FAMTX	30	10	40	6
MCS	10	3	10	0
FEMTX	17	12	-	-
MCS	19	3	-	-
EtopLF	10	10	-	-
MCS	8	4	-	-
ELF	52	10.2	34.6	9.6
MCS	51	5	7.8	0

Fuente: Imagen tomada de referencia⁷⁷.

La presente imagen es una comparativa entre medicamentos donde la primera columna representa el número de paciente, la media de supervivencia, cuantos sobrevivieron con dicha combinación de medicamentos al año y a los dos años. Donde explica dicho estudio que la combinación de FAMTX (Fluorouracilo + Adriamicina + Methotrexate) y ELF o EtopLF (Etopósido + Leucovorina + Fluorouracilo) prolongan más la supervivencia al año, en comparación con los cuidados de soporte. La combinación ELF o EtopLF (Etopósido + Leucovorina + Fluorouracilo), es la combinación que más destaca, ya que tiene la media de supervivencia más alta

del 10.2%, ocupa el segundo puesto en supervivencia al año del 34.5% y la mayor tasa de supervivencia a los dos años del 9.6%.

Existen estudios fase II con Irinotecan en cáncer gástrico avanzado. Se citan algunos de ellos: Irinotecan bisemanal combinado con Mitomicina C en pacientes con resistencia a fluoropirimidinas. En cuanto a la progresión de la enfermedad con 5FU dentro de los 6 meses de terminado este esquema; edad menor a 75 años; estado funcional 0 a 2 en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), enfermedad medible; adecuada función orgánica⁷⁷.

Los cursos de tratamiento fueron diseñados con este esquema de estudio, Mitomicina C de 5 mgrs/mt² en bolo día 1. Irinotecan de 150 mgrs/mt² en 90 minutos. Los ciclos se dan cada 2 semanas. Este estudio contó con un número de 45 pacientes obteniéndose una respuesta de 27%. No se cuentan con datos de supervivencia. Sin embargo, estas respuestas son similares a los esquemas de primera línea. Irinotecan ha sido probado en primera línea en combinación con oxaliplatino y 5FU con respuestas de 75% y supervivencia media de un año. Además, Irinotecan combinado con CDDP (Cisplatino) ha sido aprobado en tercera línea con respuestas de 25 %⁷⁷.

Es decir, Irinotecan en combinación con Mitomicina C, no se obtuvo una supervivencia significativa. Mientras que la combinación de Irinotecan con oxaliplatino y 5Fluoracilo obtuvo una respuesta significativa superior al 50%. Asimismo, en combinación con Cisplatino ha sido aprobado con una respuesta del 25% como tercera línea, y aunque el porcentaje de este no sea altamente aceptable, al haber acudido a una primera y segunda línea sin resultados aparentes, esto lo vuelve un tratamiento de importancia.

En Costa Rica, La Caja Costarricense del Seguro Social, la cual es la que brinda la atención pública en el país, brinda quimioterapias como tratamiento paliativo para implementar en cáncer gástrico avanzado, sin embargo, no como solución para lograr dar de alta la enfermedad. Asimismo, en Costa Rica se han investigado opciones de tratamiento que pueden prolongar la vida del paciente más que otros, como lo son las terapias dobles las cuales se han demostrado que son más efectivas que las terapias triples, para obtener una supervivencia global y una supervivencia de libre progresión mayor. Sin embargo, las terapias triples solo llegan a ser más favorables que las dobles cuando se incorporan taxanos en ella.

El manual más actualizado que existe sobre el manejo del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica activo desde el 2014, relata el uso siempre de combinación de terapias triples, en especial ELF o EtopLF (Etopósido + Leucovorina + Fluorouracilo), que es la que más destaca debido a que es la que tiene mayores porcentajes de supervivencia a 2 años.

Actualmente en Costa Rica, La Caja Costarricense del Seguro Social emplea un manual desactualizado, si se compara con el estudio “Evaluación de las terapias farmacológicas utilizadas en Costa Rica en pacientes con cáncer gástrico metastásico: un estudio retrospectivo” realizado en el 2019 el cual indica y revela que las terapias dobles son mucho menos agresivas y tiene mayores índices de supervivencia que las terapias triples, como las que el Manual de Manejo del Cáncer en Costa Rica indica.

4.1.2 El protocolo FLOT empleado en el Hospital Metropolitano, su importancia y relevancia en la práctica actual

Según el estudio sobre eficacia real del FLOT en el cáncer gástrico resecable: retos actuales ⁷⁸ El cáncer gástrico se presenta en forma limitada solo en el 20 % de los casos y, en este contexto, la cirugía sigue siendo la única arma potencialmente curativa. En el 80 % de los casos, el cáncer gástrico es localmente avanzado o metastásico. El tratamiento de las formas localmente avanzadas se ha revolucionado gracias a la llegada del régimen de quimioterapia con fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel (FLOT), que ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia global (SG) de los pacientes⁷⁸.

El régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) consiste en un trío de fármacos quimioterapéuticos, los cuales son fluorouracilo, oxaliplatino y docetaxel. Donde la leucovorina actúa como modulador químico del fluoracilo y no tiene actividad de quimioterapia. El protocolo de tratamiento incluye dos fases: una fase neoadyuvante o preoperatoria y una fase adyuvante o posoperatoria. Cada fase implica la administración de cuatro ciclos de FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) cada dos semanas. Los efectos adversos más frecuentes son astenia, toxicidad hematológica, trastornos gastrointestinales y neuropatía periférica. Es esencial comprender primero si un paciente es apto para un tratamiento oncológico activo o si es candidato para la mejor terapia de apoyo⁷⁸.

El tratamiento del cáncer gástrico es multimodal e implica tanto terapia médica como terapia quirúrgica. Este concepto es especialmente válido para las formas resecables de cáncer gástrico, en las que la combinación de ambas terapias constituye un enfoque sistemático⁷⁸.

Dicho estudio compara el régimen de quimioterapia FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) con otros regímenes de quimioterapia adoptados en el cáncer gástrico resecable. Independientemente de la composición farmacológica, el tratamiento con quimioterapia perioperatoria se ha convertido en el estándar de atención en la mayoría de los países occidentales. En 2019, se revolucionó aún más el panorama de esta enfermedad al introducir el régimen de quimioterapia FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), que condujo a un aumento de la supervivencia global de los pacientes, de 35 meses en el grupo de control (el tratamiento estándar con epirubicinacisplatino-fluorouracilo/epirubicina-cisplatino-capecitabina) a 50 meses en el grupo experimental con el esquema FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel)⁹.

Antes de la FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), los regímenes de quimioterapia perioperatoria utilizados en el tratamiento del cáncer gástrico resecable consistían principalmente en fluorouracilo en combinación con otros fármacos como docetaxel, compuestos de platino y epirubicina (es decir, folinato-fluorouracilo-oxaliplatino (FOLFOX), oxaliplatino-capecitabina (XELOX), cisplatino-fluorouracilo, epirubicina-cisplatino-fluorouracilo, epirubicina-cisplatinocapecitabina)⁷⁸.

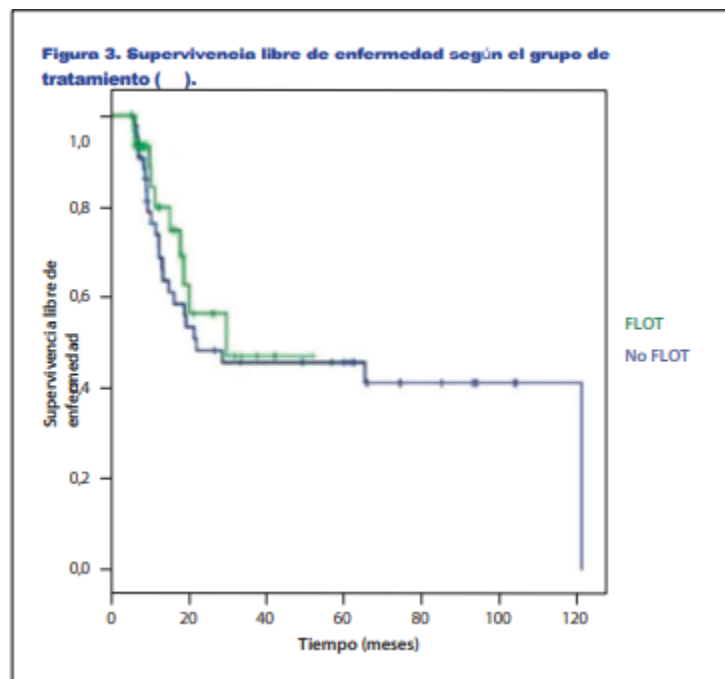
Sin embargo, estos regímenes mostraban tasas de respuesta objetiva moderadas con un impacto reducido en la supervivencia global. Este hecho justificaba las tasas muy elevadas de recidiva oncológica y la alta mortalidad del cáncer gástrico, incluso en el contexto potencialmente quirúrgico. Además, se observó un espectro nada desdeñable de acontecimientos adversos, como la toxicidad cardíaca con epirubicina. Por lo tanto, la gran relevancia de la tasa de respuesta objetiva y la SG del FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), junto con su perfil de seguridad, establecieron el régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) como el tratamiento médico estándar para el cáncer gástrico resecable⁷⁸.

Los pacientes considerados no aptos para el régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), se utiliza un doble tratamiento de quimioterapia que consiste en fluoropirimidina en asociación con un compuesto de platino, generalmente oxaliplatino. Los

pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo que recibió el régimen de quimioterapia perioperatoria FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) y el grupo que recibió otros regímenes de quimioterapia. Concretamente, estos regímenes eran los utilizados en la práctica clínica habitual antes de la introducción del régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) y se refieren a cuatro composiciones esenciales: XELOX, FOLFOX, docetaxel-cisplatinofluorouracilo y cisplatino-fluorouracilo⁷⁸.

Los resultados de supervivencia analizados en nuestro estudio fueron la SLP (Supervivencia Libre de Progresión) y la SG (Supervivencia Global). La SLP (Supervivencia Libre de Progresión) es el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la recurrencia de la enfermedad (o la muerte del paciente) y se utiliza normalmente en el contexto adyuvante para determinar si un tratamiento determinado es eficaz para prevenir la recaída. La SLP (Supervivencia Libre de Progresión) se produjo en una mediana de 30,0 meses y 22,2 meses en los grupos FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) y no FLOT, respectivamente⁷⁸.

Figura 9. Comparación entre quimioterapias y mejores cuidados de soporte.



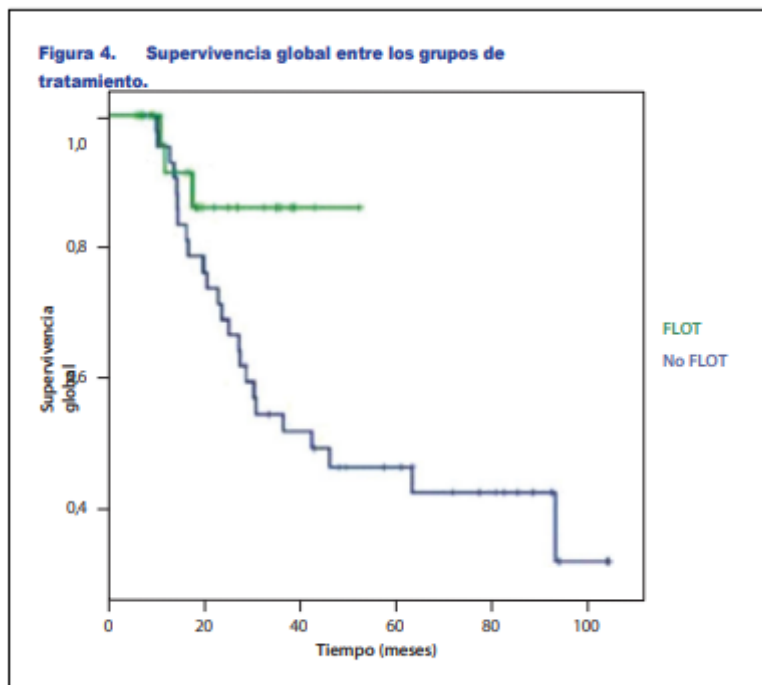
Fuente: Tomada de referencia⁷⁸.

La imagen presente muestra como los pacientes que fueron tratados con FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) tuvieron menos recaídas que los que recibieron tratamiento

NO FLOT, al menos los primeros 40 meses. Luego se aprecia como ambos grupos de pacientes de los 40 a 60 meses tuvieron comportamientos muy similares respecto a sus recaídas. Por lo que el beneficio del tratamiento FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) es más notable al principio del tratamiento, es decir antes de los 40 meses. Mientras que después de los 60 meses los Pacientes tratados con NO FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) tuvieron más recaídas y mayor progresión de la enfermedad luego de dicho periodo.

Por otro lado, se encuentra La SG (Supervivencia Global) que se define como el tiempo, expresado en meses, transcurrido entre el inicio del tratamiento y la muerte del paciente, por cualquier causa. La mediana de la SG fue de 42,5 meses en el grupo no FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), mientras que no se alcanzó en el grupo FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel). La mediana de la SG fue de 42,5 meses en el grupo no FLOT, mientras que no se alcanzó en el grupo FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), es decir seguían vivos el 50% al finalizar el estudio⁷⁸.

Figura 10. Comparativa entre Supervivencia Global entre los grupos de tratamiento FLOT y no FLOT.



Fuente: Tomada de referencia⁷⁸.

Se demuestra que la Supervivencia Global con el tratamiento FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), es mucho mayor que con tratamiento no FLOT. El grupo de pacientes que fueron tratados con no FLOT, descendió su supervivencia rápidamente desde el inicio de su tratamiento, mientras que la FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) se mantuvo básicamente constante sin descender. Eso significa que utilizar el tratamiento FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) aumenta la tasa de supervivencia exponencialmente más que cuando se trata de una terapia no FLOT, la cual hay muertes con mayor frecuencia.

El perfil de toxicidad se evaluó resumiendo primero los efectos adversos relacionados con la toxicidad gastrointestinal y hematológica en ambos grupos de tratamiento. Las toxicidades gastrointestinales más frecuentes registradas fueron náuseas, pérdida de apetito, diarrea, disgeusia y estreñimiento, mientras que las toxicidades hematológicas fueron anemia, leuconutropenia y trombocitopenia⁷⁸.

Dado que se trata de regímenes de poliquimioterapia y que, por lo tanto, pueden provocar una gama muy amplia y diversificada de efectos adversos, incluso más allá de los efectos gastrointestinales y hematológicos, a efectos de este estudio se utilizó la toxicidad limitante de la dosis como medida objetiva de la toxicidad. Se trata de una medida tomada de los ensayos clínicos de fase I, pero revisada y ajustada adecuadamente para los fines de la práctica clínica convencional. En este sentido, la toxicidad limitante de la dosis puede definirse como una toxicidad de cualquier naturaleza, pero de intensidad moderada a grave, tal que impide continuar con la administración del fármaco en la misma dosis⁷⁸.

El análisis estadístico mostró que 62 pacientes no presentaron toxicidad limitante de la dosis, mientras que 13 pacientes sí la presentaron; de estos 13 pacientes, el 69,2 % pertenecía al grupo no FLOT, mientras que el 30,8 % formaba parte del grupo FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel)⁷⁸.

Dicho estudio revela que la toxicidad inclusive se ve más afectada en el grupo de pacientes que se les dio terapia no FLOT, en comparación con los que si recibieron dicho tratamiento. Sin embargo, el estudio no revela que grupo obtuvo más efectos secundarios, por lo tanto, queda sin resolver.

Un informe de 2017, el ensayo FLOT4-AIO de fase III comparó el ECF o ECX (EC + capecitabina) perioperatorio con otro régimen de terapia sistémica perioperatoria, FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel). Los pacientes que recibieron FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) no solo mostraron una mejora en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, sino que también presentaron una regresión patológica completa más frecuente y fueron más propensos a completar todas las terapias previstas. Si bien FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) ha demostrado una eficacia excelente en comparación con otros regímenes, presenta un perfil de efectos secundarios significativo. Por lo tanto, en pacientes con un estado funcional deficiente, se recomienda FOLFOX (oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina) en su lugar para mejorar la tolerancia⁷⁹.

El régimen de quimioterapia perioperatoria FLOT ha demostrado una eficacia excelente en el adenocarcinoma gástrico. El régimen de quimiorradiación CROSS (Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer followed by Surgery Study) ha demostrado ser beneficioso en los cánceres de esófago y de unión esofagogástrica. El ensayo prospectivo aleatorizado del grupo CROSS incluyó a pacientes con carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de esófago o EGJ y comparó el tratamiento con quimiorradiación neoadyuvante (radiación, carboplatino, paclitaxel) seguido de cirugía frente a cirugía sola⁷⁹.

Según el estudio respecto a la evolución del tratamiento del cáncer gástrico: una revisión sistemática⁸⁰, el nuevo régimen recomendado ahora es FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel), tras los resultados del ensayo FLOT 4-AIO del 2019, que mostró una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente mejor en comparación con el régimen ECF (EC + capecitabina), 30 meses de FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) frente a 18 meses de ECF (EC + capecitabina), y también una mediana de supervivencia global (50 frente a 35 meses). El régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) también dio lugar a una mayor tasa de respuesta patológica completa con tasas de complicaciones similares⁸⁰.

En este segundo estudio también se reveló que una terapia FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) es mucho más efectiva que una no FLOT, como lo es en este caso el régimen EFC (EC + capecitabina). Porta una terapia FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) mucha más tasa de supervivencia global y supervivencia de libre

progresión que un régimen EFC (EC + capecitabina). Por lo que distintos estudios afirman la eficacia del tratamiento. Sin embargo, se debe tener cuidado con los distintos efectos secundarios que genera; y en caso de ser un paciente con deficiencia funcional un tratamiento FOLFOX (oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina) es mejor opción.

4.2 Comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Según Eom S.S., Ryu K.W., Han H.S., Kong S.H. et al.⁸¹ Las directrices de la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) designan además NAC (quimioterapia neoadyudante) como el tratamiento estándar por encima de la cirugía, seguida de quimioterapia adyuvante, especialmente en poblaciones europeas y occidentales. Se han realizado tres ensayos clínicos prospectivos aleatorizados sobre la NAC (quimioterapia neoadyudante) en Asia. El ensayo PRODIGY de Corea demostró que la NAC (quimioterapia neoadyuvante) con un régimen de docetaxel, oxaliplatino y S-1 (DOS) mostró resultados superiores en comparación con el S-1 adyuvante en términos de tasas de resección completa y supervivencia libre de progresión (PFS)⁸¹.

El ensayo RESOLVE demostró la eficacia de los regímenes de S-1 y oxaliplatino (SOX) frente a la capecitabina y el oxaliplatino adyuvantes (CAPOX) en términos de supervivencia libre de enfermedad (DFS). En recientes análisis de seguimiento a largo plazo, tanto el ensayo PRODIGY como el ensayo RESOLVE confirmaron que la quimioterapia perioperatoria ofrece un beneficio significativo en la Supervivencia global en comparación con la quimioterapia adyuvante sola⁸¹.

En dichos estudios se refleja la importancia del aporte de las terapias neoadyuvantes en la supervivencia global de los pacientes y supervivencia de libre progresión. Principalmente del régimen de docetaxel, oxaliplatino y S-1 (DOS) y el régimen de S-1 y oxaliplatino (SOX) los cuales demostraron beneficios como quimioterapia perioperatoria.

El ensayo JCOG0501 tenía como objetivo evaluar la eficacia de la NAC (quimioterapia neoadyudante) combinada con S-1 y cisplatino; sin embargo, el ensayo no reveló ningún beneficio clínico significativo. La KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico) realizó un metaanálisis que incorporó tres ECA (tres ensayos clínicos aleatorizados), que reveló que la NAC (quimioterapia neoadyudante) proporcionó un beneficio clínico en comparación con la cirugía inicial. El análisis

demonstró una mejora en la SSE (supervivencia sin eventos) con una razón de riesgo (HR) de 0,81 (IC del 95 %, 0,68-0,97). Basándose en estos hallazgos, la KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico) recomienda los regímenes DOS (docetaxel, oxaliplatino y S-1) y SOX (S-1 y oxaliplatino) para la NAC (quimioterapia neoadyudante)⁸¹.

Además, que la combinación de la NAC (quimioterapia neoadyudante) combinada con S-1 y cisplatino no son efectivos, pero cuando la NAC (quimioterapia neoadyuvante) es una combinación de DOS (Docetaxel, Oxaliplatino y S-1) O SOX (S-1 y Oxaliplatino) es efectivo y se logra obtener una supervivencia sin efectos.

La KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico) afirma que el régimen de fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel (FLOT), comúnmente utilizado en los países occidentales, aún no se ha estudiado adecuadamente en las poblaciones asiáticas y no debe adoptarse sin más pruebas. Las directrices, que hacen referencia a los resultados del ensayo JCOG0501, afirman que, aunque otros países han demostrado la eficacia de la NAC (quimioterapia neoadyuvante), Japón aún no ha aportado pruebas claras que respalden su uso⁸¹.

El estudio FLOT no cuenta con suficientes pruebas para validarlo e implementarlo en Asia, sin embargo, es comúnmente usado en América a pesar de la falta de pruebas que este tiene. Sigue teniendo más vigencia ante el continente asiático combinaciones como DOS (Docetaxel, Oxaliplatino y S-1) y SOX (S-1 y Oxaliplatino) debido a que contienen estudios respecto a supervivencia sin efectos adversos.

Mientras que la CSCO (Organización científica nacional de China) ha puesto un énfasis significativo en la NAC (quimioterapia neoadyuvante) y ha incluido activamente recomendaciones para su uso. La CSCO (Organización científica nacional de China) ofrece las siguientes recomendaciones para la NAC (quimioterapia neoadyuvante) en el cáncer gástrico no EGJ (unión esofagogástrica), se otorga una recomendación de grado I a SOX (S-1 y Oxaliplatino), se otorgan recomendaciones de grado II a DOS (Docetaxel, Oxaliplatino y S-1) y FLOT, y se otorgan recomendaciones de grado III a CAPOX (Capecitabina y Oxaliplatino) y 5-fluorouracilo (5-FU) /levofolinato cálcico más oxaliplatino (FOLFOX)⁸¹.

Por otro lado, se puede considerar como una combinación más confiable, eficaz y la que debe considerarse de primera línea como tratamiento neoadyuvante es la SOX (S-1 y Oxaliplatino), en

segundo lugar como la más aceptable está la CAPOX (Capecitabina y Oxaliplatino) y 5-FU (5-Fluoruracilo), para luego implementar FOLFOX (levofolinato cálcico y oxaliplatino). Por lo que el régimen FLOT no es recomendado dentro de las primeras líneas de tratamiento para dicho cáncer en el continente asiático. A diferencia de América, que en este caso sería en Costa Rica el sector muestra el Hospital Metropolitano el cual emplea como primera línea de tratamiento el protocolo FLOT, a pesar de no contar los estudios suficientes respecto a su eficacia sin efectos adversos.

Los regímenes de grado I, II y III empleados en Asia cuentan con más estudios al respecto y al mismo tiempo con índices de supervivencia global y supervivencia de libre progresión favorables para los pacientes, por esto prefiere estos emplear estos regímenes antes que el protocolo FLOT.

Un metaanálisis realizado por la KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico) también confirmó que la quimioterapia adyuvante proporciona beneficios en términos de supervivencia global y supervivencia sin eventos. En consecuencia, la KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico), la JGCA (Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico) y la CSCO (Sociedad China de Oncología Clínica) las directrices recomiendan S-1 y CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) como regímenes de quimioterapia adyuvante⁸¹.

El ensayo JACCRO GC-07 demostró que el régimen de S-1 más docetaxel proporcionaba un beneficio significativo en la supervivencia libre de recaída (RFS) en comparación con la monoterapia con S-1 en el cáncer gástrico en estadio III. De manera similar, el ensayo ARTIST2 demostró que el régimen SOX (S-1 y oxaliplatino) ofrece una supervivencia libre de recaída superior en comparación con la monoterapia con S-1. La KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico) realizó un metaanálisis que incorporó los resultados de estos dos estudios, demostrando que los regímenes dobles basados en S-1 proporcionan una ventaja significativa en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la monoterapia con S-1⁸¹.

La terapia adyuvante compuesta de CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) Y S-1 ayudan a mejorar el índice de supervivencia global y supervivencia sin eventos. Sin embargo, también se demostró que la terapia CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) por sí misma es más efectiva que una monoterapia solo con S-1. Además, las terapias dobles son más efectivas que una monoterapia, es decir si se combina S-1 con docetaxel se va a lograr una terapia con mayor efectividad y supervivencia.

Además, un análisis de subgrupos del ensayo CLASSIC reveló que la eficacia de CAPOX (oxaliplatino y docetaxel) se mantenía incluso en una fase más avanzada. Basándose en estos resultados, la KGCA (Asociación Coreana de Cáncer Gástrico) también indica que, los regímenes dobles basados en fluoropirimidina oral pueden considerarse una opción de tratamiento favorable en comparación con la monoterapia con S-1⁸¹.

Se recomiendan el régimen CAPOX como quimioterapia adyuvante basándose en el ensayo CLASSIC, y también recomiendan FOLFOX basándose en el consenso del panel. Las directrices de la ESMO señalan que la mayoría de los estudios sobre quimioterapia adyuvante se han realizado en poblaciones asiáticas, lo que puede limitar la aplicabilidad de estos hallazgos a los pacientes europeos. Sin embargo, basándose en un metaanálisis que muestra que la quimioterapia basada en 5-FU proporciona un beneficio de supervivencia en comparación con la cirugía y S-1 sola, las directrices recomiendan regímenes de fluoropirimidina más oxaliplatino o docetaxel como opciones de quimioterapia adyuvante. Además, las directrices de la ESMO enfatizan una mayor preferencia por la NAC sobre la quimioterapia adyuvante⁸¹.

Los regímenes de fluoropirimidina más oxaliplatino o docetaxel, CAPOX y FOLFOX son las mejores opciones de quimioterapia adyuvante, incluso se prefiere la fluoropirimidina oral o 5-FU antes que la S-1 o cirugía sola, ya que se ha reportado más efectividad e índice de supervivencia. Además, se prefiere la quimioterapia neoadyuvante antes que la adyuvante, ya que se ha reportado mayor eficacia de su parte.

Las guías internacionales recomiendan el esquema ramucirumab más paclitaxel como tratamiento sistémico de segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado que progresan tras la terapia de primera línea, sustentado principalmente en los resultados del ensayo fase III RAINBOW, que demostró mejoras significativas en la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. Además, existe consenso en considerar como alternativas terapéuticas otros agentes en monoterapia, como irinotecán, taxanos y ramucirumab, los cuales han demostrado beneficios de supervivencia frente a los mejores cuidados de soporte. En relación con la inmunoterapia, las guías reconocen que pembrolizumab muestra beneficio clínico principalmente en subgrupos específicos con MSI-H o dMMR, aunque su nivel de recomendación varía entre regiones⁸¹.

Asimismo, las guías occidentales recomiendan el uso de trastuzumab deruxtecán (T-Dxd) como tratamiento de segunda línea o posterior en pacientes HER2 positivos previamente tratados con trastuzumab, basándose en estudios realizados en población occidental, mientras que las guías asiáticas adoptan una postura más cautelosa y restringen su uso a líneas posteriores, resaltando la necesidad de mayor evidencia en poblaciones orientales⁸¹.

El esquema ramucirumab más paclitaxel como tratamiento sistémico de segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado, es el más fiable ya que tanto guías occidentales como asiáticas lo recomiendan y ponen como prioridad. El trastuzumab deruxtecán (T-Dxd) aunque es implementando en países occidentales, Asia prefiere no usarlo hasta estudiarlo en poblaciones orientales, para verificar así su seguridad. Asia suele tener mayor cuidado en los estudios de los medicamentos antes de implementarlos que América.

4.2.1 Análisis comparativo entre la guía Coreana Directrices prácticas coreanas para el cáncer gástrico 2024: un enfoque multidisciplinario basado en la evidencia multidisciplinario basado en la evidencia (actualización de la guía de 2022) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social) y el sector privado (Hospital Metropolitano de Costa Rica)

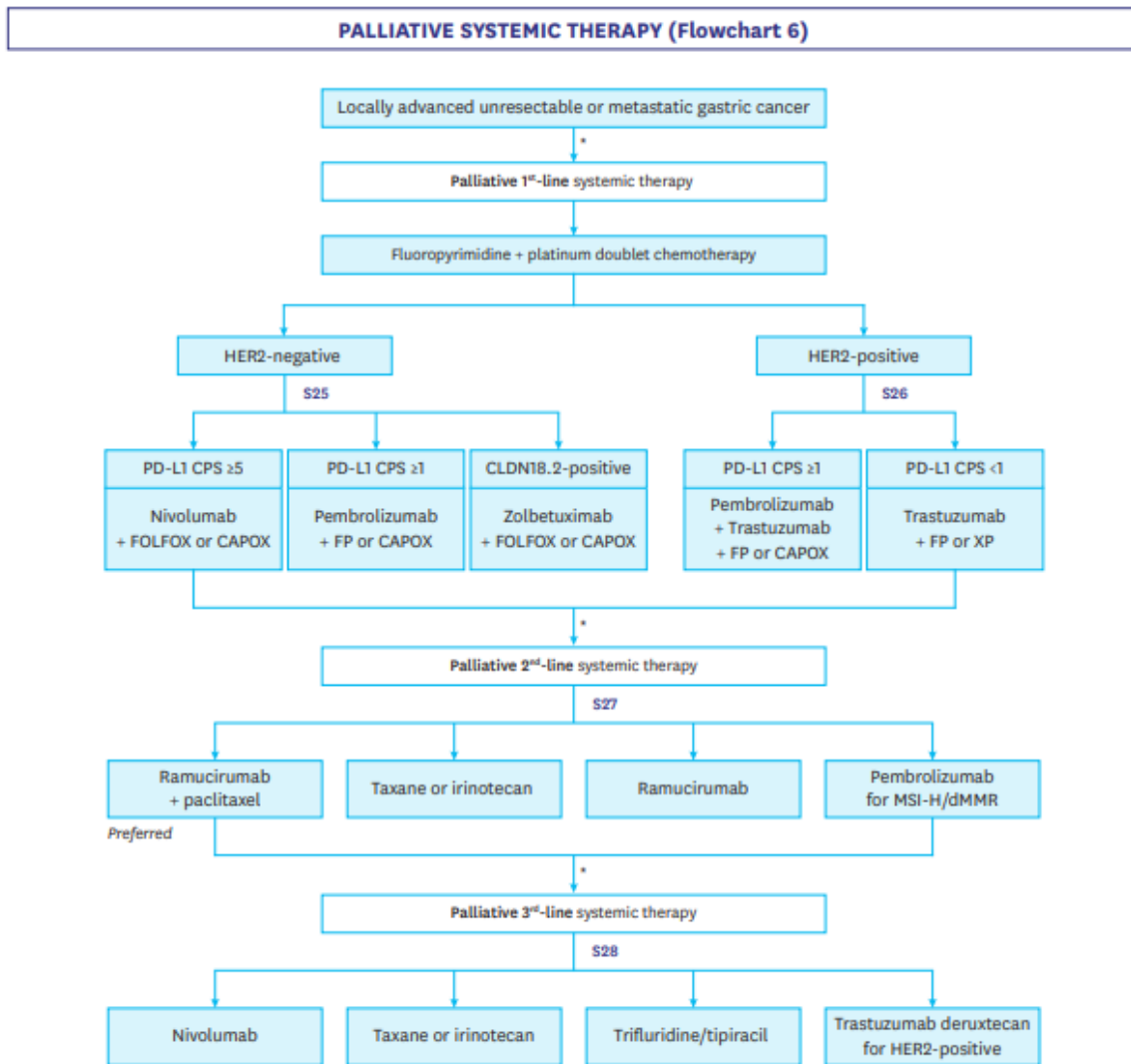
En cuanto a la guía coreana “Directrices prácticas coreanas para el cáncer gástrico 2024: un enfoque multidisciplinario basado en la evidencia multidisciplinario basado en la evidencia (actualización de la guía de 2022)”, la terapia sistémica desempeña un papel fundamental en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. En los pacientes resecables, la cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante ha sido el tratamiento estándar en Corea. Sin embargo, ensayos clínicos recientes han demostrado que la adición de quimioterapia neoadyuvante (QNA) puede mejorar los resultados de supervivencia, lo que ofrece un enfoque alternativo para determinados pacientes⁸².

En el cáncer gástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, el tratamiento sistémico, la terapia es esencial para prolongar la supervivencia y aliviar los síntomas. Varios agentes citotóxicos, como las fluoropirimidinas, los agentes basados en platino (cisplatino, oxaliplatino), los taxanos (docetaxel, paclitaxel) y el irinotecán, han desempeñado un papel importante en el tratamiento y se utilizan en diversas combinaciones en función del estado funcional del paciente y los objetivos del tratamiento. Recientemente, el terapéutico del cáncer gástrico ha evolucionado con la llegada de los agentes dirigidos y los ICIs (inhibidores de puntos de control inmunitario). En líneas posteriores, el tratamiento se individualiza, incluyendo terapias dirigidas como: trastuzumab

deruxtecán en pacientes HER2 positivos y agentes inmunoterapéuticos en subgrupos específicos; sin embargo, estos son restringidos por su falta de estudio en población asiática⁸².

Recientemente, varios estudios han investigado la adición de ICIs a la NCT. En el anticuerpo monoclonal anti-PD-1, combinado con estudio KEYNOTE-585 de fase III, el pembrolizumab, una quimioterapia no mostró beneficios en la supervivencia libre de eventos, aunque este estudio mostró una mejora en la tasa de respuesta patológica completa (pCR). En un análisis preestablecido del estudio de fase III MATTERHORN, la combinación de durvalumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, con FLOT aumentó significativamente la tasa de pCR del 7 % al 19 %. Aunque los resultados de supervivencia del estudio MATTERHORN aún están pendientes, actualmente no se ha establecido ningún beneficio clínico por añadir ICIs a los regímenes de tratamiento perioperatorio⁸².

Figura 11. Esquema de terapia sistémica paliativa aplicada en Corea.



Fuente: imagen tomada de referencia⁸².

Corea establece un esquema farmacológico para el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, en el cual la base terapéutica inicial corresponde a la quimioterapia combinada con fluoropirimidinas y platino. A partir de ahí, el tratamiento se va ajustando de acuerdo con características moleculares del tumor, permitiendo la incorporación progresiva de terapias dirigidas e inmunoterapia conforme avanza la enfermedad.

Tanto en el sector público (Caja Costarricense de Seguro Social) como en el sector privado (por ejemplo, el Hospital Metropolitano de Costa Rica), el manejo farmacológico del cáncer gástrico avanzado se limita principalmente a esta primera etapa del esquema. En ambos sectores se utilizan

fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo y la capecitabina, en combinación con platinos como cisplatino u oxaliplatino, siendo los esquemas FOLFOX y CapeOX los más empleados. Se puede considerar que estos tratamientos coinciden con la base recomendada por la guía coreana y llegan a formar la principal estrategia terapéutica en el país.

Además, el análisis comparativo se puede evidenciar que, a diferencia del enfoque coreano, en Costa Rica no se documenta la incorporación sistemática de los fármacos recomendados por las guías internacionales en las líneas posteriores de tratamiento del Cáncer gástrico avanzado. Mientras que no se reporta el uso de inmunoterapias como nivolumab o pembrolizumab, ni de terapias dirigidas como trastuzumab, zolbetuximab o ramucirumab, en contraste con la guía coreana que se integra según el estado de biomarcadores como HER2, PD-L1 o CLDN18.2. Esta ausencia sugiere una grieta significativa en la aplicación de la medicina personalizada, que limita la posibilidad de optimizar los resultados clínicos en pacientes que podrían beneficiarse de estos tratamientos. De igual forma, los esquemas de segunda y tercera línea contemplados en la guía coreana no forman parte del manejo terapéutico habitual ni en el sector público ni en el privado costarricense.

4.2.2 Análisis comparativo entre el tratamiento farmacológico implementado en Japón con respecto al sector privado (Hospital Metropolitano) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social)

Según Kakinuma D., Arai H., Yasuda T., Kanazawa Y. et al.⁸³ Los avances en los fármacos quimioterapéuticos han aumentado las tasas de respuesta, donde la supervivencia sigue siendo de entre 6 y 14 meses. Los principales agentes quimioterapéuticos para el cáncer gástrico son el 5-FU, el levofolinato cálcico, el S-1, la capecitabina, el cisplatino, el oxaliplatino, el irinotecán, el docetaxel, el paclitaxel, el nab-paclitaxel, el trastuzumab, el ramucirumab y el nivolumab. La quimioterapia para el cáncer gástrico puede administrarse como monoterapia o terapia combinada⁸³.

En Costa Rica en el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social) en el Manual de Tratamiento para Cáncer Gástrico se menciona las fluoropirimidinas y platinos (terapia citotóxica) sobre todo de estos fármacos implementados en Japón, a su vez se menciona a el grupo terapéutico taxanos pero levemente, sin emplearlos. Al mismo tiempo no se incorporan terapias dirigidas basadas en trastuzumab, ramucirumab ni la inmunoterapia en cáncer gástrico avanzado. Esto

evidencia la brecha existente entre medicamentos disponibles para tratar cáncer gástrico avanzado en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y la guía asiática implementada en Japón.

Además, el sector privado basado en la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que se aplica en la muestra que es el Hospital Metropolitano de Costa Rica, si se emplean las inmunoterapias, terapias dirigidas implementadas con trastuzumab, ramucirumab, fluropirimidina, platinos y taxanos. Por lo que se deja en evidencia que, al analizar de manera comparativa los esquemas farmacológicos utilizados, la terapia japonesa y la implementada en el sector privado costarricense no presentan diferencias significativas en cuanto a los medicamentos empleados.

El Comité de Directrices de la Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico recomienda pembrolizumab después del tratamiento de segunda línea; trifluridina, tipiracil e hidrocloreuro después del tratamiento de tercera línea; y trastuzumab deruxtecan después del tratamiento de tercera línea para el cáncer gástrico. A su vez es importante considerar una estrategia de tratamiento que utilice los fármacos fluoruro de pirimidina, platino, taxano, irinotecán, ramucirumab y nivolumab, ya que se sabe que prolongan la supervivencia⁸³.

Al afirmarse en Japón que fármacos fluoruro de pirimidina, platino, taxano, irinotecán, ramucirumab y nivolumab, prolongan la supervivencia y conociendo que en la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se emplean también dichos fármacos y es la guía empleada en el Hospital Metropolitano de Costa Rica, en ese sentido se puede comparar respecto al sector privado el cual cuenta con fármacos de mayor calidad para el tratamiento farmacológico de sus pacientes. A diferencia de la Caja Costarricense del Seguro Social que no los emplea, lo cual le permite una mayor flexibilidad en la selección de esquemas terapéuticos.

La quimioterapia adyuvante se administra para prevenir la recurrencia después de la resección curativa. S-1 durante 1 año, o capecitabina más oxaliplatino durante 6 meses, es el tratamiento de referencia en quimioterapia adyuvante para el cáncer gástrico en cáncer gástrico localmente avanzado; la quimioterapia adyuvante con el régimen anterior es inadecuada para el cáncer gástrico en estadio III⁸³.

Por ello, Japón y Corea del Sur llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado conjunto para investigar si la adición de docetaxel a la fluoropirimidina oral mejora la eficacia de la quimioterapia para el cáncer gástrico. La supervivencia global fue mejor en el grupo tratado con S-1 más docetaxel

que en el grupo tratado solo con S-1. Por lo tanto, el Comité de Directrices de la Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico recomienda S-1 más docetaxel para el cáncer gástrico en estadio pIII⁸³.

Se debe considerar después de resección curativa implementar S-1 más docetaxel para aumentar la supervivencia global del paciente, al mismo tiempo tomar en cuenta aspectos como el emplear docetaxel con fluoropirimidina para mejorar eficacia de quimioterapia en futuros tratamientos para ambos sectores de salud en Costa Rica.

4.2.3 Quimioterapia sistémica para el cáncer gástrico avanzado/recidivante (AGC) irresecable

En la guía “Directrices japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico 2021” que, aunque los recientes avances en quimioterapia han logrado una reducción considerable del tumor en muchos casos de AGC (Cáncer gástrico avanzado), es difícil obtener la curación solo con quimioterapia. La media de supervivencia lograda en ensayos clínicos nacionales e internacionales para la enfermedad en esta etapa sigue siendo de unos 15 meses. El objetivo actual de la quimioterapia es retrasar la manifestación de los síntomas relacionados con la enfermedad o mejorarlos y prolongar la supervivencia⁸⁴.

Los beneficios clínicos de la quimioterapia se han demostrado en ensayos aleatorios controlados en los que se comparó la quimioterapia con los mejores cuidados de apoyo en pacientes. Por lo tanto, la quimioterapia sistémica es el tratamiento que se debe considerar principalmente para los pacientes con cáncer gástrico avanzado y aquellos que se han sometido a una resección no curativa. La quimioterapia sistémica está indicada para pacientes con cáncer gástrico avanzado es decir para pacientes con cáncer gástrico irresecable (cáncer localmente avanzado y/o metástasis a distancia) o recurrente⁸⁴.

Actualmente la guía empleada en Japón “Directrices japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico 2021” nos revela que la quimioterapia empleada para cáncer gástrico avanzado no está basada para dar de alta la enfermedad o con fines curativos, pero si para prolongar su supervivencia y mejorar su sintomatología. Además, revela que la quimioterapia sistémica es el tratamiento que se debe considerar principalmente para los pacientes con cáncer gástrico avanzado. Al igual que en Costa Rica en ambos sectores público y privado la terapia va enfocada a mejorar calidad de vida y prolongar el tiempo de supervivencia, no aborda un enfoque curativo.

4.2.4 Tratamiento de primera línea para el cáncer gástrico avanzado/recurrente irresecable

Dado que los regímenes que contienen trastuzumab se han convertido en el tratamiento estándar para el cáncer gástrico HER2 positivo, se recomienda encarecidamente realizar pruebas de HER2 en todos los pacientes que vayan a recibir quimioterapia para el cáncer gástrico inoperable/metastásico⁸⁴.

En el tratamiento sistémico del cáncer gástrico avanzado, en primera línea los esquemas terapéuticos varían según el estado de HER2. En pacientes HER2 negativos, se utilizan combinaciones basadas en fluoropirimidinas y platinos, como 5-fluorouracilo con cisplatino (5-FU/CDDP), 5-fluorouracilo con leucovorina (5-FU/LV), 5-FU/LV con paclitaxel, S-1 en monoterapia o S-1 combinado con docetaxel. En pacientes HER2 positivos, se recomienda la combinación de 5-FU con cisplatino más trastuzumab, o FOLFOX (5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina y oxaliplatino) más trastuzumab⁸⁴.

En segunda línea, para pacientes HER2 negativos se emplean esquemas con taxanos y otros agentes como paclitaxel semanal, nab-paclitaxel semanal, docetaxel, irinotecán, así como terapias dirigidas como ramucirumab, ya sea en monoterapia o en combinación con irinotecán o nab-paclitaxel. En pacientes HER2 positivos, se considera la combinación de trastuzumab con alguno de los esquemas quimioterapéuticos utilizados en ausencia de tratamiento previo con este anticuerpo monoclonal⁸⁴.

En el cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado en el que no está indicada la terapia local, la NCCN indica que la quimioterapia sistémica es el tratamiento principal. En pacientes con adenocarcinoma gástrico HER2 positivo, se puede añadir trastuzumab a esquemas de quimioterapia basados en fluoropirimidina y cisplatino como tratamiento de primera línea, evitando su combinación con antraciclinas debido al riesgo de toxicidad⁸⁰.

Tanto para HER2 positivos y HER2 negativos se emplea y se resalta la importancia de utilizar trastuzumab que es una terapia dirigida no presente en el país en el sector público, pero si está vigente en el sector privado. Ya que, trastuzumab se han convertido en el tratamiento estándar para el cáncer gástrico HER2 positivo. Pero cuando se trata de pacientes HER2 negativos, si está vigente Costa Rica, tanto el sector público como privado ya que ambos tienen esquemas con platino y fluoropirimidinas.

4.2.5 Cáncer gástrico HER2 negativo

En resumen, la lista de regímenes recomendados para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado o recurrente (AGC) irreseccable incluye diversas combinaciones de fluoropirimidina y platino, excepto el régimen FP (fluoropirimidina–platino) original. Se investigó la utilidad de los inhibidores de puntos de control inmunitario en el tratamiento de primera línea del AGC (cáncer gástrico avanzado), y el nivolumab en combinación con quimioterapia CapeOX (capecitabina-oxaliplatino), FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) y SOX (S-1-oxaliplatino) mostró una mayor eficacia en comparación con la quimioterapia sola⁸⁴.

Los tratamientos de primera línea empleados en Japón para HER2 negativo están también en el Manual de Tratamiento para Cáncer de Costa Rica y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que son los que se utilizan en la Caja Costarricense del Seguro Social y el Hospital Metropolitano de Costa Rica, por lo que en ese aspecto ambos sectores se puede considerar que están bien.

Por lo tanto, estas combinaciones se han convertido en el régimen recomendado. Sin embargo, dado que no se ha demostrado claramente un beneficio en la supervivencia del nivolumab en combinación con quimioterapia para los pacientes de alto riesgo o deterioro físico se debe considerar el equilibrio entre el riesgo y el beneficio de la quimioterapia sola y en combinación con nivolumab según el estado del paciente, y cualquiera de los dos tratamientos puede seleccionarse con el consentimiento informado del paciente⁸⁴.

En caso de cáncer gástrico Her2 positivo, una combinación de trastuzumab con S-1 + Platino tres veces por semana o convencional, combinaciones de trastuzumab con capecitabina más oxaliplatino (CapeOX) o S-1 más oxaliplatino (SOX) son los regímenes recomendados, ya que su eficacia se demostró de forma consistente en dos estudios de fase II sucesivos⁸⁴.

Aquí se sigue resaltando la importancia de trastuzumab, sin embargo, como anteriormente se mencionó, solo El Hospital Metropolitano lo contempla en su guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN), no la Caja Costarricense del Seguro Social. Aunque ambas guías mencionan el resto de los medicamentos, pero no dichos en esquemas.

4.2.6 Tratamiento de segunda línea para el cáncer gástrico avanzado/recurrente irresecable

No se ha realizado ninguna comparación directa entre pembrolizumab y paclitaxel más ramucirumab en la población con alta alteración molecular. Por lo tanto, es difícil determinar cuál es la opción que hay que tomar como prioridad para los pacientes con cáncer gástrico con alto índice de alteración molecular, si el paclitaxel más ramucirumab o el pembrolizumab⁸⁴.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario no están aprobados como tratamiento de primera línea, pero tras su aprobación, se recomienda la monoterapia con pembrolizumab (en el caso de alteración molecular alto) en el tratamiento de segunda línea solo para los casos en los que no se hayan utilizado previamente inhibidores de puntos de control inmunitario⁸⁴.

4.2.7 Tratamiento de tercera línea o posterior para el cáncer gástrico avanzado/recidivante irresecable.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario no están aprobados como tratamiento de primera línea, y la monoterapia con nivolumab en el tratamiento de tercera línea se recomienda solo para casos en los que no se hayan utilizado previamente inhibidores de puntos de control inmunitario⁸⁴.

Los medicamentos mencionados son terapias dirigidas los cuales no tienen realmente muchos estudios según la guía “Directrices japonesas para el tratamiento del cáncer gástrico 2021”, además que no se emplean o se dice algo de ellos al respecto en las guías del sector privado y público las cuales son National Comprehensive Cancer Network y El Manual de Tratamiento de Cáncer en Costa Rica.

4.2.8 Quimioterapia adyuvante (Importancia clínica de la quimioterapia adyuvante posoperatoria).

La quimioterapia adyuvante posoperatoria se administra con la intención de reducir la recurrencia mediante el control de las células tumorales residuales tras la resección curativa. Se informa de que el tratamiento con S-1 más oxaliplatino (SOX) prolongaba significativamente la supervivencia libre de enfermedad, que es el criterio de valoración principal, en comparación con S-1 en el ensayo de fase III ARTIST2 de quimioterapia adyuvante para el estadio posoperatorio (pEstadio) II/III con disección D2. Por lo tanto, se recomienda la quimioterapia adyuvante con S-1 solo o en combinación para el cáncer gástrico en estadio pII/III, ya que se ha demostrado que mejora la supervivencia tras la resección curativa⁸⁴.

Al analizar, la terapia S-1 más oxaliplatino (SOX) se podría considerar para implementar en Costa Rica en ambos sectores del país debido a los estudios que afirman que prolongan la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global del paciente. Se podría considerar una buena estrategia para aumentar el tiempo de supervivencia de un paciente con Cáncer Gástrico avanzado en Costa Rica.

4.2.9 Cuidados paliativos

En Japón, los cuidados de apoyo son la prevención, el tratamiento y la atención para reducir los síntomas causados por el cáncer en sí y los efectos secundarios, las complicaciones y las secuelas asociadas al tratamiento del cáncer en el Plan Básico para la Promoción del Control del Cáncer. Además, existe una gran superposición entre ambos, por lo que es adecuado considerarlos de forma global como medicina de apoyo o paliativa⁸⁴.

Los pacientes con cáncer gástrico y sus familias también sufren diversos dolores mentales, sociales y espirituales, además de los dolores físicos, al igual que otros tipos de cáncer. Los cuidados paliativos y de apoyo para el dolor común a todos estos tratamientos contra el cáncer tienen un papel fundamental en el tratamiento médico del cáncer⁸⁴.

En ambos sectores, tanto público como privado en Costa Rica, no se llega a tomar en cuenta la terapia paliativa con enfoque a los diversos dolores mentales, sociales y espirituales. Por lo que al analizarse se debería comenzar a implementarse programas de salud mental para estos pacientes. Ya que dicha enfermedad les puede causar depresión tanto al paciente como a la familia.

En el estudio Japonés la terapia neoadyuvante frente a la tradicional japonesa no dio un cambio positivo significativamente, por lo que se sugiere seguir la terapia tradicional. Cabe resaltar que, en Costa Rica, dicha terapia tradicional japonesa no se implementa en el país ni a nivel público ni privado, por lo que no se puede tener una comparativa real de que tan efectiva sería en la población costarricense la terapia neoadyuvante del estudio en cuestión la cual consta de S-1 más cisplatino más cirugía más quimioterapia adyuvante postoperatoria con S-1.

4.2.10 Análisis comparativo entre la Guía “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” con respecto al sector privado (Hospital Metropolitano) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social).

En cuanto a China, su guía vigente “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” divide la quimioterapia en quimioterapia paliativa, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante y terapia traslacional. La quimioterapia, se deben dominar estrictamente las indicaciones clínicas, se deben excluir las contraindicaciones y se debe implementar bajo la supervisión de oncólogos. La quimioterapia debe tener plenamente en cuenta la fase de la enfermedad, la edad, el estado físico, el riesgo del tratamiento, la calidad de vida y los deseos de los pacientes, a fin de evitar un tratamiento excesivo o insuficiente. Evaluación oportuna de la eficacia de la quimioterapia, seguimiento estrecho, prevención de reacciones adversas y ajuste adecuado de los medicamentos o la dosis⁸⁵.

La guía China “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” estructura muy claramente los distintos tipos de quimioterapia existentes y empleadas en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Lo cual resalta bastante si se compara con el Manual de Normas para el Tratamiento del Cáncer en Costa Rica, el cual no cuenta con un enfoque para cada tipo de quimioterapia, y al que además le falta quimioterapia adyuvante, neoadyuvante y terapia traslacional; está última es únicamente implementada en china. La guía China resalta la importancia de prevenir las reacciones adversas y ajustar el medicamento o dosis según las necesidades del paciente, por lo que debería ser necesario la supervisión del oncólogo y reportar cualquier reacción adversa.

En cuanto a la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en la cual se basa el Hospital Metropolitano de Costa Rica, también divide y especifica los tipos de quimioterapia existentes tales como, quimioterapia perioperatoria, adyuvante, quimiorradioterapia adyuvante y tratamiento sistémico para enfermedad avanzada o metastásica (quimioterapia paliativa). Es un punto en común que tiene China respecto al manejo terapéutico del Hospital Metropolitano de Costa Rica.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dice que las decisiones terapéuticas deben individualizarse considerando el estado funcional del paciente, las comorbilidades y sus

preferencias, además de requerir monitorización continua de la respuesta terapéutica y de la toxicidad durante la administración de terapias sistémicas⁸⁰.

Por lo tanto, el Hospital Metropolitano al basarse en la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), si llega a tener en común con China la importancia de individualizar las terapias oncológicas de acuerdo con las necesidades del paciente tomando en cuenta aspectos de función del paciente y así prevenir posibles reacciones adversas. A diferencia de la guía Manual de normas de tratamiento del cáncer en Costa Rica, que es la empleada por la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), la cual no indica nada respecto de individualizar o personalizar la terapia de acuerdo con la necesidad de cada paciente, dejando mayor posibilidad de tener reacciones adversas al paciente.

4.2.11 Quimioterapia Paliativa

En cuanto a la quimioterapia paliativa los regímenes comunes incluyen epirubicina + cisplatino + 5-fluorouracilo (ECF) y sus derivados EOX (epirubicina + oxaliplatino + capecitabina), ECX (epirubicina + cisplatino + capecitabina) y EOF (epirubicina + oxaliplatino + fluorouracilo), docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo (DCF) y sus programas mejorados FLOT (fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino + docetaxel), DOX (docetaxel + oxaliplatino + capecitabina) y DOS (docetaxel + oxaliplatino + S-1), etc⁸⁵.

La quimioterapia paliativa, que es un tipo de quimioterapia empleada en la guía China “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” son terapias triples dentro de las cuales la docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo (DCF), es la única que se emplea dentro del Manual para Tratar Cáncer en Costa Rica; pero no como un estándar de terapia. El resto como FLOT (fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino + docetaxel), DOX (docetaxel + oxaliplatino + capecitabina) y DOS (docetaxel + oxaliplatino + S-1), y epirubicina + cisplatino + 5-fluorouracilo (ECF) y sus derivados EOX (epirubicina + oxaliplatino + capecitabina), ECX (epirubicina + cisplatino + capecitabina) y EOF (epirubicina + oxaliplatino + fluorouracilo) no se incluyen en el Manual para Tratar el Cáncer en Costa Rica por la Caja Costarricense del Seguro Social.

Por otro lado, varias de las quimioterapias empleadas en China como primera línea también son empleadas en Costa Rica en el sector privado (Hospital Metropolitano) como lo son: epirubicina + cisplatino + 5-fluorouracilo (ECF) y sus derivados EOX (epirubicina + oxaliplatino +

capecitabina), ECX (epirubicina + cisplatino + capecitabina) y EOF (epirubicina + oxaliplatino + fluorouracilo), docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo (DCF) y sus programas mejorados FLOT (fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino + docetaxel), DOX (docetaxel + oxaliplatino + capecitabina) y DOS (docetaxel + oxaliplatino + S-1).

Como tratamiento de segunda línea, el nab-paclitaxel tiene la misma eficacia que el paclitaxel ordinario y rara vez provoca reacciones alérgicas. También es un fármaco quimioterapéutico opcional en la actualidad. Considere la quimioterapia con un solo agente con fluorouracilos orales o taxanos para pacientes con mal estado funcional y edad avanzada. Para los pacientes con cáncer gástrico avanzado con expresión positiva de HER2, se puede combinar trastuzumab, un fármaco de terapia molecular dirigida, con quimioterapia. Se puede considerar el uso de apatinib solo para pacientes con cáncer gástrico avanzado que hayan fracasado en dos regímenes de quimioterapia previos y se encuentren en buen estado físico⁸⁵.

El nab-paclitaxel, paclitaxel y apatinib son medicamentos que no forman parte del Manual de Normas para el Tratamiento del Cáncer en Costa Rica. Esto contrasta por completo con Costa Rica debido a que son terapias o tipos de fármacos que no se suelen emplear ni en la Caja Costarricense del Seguro Social ni en el sector privado que este caso es el sector muestra el Hospital Metropolitano. Mientras que fluorouracilos orales o taxanos, trastuzumab si aparecen en la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) la cual es una guía que se emplea en el Hospital Metropolitano de Costa Rica. Por otro lado, las fluoropirimidinas orales y los taxanos son los únicos que aparecen en el Manual de Tratamiento para Cáncer en Costa Rica. Esto último evidencia la brecha existente entre ambos sectores.

Aspectos para tomar en cuenta para los pacientes con cáncer gástrico metastásico recurrente son, que el régimen de tres fármacos es adecuado para aquellos con una gran carga tumoral y buen estado físico. La quimioterapia con un solo agente está indicada para pacientes de edad avanzada, en mal estado físico o con disfunción orgánica leve⁸⁵.

La edad, carga tumoral y estado físico del paciente son aspectos de importancia de tomar en cuenta al momento de elegir una quimioterapia específica; ya que van a determinar si se realiza terapias triples, dobles o individuales de un solo agente, en el caso de esta última opción para cuando el paciente este realmente grave o débil.

Si se llegara a presentar la metástasis peritoneal el cual es un tipo especial de metástasis en pacientes con cáncer gástrico avanzado, que a menudo afecta a la ingesta de alimentos y a la calidad de vida de los pacientes debido a la ascitis cancerosa y la obstrucción intestinal cancerosa. Según la distensión abdominal, se puede realizar un drenaje de ascitis y quimioterapia por perfusión intraperitoneal. Una vez mejorado el estado general, se puede optar por una quimioterapia sistémica combinada⁸⁵.

Este tipo de quimioterapia su objetivo principal es aliviar los síntomas clínicos, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Es adecuada para pacientes con buen estado sistémico, función básicamente normal de los órganos principales, que no pueden ser resecaados, con recurrencia postoperatoria, metástasis o paliativa⁸⁵.

El Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica establece que, en pacientes con cáncer gástrico avanzado, el abordaje terapéutico debe adecuarse a la extensión de la enfermedad, priorizando un manejo paliativo mediante quimioterapia sistémica y otras medidas de soporte cuando no existe intención curativa, con el fin de controlar la sintomatología y favorecer la calidad de vida del paciente⁷⁷.

Si se compara la Quimioterapia paliativa aplicada en China con la aplicada en Costa Rica, el sector privado (Hospital Metropolitano) tienen bastantes esquemas que ambos países siendo FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) el más empleado como modelo base en el sector privado. Por lo que se puede determinar que el sector privado si está empleando o incluyendo este tipo de quimioterapias. Por otro lado, La Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) si utiliza esquemas de tratamiento de quimioterapia paliativa con el fin de favorecer también la calidad de vida del paciente, más no con la intención de curar la enfermedad. Además, el Manual de Normas para el tratamiento del Cáncer en Costa Rica no define esquemas ni líneas de tratamiento con fines de tratamiento paliativo definidos. Esto último, imposibilita el poder comparar esquemas de tratamiento de quimioterapia paliativa entre la Caja Costarricense del Seguro Social la cual representa el sector público y la guía China “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China”.

4.2.12 Quimioterapia adyuvante

En cuanto a la quimioterapia adyuvante es recomendada en pacientes con estadios II y III tras una cirugía radical D2. La quimioterapia combinada debe completarse en un plazo de 6 meses, y

la quimioterapia con un solo agente no debe superar 1 año. Se recomienda el régimen combinado de fluorouracilo y platino para la quimioterapia adyuvante. Para los pacientes con mal estado físico, edad avanzada e intolerancia al régimen combinado, se considera la quimioterapia oral con fluorouracilo como monoterapia⁸⁵.

La guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empleada en el Hospital Metropolitano relata que se emplea la quimioterapia posoperatoria (capecitabina con oxaliplatino o cisplatino) como una opción para los pacientes con tumores T3–T4 y tumores T1–T2 con ganglios positivos tras una resección R0 y una disección modificada de ganglios linfáticos D2. A su vez destaca que la quimiorradiación posoperatoria es la opción preferida (categoría 1) para los pacientes sometidos a una disección de ganglios linfáticos inferior a D2. Las directrices también incluyen una definición general de las disecciones de ganglios linfáticos D1 y D2 en la sección Principios de cirugía, que resultará útil para la selección adecuada de pacientes para la quimioterapia posoperatoria. La quimiorradiación posoperatoria puede estar asociada con una mejora significativa en la supervivencia a dos años⁸⁰.

La quimioterapia adyuvante no se emplea en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) pero si en el Hospital Metropolitano, la cual suele desarrollar su esquema con la base de capecitabina con oxaliplatino o cisplatino. Se analiza que el sector privado de Costa Rica está vigente respecto al sistema empleado en China, mientras que el sector público la Caja Costarricense del Seguro Social no se encuentra en vigencia.

4.2.13 Quimioterapia neoadyuvante

En cuanto a quimioterapia neoadyuvante para el cáncer gástrico localmente avanzado sin metástasis a distancia (T3o T4), se recomienda la quimioterapia neoadyuvante, que debe combinarse con platino y fluorouracilo, o combinarse con paclitaxel para formar un régimen de quimioterapia combinada de tres fármacos basado en el régimen de dos fármacos, y no debe aplicarse con un solo fármaco. La duración de la quimioterapia neoadyuvante no debe exceder los 3 meses, por lo que se debe evaluar su eficacia a tiempo y valorar las reacciones adversas para evitar el aumento de las complicaciones quirúrgicas⁸⁵.

En la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) los esquemas de quimiorradiación preoperatoria incluyen paclitaxel con carboplatino (categoría 1), cisplatino con fluorouracilo (categoría 1, 2 y 3), oxaliplatino con fluorouracilo (categoría 1, 4 y 5), cisplatino con

capecitabina (categoría 6), oxaliplatino con capecitabina (categoría 7), irinotecán con cisplatino (categoría 2B) y docetaxel con cisplatino y una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) (categoría 2B, 9 y 10)⁸⁰.

Las quimioterapias neoadyuvantes son básicamente las mismas tanto para China como para el sector privado de Costa Rica (Hospital Metropolitano). Ambas tienen una base de platinos, fluorouracilos, y paclitaxel. Por otro lado, el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica el en el cual se basa la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) no establece un protocolo de quimioterapia neoadyuvante de forma explícita lo que limita su comparación con la guía asiática Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China.

4.2.14 Terapia de Conversión

En la guía China “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” también se habla sobre la terapia de conversión la cual es en el caso de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que inicialmente no son resecables pero no presentan metástasis a distancia, se puede considerar la quimioterapia o la quimiorradioterapia concurrente para reducir el tumor y convertirlo en resecable. Los regímenes de quimioterapia de la terapia de conversión se refieren a los regímenes de quimioterapia neoadyuvante y los regímenes de quimiorradioterapia concurrente se refieren al capítulo sobre radioterapia⁸⁵.

Aspectos para tomar en cuenta en este tipo de terapia en cáncer gástrico avanzado, es la diferencia de la quimioterapia neoadyuvante, la evidencia médica basada en la evidencia de la terapia de conversión se deriva principalmente de la experiencia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, y la resección R0 solo puede lograrse después de la regresión del tumor. Por lo tanto, la terapia de conversión resalta en el efecto de la reducción del tumor, por lo que se puede considerar activamente el esquema de quimioterapia con tres fármacos cuando los pacientes pueden tolerarlo⁸⁵.

En la guía China Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China de forma explícita el concepto de terapia de conversión en cáncer gástrico localmente avanzado irresecable sin metástasis a distancia. Este enfoque no se encuentra en el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica en el cual se basa la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Por su parte, las guías del National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) no emplean el término de forma explícita, pero sí incluyen estrategias terapéuticas en las que se basa la terapia de conversión que son la quimioterapia neoadyuvante y la quimiorradioterapia preoperatoria, orientadas a la reducción tumoral.

4.2.15 Radioterapia

La radioterapia es uno de los tratamientos más importantes para los tumores malignos. La radioterapia puede reducir el riesgo de recurrencia local mediante la irradiación de la ubicación del tumor primario y el área de drenaje linfático. Actualmente, tanto la guía estadounidense NCCN como la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan el modo de tratamiento de quimiorradioterapia antes o después de la cirugía para el cáncer gástrico localmente avanzado en circunstancias específicas. Con el desarrollo y la amplia promoción de la cirugía D2, las indicaciones y el alcance de la radioterapia se han convertido en temas candentes. En cuanto a la radioterapia preoperatoria para el cáncer gástrico localmente avanzado, especialmente para el cáncer de la unión gastroesofágica, múltiples estudios han demostrado que la quimiorradioterapia preoperatoria concurrente puede reducir significativamente la carga tumoral y mejorar el efecto terapéutico del tumor⁸⁵.

Las indicaciones y el alcance de la radioterapia se han convertido en temas de importancia. En cuanto a la radioterapia preoperatoria para el cáncer gástrico localmente avanzado, especialmente para el cáncer de la unión gastroesofágica, múltiples estudios han demostrado que la quimiorradioterapia preoperatoria concurrente puede reducir significativamente la carga tumoral y mejorar el efecto terapéutico del tumor⁸⁵.

En pacientes con cáncer gástrico con metástasis a distancia, la irradiación de los focos primarios o metastásicos según la situación puede lograr el objetivo de aliviar la obstrucción, la compresión, el sangrado o el dolor, y mejorar la calidad de vida⁸⁵.

Las guías internacionales, como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza la quimiorradioterapia preoperatoria o posoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado, con el objetivo de reducir la carga tumoral y mejorar los resultados quirúrgicos. A diferencia del Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica utiliza la radioterapia exclusivamente con finalidad paliativa, que sería con el fin de controlar síntomas como sangrado, dolor u obstrucción, sin incorporar esquemas de quimiorradioterapia con intención neoadyuvante o adyuvante.

4.2.16 Terapia dirigida

La guía China “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” también habla sobre la terapia dirigida, que entre sus medicamentos se encuentra el Trastuzumab, el cual es para pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado que presentan sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico. Se recomienda combinar el trastuzumab, un fármaco de terapia molecular dirigida, con quimioterapia. La población adaptativa son los pacientes que no han recibido el tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica, o los pacientes que no han recibido el tratamiento de segunda línea o superior contra el HER2⁸⁵.

Dentro de sus contraindicaciones están pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia no controlada de alto riesgo, angina que requiere medicación, valvulopatía con importancia clínica, infarto de miocardio transmural en el electrocardiograma e hipertensión mal controlada⁸⁵.

Cuando se realizó la evaluación previa al tratamiento y luego una evaluación de monitorización durante el tratamiento se encontraron distintas reacciones adversas entre ellas están, que el trastuzumab incluyen principalmente toxicidad miocárdica, reacción a la infusión, toxicidad hematológica y toxicidad pulmonar. Por lo tanto, antes de la aplicación se debe evaluar de forma exhaustiva el historial médico del paciente, su estado físico, el estado basal del tumor, el estado del HER2 y la función cardíaca⁸⁵.

Aspectos para tomar en cuenta durante el tratamiento de trastuzumab es que en pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2-positivo tras el progreso de la quimioterapia de primera línea, si se ha aplicado trastuzumab en la primera línea, aún no se dispone de una base empírica de alto nivel para la aplicación cruzada, y se recomienda realizar una biopsia si las condiciones lo permiten. Aunque los resultados preliminares de estudios observacionales prospectivos multicéntricos en China sugieren que la continuación del trastuzumab combinado con quimioterapia puede prolongar la mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS), todavía no se recomienda para la práctica clínica⁸⁵.

En la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) relata la adición de trastuzumab a la quimioterapia con cisplatino y una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) que se establece como el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con adenocarcinoma

gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo. Debido a que la adición de trastuzumab a la quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo, en comparación con la quimioterapia sola⁸⁰.

La guía china “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” emplea la terapia dirigida anti-HER2, recomendando el uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado con sobreexpresión del receptor HER2, sin tratamiento previo de primera línea para enfermedad metastásica. Esto coincide con las recomendaciones de las guías internacionales del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empleada por el sector privado (Hospital Metropolitano) la cual establece el uso de trastuzumab combinado con fluoropirimidina y platino como tratamiento estándar en primera línea para cáncer gástrico HER2-positivo.

A diferencia del Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica empleado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) no se utiliza ni se menciona la terapia dirigida con trastuzumab u otra de ese estilo. Se debe tomar en cuenta sus contraindicaciones cardiovasculares y efectos adversos por lo que es indispensable evaluar estado físico del paciente; sin embargo, es importante estudiar dicha terapia ya que puede prolongar la tasa de supervivencia total.

4.2.17 Inmunoterapia

Otra terapia que se implementa en China es la Inmunoterapia, la cual con la amplia aplicación de los inhibidores de puntos de control inmunitario, la quimioterapia de primera línea combinada con el anticuerpo monoclonal contra la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y la terapia de tercera línea con un solo agente de anticuerpo monoclonal PD-1 para el cáncer gástrico avanzado han obtenido resultados positivos en estudios clínicos aleatorizados de fase III⁸⁵.

En la guía National comprehensive Cancer Network (NCCN) relata que los inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos anti-PD-1, son opciones terapéuticas en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico con características moleculares específicas⁸⁰.

La guía china “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” incorpora la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-

1) en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, tanto en combinación con quimioterapia en primera línea como en monoterapia en líneas posteriores, respaldada por ensayos clínicos fase III.

Esto mismo se utiliza en el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) la cual emplea el sector privado de Costa Rica, muestra del presente trabajo (Hospital Metropolitano) que incluyen la inmunoterapia como opción terapéutica en escenarios seleccionados según biomarcadores. A diferencia del “Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica” que no emplea la inmunoterapia para el cáncer gástrico avanzado.

4.7.18 Tratamiento con medicina tradicional china (MTC)

El Tratamiento con medicina tradicional china (MTC) puede ayudar a mejorar las complicaciones posoperatorias, reducir las reacciones adversas a la radioterapia y la quimioterapia, y mejorar la calidad de vida de los pacientes, por lo que puede utilizarse como un importante medio auxiliar para el tratamiento del cáncer gástrico. En el caso de pacientes de edad avanzada, con mal estado físico y enfermedades graves que no toleran el tratamiento con medicina occidental, el tratamiento con medicina tradicional china puede utilizarse como tratamiento auxiliar⁸⁵.

Para la detección precoz de lesiones precancerosas (como gastritis atrófica crónica, pólipos adenomatosos gástricos, gastritis residual, úlcera gástrica, etc.), se puede optar por el tratamiento con medicina china, y el ajuste de la estructura de la dieta y el estilo de vida puede retrasar el desarrollo de tumores⁸⁵.

El tratamiento de apoyo/paliativo del cáncer gástrico tiene como objetivo aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, controlar las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y mejorar el cumplimiento de la terapia antitumoral. Todos los pacientes con cáncer gástrico deben ser examinados, evaluados y tratados con cuidados de apoyo/paliativos a lo largo de sus vidas. Esto incluye no solo los síntomas físicos comunes, como hemorragias, obstrucciones, dolor y náuseas/vómitos, sino también problemas psicológicos, como trastornos del sueño, ansiedad y depresión. Mientras tanto, se debe reforzar la orientación y el seguimiento pertinentes en materia de rehabilitación para los supervivientes de cáncer⁸⁵.

En la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) los cuidados paliativos son un enfoque de atención centrado en el paciente, la familia y los cuidadores, que se enfoca en el manejo óptimo de los síntomas que causan malestar, utilizando al mismo tiempo el cuidado psicosocial y

espiritual de acuerdo con las necesidades, valores, creencias y cultura del paciente y su familia. El objetivo de los cuidados paliativos es anticipar, prevenir y reducir el sufrimiento, promover mecanismos de afrontamiento adaptativos y apoyar la mejor calidad de vida posible para los pacientes y sus familias, independientemente del estadio de la enfermedad o de la necesidad de otros tratamientos. Se deben iniciarse desde el momento del diagnóstico y brindarse de forma concomitante con terapias dirigidas a la enfermedad y a la prolongación de la vida⁸⁰.

La guía china “Directrices nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico 2022 en China” utiliza la medicina tradicional china como tratamiento auxiliar en el cáncer gástrico, con el objetivo de mejorar complicaciones posoperatorias, reducir toxicidad asociada a quimioterapias y radioterapia, así optimizar la calidad de vida, en pacientes de edad avanzada o con mal estado funcional.

Este enfoque no es contemplado por las guías internacionales del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ni por el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, los cuales no incluyen terapias tradicionales o alternativas en el manejo del cáncer gástrico. Pero si existe en ambos casos los cuidados de apoyo y cuidados paliativos, con el propósito de mejorar lo sintomático y mejorar la calidad de vida. No obstante, el desarrollo de estos cuidados es mayor en las guías internacionales como la que emplea el Hospital Metropolitano (National Comprehensive Cancer Network) y asiáticas que en el sector público que es la Caja Costarricense del Seguro Social.

4.2.19 Análisis comparativo entre el tratamiento farmacológico implementado en Italia con respecto al sector privado (Hospital Metropolitano) y el sector público (Caja Costarricense del Seguro Social)

Según la guía de Italia “Directrices del Grupo Italiano de Investigación sobre el Cáncer Gástrico (GIRCG) para la estadificación y el tratamiento del cáncer gástrico: 2015” la terapia adyuvante (quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia) podría recomendarse en pacientes tratados quirúrgicamente por cáncer gástrico en estadio II-III, en resección R1 o en caso de metástasis en los ganglios linfáticos⁸⁶.

El beneficio de un tratamiento adyuvante basado en 5-FU en estadio II-III, mostró una reducción de la mortalidad a 5 años del 18 % en el grupo experimental. En las poblaciones asiáticas, se confirmó el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia global tras la resección

D2, en el que se evaluó el S-1 adyuvante; la tasa de supervivencia a 5 años fue 71,7 % en el grupo de quimioterapia frente al 61,1 % en el grupo de solo cirugía⁸⁶.

El ensayo CLASSIC evaluó una quimioterapia adyuvante con capecitabina y oxaliplatino tras una gastrectomía D2 y comunicó una mejora significativa de la supervivencia global de 5 años y de la supervivencia libre de enfermedad con 5 años del 68 % en el grupo de quimioterapia adyuvante y del 53 % en el grupo de cirugía sola. En pacientes médicamente aptos con cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado, no resecable, se recomienda la quimioterapia. La quimioterapia puede proporcionar paliación, mejorar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en comparación con los mejores cuidados de apoyo en pacientes con enfermedad metastásica⁸⁶.

Nuevamente se resalta la importancia de la terapia adyuvante la cual no se hace presente en tanto en el sector público, es decir la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Se demuestra que está puede extender el periodo de supervivencia tanto libre de enfermedad como global hasta de 5 años. En este caso se relaciona directamente al esquema de 5-FU con S-1, y capecitabina con oxaliplatino en la práctica italiana. La terapia adyuvante es un aspecto para mejorar en las guías terapéuticas costarricenses.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) señala que la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas en combinación con compuestos de platino, como CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) o FOLFOX (leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino), constituye una opción recomendada tras la cirugía, particularmente cuando se ha realizado una disección ganglionar adecuada (D2). Asimismo, en pacientes que no recibieron tratamiento perioperatorio y que presentan resección con márgenes negativos, pero con disección ganglionar insuficiente, se puede considerar quimiorradioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas para reducir el riesgo de recurrencia locorregional⁸⁰.

Tanto el Grupo Italiano de Investigación sobre el Cáncer Gástrico (GIRCG) como las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), utilizadas como referencia en el Hospital Metropolitano, coinciden en resaltar la importancia de la terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer gástrico después de la resección quirúrgica. Las guías italianas mencionan que la terapia adyuvante puede recomendarse en pacientes con enfermedad en estadio II–III, en casos de resección R1.

Además, el beneficio de esquemas basados en fluoropirimidinas como 5-FU, así como el uso de S-1 y combinaciones de capecitabina con oxaliplatino, que han demostrado mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. De manera similar, la NCCN recomienda quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas combinadas con compuestos de platino, particularmente esquemas como CAPOX o FOLFOX, tras la cirugía con disección ganglionar adecuada (D2), y toma en cuenta también la quimiorradioterapia adyuvante en pacientes que no recibieron tratamiento perioperatorio o presentan disección ganglionar insuficiente, con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia. En este contexto, ambas guías coinciden en que la terapia adyuvante contribuye a mejorar la supervivencia, lo que evidencia la relevancia de su implementación, especialmente considerando que el Hospital Metropolitano se guía por las recomendaciones de la NCCN y que este enfoque no se aplica normalmente en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

4.2.20 Regímenes de quimioterapia.

Actualmente, las combinaciones basadas en platino y fluoropirimidina se aceptan como regímenes farmacológicos de primera línea. Se observaron tasas de respuesta más altas en los pacientes que recibieron quimioterapia combinada frente a la monoterapia. Se recomiendan los regímenes ECF (epirubicina, cisplatino y 5-FU) y DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) como quimioterapia de primera línea. Sin embargo, el DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) se asoció con un aumento de la mielosupresión y complicaciones infecciosas⁸⁶.

El oxaliplatino puede representar una alternativa al cisplatino con una actividad al menos comparable y un perfil de toxicidad global favorable. La capecitabina es una fluoropirimidina de administración oral que se convierte en fluorouracilo intracelularmente. Varios estudios han evaluado la capecitabina, como agente único o en regímenes combinados, en pacientes con cáncer gástrico. El estudio REAL-2 comparó la capecitabina con el fluorouracilo y el oxaliplatino con el cisplatino. Los resultados de este estudio sugieren que la capecitabina y el oxaliplatino son tan eficaces como el fluorouracilo y el cisplatino, respectivamente. La irinotecán, es el agente único o en combinación, puede ser una alternativa cuando no se puede administrar un tratamiento basado en platino⁸⁶.

En Costa Rica a pesar de que se consideren los mejores regímenes de terapia primaria en Italia, ECF (epirubicina, cisplatino y 5-FU) y DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) no están dentro de los

esquemas terapéuticos de del sector privado (Hospital Metropolitano de Costa Rica) y sector público (Caja Costarricense del Seguro Social). Además, de llegar a emplearse, se tiene que realizar la terapia el DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) cuidadosamente debido a que se asocia a mielosupresión y complicaciones infecciosas. La ventaja es que en ambos sectores si se aplica o se tienen medicamentos para formar los esquemas de capecitabina – oxaliplatino y fluorouracilo - cisplatino. Por lo que se puede aplicar dicha combinación de esquemas sin complicaciones.

El ensayo REGARD demostró un beneficio en la supervivencia con ramucirumab para los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado que progresaba tras la quimioterapia de primera línea. Según los resultados del ensayo REGARD, se recomienda el ramucirumab como agente único para el cáncer gástrico avanzado con progresión de la enfermedad o tras un tratamiento previo con quimioterapia basada en platino o fluoropirimidina⁸⁶.

Las terapias dirigidas son novedosas en Europa y Asia, la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) implementada en el Hospital Metropolitano también uno de ellos el cual es el trastuzumab. Sin embargo, el Manual de Tratamiento de Cáncer Gástrico de Costa Rica el cual emplea la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) no menciona ningún tipo de terapia dirigida. Se vuelve a destacar nuevamente la importancia de actualizar las guías terapéuticas y buscar nuevos medicamentos más innovadores que se emplean en la actualidad en el continente asiático y europeo. Esto debido a que las terapias dirigidas son favorables para aumentar la tasa de supervivencia global, supervivencia libre progresión de la enfermedad y calidad de vida del paciente.

La Tabla 5 presenta un resumen comparativo del abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en diversos países, incluyendo aspectos como los esquemas de primera línea, uso de terapias dirigidas e inmunoterapia, opciones de segunda línea, supervivencia general alcanzada, estrategias terapéuticas multidisciplinarias y principales brechas identificadas en cada contexto.

Tabla 5. Resumen comparativo del abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en diversos países.

Resumen comparativo del abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en diversos países.

(Autor, año) / Región	Esquema de terapia de primera línea	Terapias dirigidas	Terapias de segunda línea	Supervivencia general	Enfoque terapéutico	Brecha identificada
Kazajstán	-Régimen FLOT para cáncer gástrico localmente avanzado: -Docetaxel 50 mg/m ² -Oxaliplatino 85 mg/m ² -Leucovorina 200 mg/m ² -5-FU 2600 mg/m ² en	-Terapias anti-HER2: trastuzumab, disitamab -Inmunoterapia (ICI): inhibidores de puntos de control inmunitario -Anti-VEGF: apatinib -Inhibidores de CLDN18.2	No mencionado	-FLOT: mediana de OS = 50 meses -FOLFOX neoadyuvante: OS a 4 años = 78 % -Pembrolizumab + quimioterapia: mediana de OS = 60.7 meses -HIPEC + quimioterapia: OS a 3 años = 73.9 % -Cisplatino + sellador de fibrina:	Abordaje multidisciplinario: -Cirugía radical con linfadenectomía como estándar. -Quimioterapia perioperatoria para mejorar la supervivencia -Terapias dirigidas como opción personalizada -Evaluación de la quimioterapia intraperitoneal (IPC)	-Falta de revisiones integrales sobre uso de quimioterapia sistémica e intraperitoneal. -Valor clínico de subtipos moleculares aún no establecido. -Pruebas moleculares no integradas en la práctica clínica estándar. -Evidencia limitada o inconclusa sobre HIPEC y PIPAC.

	<p>infusión de 24 h</p> <p>-Se administra en 4 ciclos preoperatorios y 4 posoperatorios, cada dos semanas.</p>			<p>OS a 3 años = 61.9 %</p> <p>-Bevacizumab + quimioterapia: OS a 3 años = 17.6 meses</p>	<p>como complemento regional.</p>	<p>-Variabilidad metodológica en estudios de IPC.</p> <p>-Falta de consenso sobre selección de agentes y técnicas para IPC.</p> <p>-Se necesita investigación clínica de alta calidad para optimizar esquemas y combinar terapias dirigidas e intraperitoneales de forma efectiva.</p>
China	<p>-Resección mucosal endoscópica (EMR) para lesiones con riesgo</p>	No menciona	-No se detallan esquemas de segunda línea específicos.	-Cáncer gástrico temprano: tasa de supervivencia a 5 años del 90 %.	<p>-Abordaje multidisciplinario para cáncer gástrico temprano.</p> <p>-Combinación de técnicas</p>	-Controversias en estrategias terapéuticas y falta de consenso en guías clínicas.

<p>mínimo de metástasis ganglionar.</p> <p>-Disección submucosa endoscópica (ESD) para lesiones mayores o con ulceración.</p> <p>-Cirugía laparoscópica para casos que requieren resección extensa o disección ganglionar.</p>		<p>-Se menciona la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante como parte del manejo locorregional.</p>	<p>-Supervivencia libre de recurrencia:</p> <p>-EMR: 82.5 %</p> <p>-ESD: 100 %</p> <p>-Cirugía laparoscópica (LADG): OS del 95.9 %</p> <p>-Cirugía abierta (ODG): OS del 94.9 %</p> <p>-Estadio IA/IB: supervivencia libre de enfermedad superior al 98 %</p>	<p>endoscópicas y quirúrgicas.</p> <p>-Promoción de cirugía mínimamente invasiva y resección ganglionar limitada.</p> <p>-Tratamiento personalizado según características tumorales.</p> <p>-Se enfatiza la necesidad de más estudios clínicos que respalden estas estrategias.</p>	<p>-Dificultades en detección de metástasis ganglionares en cáncer submucoso.</p> <p>-Limitaciones en implementación de tecnologías emergentes como:</p> <p>-SNNS (disección ganglionar guiada por ganglio centinela)</p> <p>-NOTES (cirugía endoscópica transluminal por orificios naturales)</p> <p>-Requiere más evidencia científica para validar nuevas técnicas.</p>
--	--	--	---	---	--

Alemania, Austria y Suiza	Combinación de platino (oxaliplatino o cisplatino) + fluoropirimidina (5-FU, capecitabina o S-1). HER2+: agregar trastuzumab. PD-L1+: agregar nivolumab.	HER2+: trastuzumab. PD-L1+: nivolumab.	Paclitaxel, docetaxel, irinotecán. Estándar: ramucirumab + paclitaxel. MSI-H: pembrolizumab. HER2+: trastuzumab deruxtecán.	Mediana < 1 año. Nivolumab + QT: 14,4 vs. 11,1 meses (HR 0,71). Pembrolizumab + QT: HR 0,78. FTD/TPI mejora OS vs. placebo.	Quimioterapia perioperatoria + cirugía o resección endoscópica. En estadio IV: enfoque paliativo, soporte nutricional y psicosocial.	Falta de acceso a cuidados integrales (nutrición/síntomas). Uso de terapias no aprobadas. Evidencia limitada en escenarios como resección oligometastásica.
España	HER2+: combinación de cisplatino + fluoropirimidina con trastuzumab.	Trastuzumab: HER2+ (primera línea). T-DM1 y pertuzumab: en investigación para HER2+.	Indicada tras falla de primera línea. Fármacos: irinotecán, docetaxel,	Trastuzumab añade 5 meses de SG en HER2+. Quimioterapia adyuvante con 5-FU mejora SG en 6%.	- Enfoque multidisciplinario: terapia neoadyuvante y adyuvante para tumores resecables localmente avanzados.	Acceso limitado a terapias de 2. ^a /3. ^a línea. Falta de marcadores moleculares universales. Modelos pronósticos

	HER2 negativa: TCF, FOLFIRI o IF.	Ramucirumab: segunda línea (anti-VEGFR-2). AntiPD-1 / antiPD-L1: actividad preliminar en tumores GI altos.	paclitaxel, ramucirumab. Evidencia sólida basada en ensayos clínicos fase III. Ramucirumab + paclitaxel mejora significativamente la supervivencia global en segunda línea (RAINBOW).	Terapias neoadyuvantes/adyuvantes aumentan SG y tasas de resección R0. Quimioterapia perioperatoria mejora DFS y SG.	- Secuencia de tratamiento: quimioterapia perioperatoria para aumentar tasas de resección R0 y mejorar la supervivencia. - Enfoque paliativo: quimioterapia de segunda línea para mejorar la calidad de vida y la supervivencia. - Seguimiento regular para detección temprana de recurrencia y manejo de síntomas.	aún en desarrollo. Controversias en seguimiento >5 años. Necesidad de evaluar terapia radiada perioperatoria.
--	-----------------------------------	--	---	--	---	---

			Trastuzuma b añade aproximada mente 4-5 meses de supervivenc ia global en tumores HER2+.			
China	FLOT: 5-FU, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel cada 2 semanas (4 ciclos). SOX: oxaliplatino y S-1 oral en ciclos de 3 semanas (3 ciclos).	Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) mencionado para HER2+. FLOT y SOX considerados como base para combinaciones futuras con inmunoterapia y terapias dirigidas.	No menciona	Mediana SG: FLOT = 61.5 meses; SOX = 67.8 meses. SG a 3 años: FLOT = 62.5%; SOX = 55.9%. No hubo diferencia significativa entre ambos regímenes (HR 1.101, p = 0.76).	Comparación de FLOT y SOX como esquemas neoadyuvantes en CGA localmente avanzado. Se aplica tratamiento combinado con cirugía (gastrectomía D2). Regímenes detallados con dosis y frecuencia	Falta de comparación directa robusta entre FLOT y SOX. Poca generalización: muestra homogénea de un solo centro en China. Ausencia de estratificación por inestabilidad microsatelital u otros biomarcadores. Estudio no diseñado

					específica. Selección personalizada según factores clínico-patológicos. Estrategia integral con quimioterapia adyuvante y cirugía estandarizada.	para evaluar equivalencia formal.
China	Quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia preoperatoria, seguida de cirugía (CTS, RTS, CRTS).	No menciona	No menciona	No menciona	Estrategia basada en terapias neoadyuvantes combinadas con cirugía. Se analiza la secuencia de quimioterapia, radioterapia o ambas antes de la intervención quirúrgica, con el objetivo de mejorar la tasa de	Falta de comparaciones directas entre regímenes neoadyuvantes. Calidad limitada de la evidencia por sesgos en ECA y estudios no aleatorizados. Escasa comprensión del impacto de factores individuales en los resultados.

					supervivencia y reducir complicaciones.	Necesidad de mejorar la supervivencia, reducir mortalidad y complicaciones.
China	Quimioterapia combinada con inmunoterapia (ICIs) en comparación con quimioterapia sola para cáncer gástrico avanzado. Esquemas específicos no detallados.	Uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs); sí incluye terapias dirigidas específicas.	No menciona	No menciona	Atención multidisciplinaria que propone inmunoterapia combinada con quimioterapia como una evidencia emergente, para el tratamiento perioperatorio y sistémico en cáncer gástrico avanzado.	Cobertura limitada de ICIs y modalidades terapéuticas. Falta de datos actualizados (ej. KEYNOTE-595). Pequeño tamaño muestral y heterogeneidad entre esquemas. Restricción a ciertos tipos de ICIs (PD-1/PD-L1).
Japón	DCF (docetaxel, cisplatino, 5-	Trastuzumab (HER2+). Ramucirumab	Ramucirumab + paclitaxel	SG: DCF (9.2 meses) vs. CF (8.6);	Atención multidisciplinaria con cirugía paliativa,	Dificultad para ensayos fase III por heterogeneidad.

	FU), CF (cisplatino y fluorouracilo), epirubicina + cisplatino + capecitabina, S-1 + cisplatino. Trastuzumab en tumores HER2+, ramucirumab en monoterapia o combinado con paclitaxel.	(VEGFR-2) para enfermedad avanzada. Ambas terapias buscan mejorar supervivencia y reducir toxicidad.	propuesto como nuevo estándar (RAINBO W). Docetaxel mostró mejora de SG vs. cuidados paliativos (COUGAR-02).	epirubicina/capecitabina/oxaliplatino (11.2) vs. ECF (9.9); S-1 + cisplatino (13) vs. S-1 (11); trastuzumab mejora de 11.1 a 13.8 meses (ToGA); ramucirumab (5.2 vs. 3.8); ramucirumab + paclitaxel (9.6 vs. 7.4).	quimioterapia, radioterapia y manejo sintomático. Enfoque individualizado según síntomas y pronóstico. Se destaca el valor de combinar terapias dirigidas con esquemas estándar.	Dependencia de estudios retrospectivos. Eficacia de la gastrectomía no resuelta. Necesidad de nuevos agentes y más terapias dirigidas.
Singapur	IBP + amoxicilina + claritromicina como terapia triple estándar	No se mencionan terapias dirigidas (anti-HER2 o anti-VEGF); enfoque centrado en	Terapia triple con levofloxacina propuesta como	No menciona	Tratamiento enfocado en la erradicación de H. pylori mediante terapia antibiótica.	Baja tasa de respuesta (31.5%). Falta de representación de médicos generales. Barreras regulatorias.

	(habitualmente 10–14 días) como tratamiento estándar para erradicación de <i>H. pylori</i> .	tratamiento antibiótico.	alternativa de rescate a la terapia cuádruple.		Incluye esquema estándar y terapias de rescate. Se identifican limitaciones en la implementación debido a regulaciones locales y barreras de reembolso.	Difusión limitada de las guías. Se requiere retroalimentación cualitativa y cuantitativa para evaluar su impacto.
Francia	Desde 2001 se utiliza radioquimioterapia adyuvante. Desde 2006 se incorpora quimioterapia perioperatoria .	No menciona	No menciona	No menciona	Atención multidisciplinaria con reuniones clínicas para decisiones terapéuticas. Se emplea quimioterapia perioperatoria antes de cirugía y radioquimioterapia posoperatoria como	Bajo uso de tratamientos adyuvantes (solo 31.5%). Solo 62% de los casos discutidos en equipos multidisciplinarios. Menor acceso en pacientes mayores, sin justificación por comorbilidades, lo que indica una brecha de equidad.

					estrategia adyuvante curativa.	
Corea	Regímenes fluoropirimidina + platino (ej. CAPOX, SP). Para PD-L1 CPS ≥ 5 , se añade inhibidor PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, sintilimab o tislelizumab según guías).	-HER2+: trastuzumab, trastuzumab deruxtecan (T-DXd). -CLDN18.2+ y HER2-: zolbetuximab. -PD-L1 CPS ≥ 5 : nivolumab, pembrolizumab. -VEGF: ramucirumab (con paclitaxel).	Ramucirumab + paclitaxel recomendada o por todas las guías. Otras opciones: irinotecán, docetaxel, paclitaxel (monoterapia), FOLFIRI, pembrolizumab (MSI-H o dMMR).	-ESD: OS a 5 años 99.3%. -Gastrectomía + hepatectomía + QT mejora OS en oligometástasis hepáticas. -Cirugía de conversión mejora OS. -QT adyuvante: HR OS = 0.66. -Sin beneficio en OS con radioQT adyuvante. -OS mejorada con docetaxel, irinotecán, FTD/TPI y	Manejo multidisciplinario con cirugía funcional, endoscopia y terapias sistémicas. Se priorizan técnicas mínimamente invasivas. En casos irreseccables, QT sistémica paliativa. Evitar radioterapia adyuvante por falta de beneficio en OS y DFS.	Diferencias en guías por factores demográficos y de recursos. Falta de ensayos comparativos de ER vs gastrectomía + disección. Poca evidencia en poblaciones no occidentales para NCRT y T-DXd. Necesidad de más estudios sobre metástasis LN 10.

				nivolumab en tercera línea.		
Letonia, Francia, Rusia, Alemania, Finlandia, Austria, Polonia e Israel	No menciona	No menciona	No menciona	No menciona	-Prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico. - Estrategia “screen-and-treat” para erradicación de H. pylori. -Prevención secundaria incluye detección de lesiones precancerosas o cáncer temprano. -Se apoya la detección poblacional y vacunación contra H. pylori.	- Brecha en la implementación de las guías internacionales para la prevención del cáncer gástrico. - Falta de adopción global de la estrategia "screen-and-treat" recomendada por las guías europeas y globales. - Limitaciones en la implementación de programas de detección poblacional cost-effective en regiones fuera de Asia. -Insuficiente

						<p>evidencia para introducir modalidades de detección de cáncer gástrico en la detección poblacional rutinaria.</p> <p>- Limitaciones en el estudio, como la mayoría de los encuestados siendo gastroenterólogos y la subrepresentación de algunos países.</p>
Japón	<p>- Fluoropirimidina + platino recomendado</p> <p>s.</p> <p>-Nivolumab + quimioterapia (CapeOX,</p>	<p>-Trastuzumab para cáncer gástrico HER2+.</p> <p>-Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en tercera línea HER2+.</p>	<p>- Ramucirumab + paclitaxel recomendada</p> <p>o.</p> <p>-Docetaxel, irinotecán,</p>	<p>-SG para AGC: ~15 meses.</p> <p>-QT mejora la SG vs. cuidados paliativos.</p> <p>-Nivolumab + QT mejor que QT sola.</p>	<p>-Manejo multidisciplinario: cirugía, resección endoscópica, QT.</p> <p>-Secuencia basada en evidencia.</p>	<p>-Falta de consenso en tipo de resección y extensión de linfadenectomía en unión esofagogástrica.</p> <p>-Investigación en curso sobre cirugía</p>

	<p>FOLFOX o SOX) recomendado .</p> <p>-La elección entre QT sola o con nivolumab depende del caso y consentimiento o informado.</p>	<p>-Pembrolizumab para MSI-H.</p> <p>-Ramucirumab (anti-VEGF) en combinación.</p>	<p>paclitaxel y nab-paclitaxel como opciones individuales condicionales.</p> <p>- Pembrolizumab para MSI-H.</p>	<p>-T-DXd prolonga SG vs. QT convencional en HER2+.</p> <p>-Nivolumab y FTD/TPI prolongan SG vs. placebo tras terapias previas.</p>	<p>-Cuidados paliativos clave para calidad de vida y síntomas.</p> <p>-Uso de protocolo ERAS perioperatorio.</p> <p>-Seguimiento sistemático para recurrencias y segundos tumores.</p>	<p>laparoscópica y robótica.</p> <p>-Falta de datos claros sobre SG en algunos procedimientos.</p>
Japón	No menciona	No menciona	No menciona	No menciona	<p>-Enfoque basado en selección de tratamiento endoscópico según probabilidad de curación, condición del paciente y características de la lesión.</p>	<p>-Falta de evidencia sólida de alto nivel, se depende del consenso experto.</p> <p>-Sin evidencia clara sobre impacto del tratamiento endoscópico en pronóstico o calidad</p>

					<ul style="list-style-type: none"> -Consideración del riesgo de metástasis ganglionar. -Seguimiento endoscópico regular por riesgo de cáncer gástrico metacrónico. -Recomendación de erradicación de H. pylori para reducir recurrencias. -Prioriza tratamientos menos invasivos con criterios bien definidos. 	<ul style="list-style-type: none"> de vida comparado con cirugía. -Riesgo de complicaciones requiere protocolos de seguridad estandarizados. -Resultados a largo plazo insuficientes para confirmar curabilidad. -Falta de estudios comparativos sobre frecuencia del seguimiento endoscópico.
España	- Combinaciones de fluoropirimidina y platino	-Trastuzumab en HER2+ (↑ OS y PFS). -En estudio: bevacizumab (anti-	-Irinotecán, docetaxel, oxaliplatino	-QT adyuvante: beneficio absoluto 3–6%. -S-1: OS a 3 años 80% vs. 70%.	-Enfoque multidisciplinario: cirugía, QT, RT.	- Brecha en resultados de tratamiento: Tasas de supervivencia a 5 años por debajo del 30% en países

<p>(FOLFOX, CAPOX o SOX) recomendadas como esquemas de primera línea.</p> <p>- Fluoropirimidinas + platino: 5-FU, capecitabina, S-1.</p> <p>- Añadir trastuzumab en HER2+.</p> <p>- Selección basada en factores del paciente.</p>	<p>VEGF), cetuximab y panitumumab (anti-EGFR), everolimus, ramucirumab.</p>	<p>-Indicadas tras falla de CF.</p> <p>-Elección basada en tratamiento previo y estado general.</p>	<p>-XELOX: ↑ DFS (sin datos OS).</p> <p>-QT-RT adyuvante: ↑ DFS y OS.</p> <p>-Trastuzumab HER2+: HR 0.74 OS.</p> <p>-CF: OS media 7-10 meses.</p> <p>-DCF > CF en OS.</p> <p>-XP no inferior a CF: OS 10.5 vs. 9.3 meses.</p> <p>-Capecitabina > 5-FU en OS.</p>	<p>-Cirugía en enfermedad temprana.</p> <p>-QT y RT en enfermedad avanzada.</p> <p>-Cuidados paliativos esenciales.</p> <p>-QT recomendada: platino + fluoropirimidina.</p> <p>-Regímenes individualizados.</p>	<p>occidentales.</p> <p>- Falta de un régimen de tratamiento estándar universalmente aceptado.</p> <p>- Ausencia de evidencia que respalde el seguimiento intensivo regular.</p> <p>- Falta de consenso en criterios de irresecabilidad.</p> <p>- Curva de aprendizaje en la cirugía que afecta los resultados del tratamiento.</p> <p>- Necesidad de derivar pacientes a unidades</p>
--	---	---	--	---	--

						especializadas. - Necesidad de biomarcadores predictivos para una medicina más personalizada.
Brasil	No menciona	No menciona	No menciona	No menciona	-Planificación multidisciplinaria. -Endoscopia + biopsia como diagnóstico principal. -Resección endoscópica indicada en algunos casos. -Cuidados paliativos en enfermedad metastásica refractaria o pacientes frágiles.	-Acceso limitado a equipos multidisciplinarios en algunas regiones. -Soporte nutricional no universal. -Tecnologías como PET-CT y RM no siempre disponibles. -Laparoscopia de estadificación no accesible en todos los contextos. -Variabilidad en adopción de TNM 8ª edición.

					<p>-Terapia nutricional recomendada ante pérdida de peso.</p> <p>-Seguimiento enfocado en soporte nutricional/psicológico, detección de recurrencia y manejo de complicaciones.</p>	<p>-Prácticas quirúrgicas y análisis patológico no siempre cumplen estándares.</p> <p>-Cuidados paliativos y soporte al final de la vida no disponibles de forma adecuada.</p>
Estados Unidos	Fluoropirimidinas (5-FU) + platino	<p>-Trastuzumab (anti-HER2) + quimioterapia mejora la supervivencia.</p> <p>-Nimotuzumab (anti-EGFR) muestra potencial terapéutico.</p> <p>-Ramucirumab (anti-VEGFR) mejora la</p>	No menciona	<p>-Quimioterapia paliativa: OS mediana = 11 meses.</p> <p>-CRS-HIPEC: OS mediana = 18.8 meses.</p> <p>-HIPEC profiláctico: reducción significativa del</p>	<p>-Enfoque multidisciplinario: diagnóstico, estadificación, cirugía mínimamente invasiva, QT sistémica, QT-RT, terapias dirigidas e inmunoterapia.</p> <p>-Resección quirúrgica completa</p>	<p>-Baja efectividad global de tratamientos actuales.</p> <p>-Detección temprana limitada en Occidente por costos.</p> <p>-Requiere equipo multidisciplinario para atención óptima.</p> <p>-Mejora en la prognosis es lenta.</p>

		<p>supervivencia como monoterapia o combinado con paclitaxel.</p>		<p>riesgo de muerte a 3 y 5 años.</p> <p>-Trastuzumab + QT: mejora de OS.</p> <p>-Ramucirumab + paclitaxel: aumento de OS.</p> <p>-Nivolumab: mejora significativa en OS.</p>	<p>como única opción curativa.</p> <p>-Recurrencia post-cirugía es frecuente.</p> <p>-QT perioperatoria considerada valiosa.</p> <p>-Enfoque personalizado guiado por perfil genético.</p>	<p>-Urge desarrollo de nuevas terapias eficaces.</p>
China	S-1 combinado con cisplatino	<p>-Terapias anti-HER2 basadas en el estado HER2.</p> <p>-Inhibidores PD-1/PD-L1 en el contexto de inmunoterapia tumoral.</p> <p>-Inhibidores TRK para tumores con</p>	<p>- Secuenciación genómica (NGS) para identificar blancos terapéuticos tras fracaso de</p>	<p>-OS a 3 años del 58.8% con QT neoadyuvante + gastrectomía D2 y disección ganglionar paraaórtica (JCOG0405).</p> <p>-Sin mejora significativa en OS con docetaxel</p>	<p>-Enfoque multidisciplinario según estadio clínico.</p> <p>-EMR o ESD en etapas tempranas.</p> <p>-Gastrectomía D2 seguida de QT adyuvante en etapas avanzadas.</p>	<p>-Falta de protocolos estandarizados para cáncer gástrico en China.</p> <p>-Controversias en técnicas quirúrgicas y disección ganglionar.</p> <p>-Necesidad de reforzar el cuidado de apoyo y la terapia nutricional.</p>

		<p>fusión del gen NTRK.</p> <p>-No se mencionan inhibidores de VEGF explícitamente.</p>	<p>tratamiento estándar.</p> <p>-Uso de inmunoterapia según expresión PD-L1 y estado MSI/MMR.</p> <p>-QT-RT como alternativa en pacientes no candidatos a cirugía.</p> <p>-No hay datos sólidos sobre terapias de rescate tras</p>	<p>añadido (JCOG1002).</p> <p>-PFS de 18.1 meses en pacientes con metástasis ganglionar paraaórtica aislada tras QT + cirugía.</p> <p>-Gastrectomía + hepatectomía muestra mayor OS que gastrectomía sola.</p> <p>-Mejor pronóstico asociado a estadios T y N tempranos, márgenes negativos y ausencia de invasión vascular.</p>	<p>-QT neoadyuvante en casos resecables avanzados.</p> <p>-Cuidado de apoyo en etapas terminales: control de síntomas, soporte nutricional y psicológico.</p> <p>-Atención integral para dolor, mielosupresión y calidad de vida.</p>	<p>-Ausencia de protocolos específicos de seguimiento para distintos estadios.</p> <p>-Sin estrategias claras para síndromes hereditarios o predisposición genética.</p>
--	--	---	--	--	---	--

			falla neoadyuvante.			
Europa	<p>- Platinum/fluoropyrimidine doublets son comúnmente usados.</p> <p>-ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo) es un régimen frecuente.</p> <p>-ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina) es preferido por mejor</p>	<p>-Cáncer gástrico HER2+:</p> <p>Trastuzumab mejora tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.</p> <p>-Anti-VEGF: Bevacizumab no mejora SG pero sí la PFS y tasa de respuesta.</p> <p>-Terapia antiangiogénica: Ramucirumab mejora</p>	<p>-Incluyen irinotecán, docetaxel o paclitaxel para pacientes con buen estado funcional.</p> <p>- Reintroducción del mismo esquema puede considerarse si la progresión</p>	<p>-Ensayo MAGIC (UK): quimioterapia perioperatoria mejoró SG a 5 años de 23% a 36%.</p> <p>-Ensayo Intergroup-0116 (NA): quimiorradioterapia adyuvante mejoró SG a 5 años (HR 1.32).</p> <p>-Metaanálisis: beneficio absoluto de 6% en SG con QT basada en 5-</p>	<p>-La planificación multidisciplinaria es obligatoria, con participación de cirujanos, oncólogos médicos y radioterápicos, gastroenterólogos, radiólogos, patólogos, nutricionistas y enfermeros especializados.</p> <p>-La resección quirúrgica es potencialmente curativa, pero combinada con otras</p>	<p>-Aumento en la incidencia de tumores en unión esófago-gástrica y cardias gástrico.</p> <p>-Variaciones geográficas en incidencia y prácticas de tamizaje.</p> <p>-Debate sobre la extensión de la disección ganglionar (D1 vs D2).</p> <p>-Falta de evidencia clara sobre elección entre QT vs radioQT adyuvante.</p>

<p>supervivencia y menos efectos adversos. -EOF (epirubicina, oxaliplatino, 5-FU) y EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina) también se consideran opciones válidas.</p>	<p>modestamente la SG en segunda línea. -Anti-EGFR: Cetuximab y panitumumab no mostraron beneficio. -Nuevos blancos moleculares: MET y FGFR están en evaluación o en fases III.</p>	<p>ocurre >3 meses después del tratamiento de primera línea.</p>	<p>FU vs cirugía sola (HR 0.82). -Ensayo ToGA: Trastuzumab en HER2+ elevó SG mediana de 11.1 a 13.8 meses (HR 0.74). -EOX mostró SG más larga que ECF (11.2 vs 9.9 meses, HR 0.80). -Capecitabina mejoró SG comparado con 5-FU infundido. -QT de segunda línea mejora SG y calidad de vida. -Ramucirumab mejoró SG en 1.4 meses comparado</p>	<p>modalidades debido a la alta tasa de recaída. -Terapias perioperatorias, incluida QT, son estándar en ciertos estadios. -Quimioterapia paliativa recomendada en estadio IV. -Radioterapia hipofraccionada se usa para paliación en enfermedad local avanzada sintomática o recurrente.</p>	<p>-Controversia sobre necesidad de regímenes triple en QT paliativa. -Resultados limitados con terapias dirigidas anti-EGFR. -Diversidad molecular del cáncer gástrico y necesidad de enfoques personalizados.</p>
---	---	---	---	---	---

				con cuidados paliativos solos.		
Italia	- Bevacizumab + CPT11 + CDDP - Bevacizumab + docetaxel + oxaliplatino - Bevacizumab + capecitabina + cisplatino - Trastuzumab + 5-fluorouracilo + cisplatino - Trastuzumab +	-Trastuzumab: inhibidor de HER2 -Bevacizumab: inhibidor de VEGF-A -Ramucirumab: inhibidor de VEGFR-2 -Everolimus: inhibidor de mTOR -Inhibidores de la vía c-Met: en investigación	- Bevacizumab (ensayo fase II con docetaxel y oxaliplatino): DCR 79%, PFS mediana 6.6 meses, SG mediana 11.1 meses -Sorafenib (fase II con oxaliplatino): eficacia en pacientes tratados previamente	-Trastuzumab mejoró la SG a 13.8 meses en el ensayo ToGA -Ramucirumab mostró SG de 5.2 meses vs. 3.8 meses con placebo -Ramucirumab + paclitaxel (ensayo RAINBOW): SG mediana de 9.6 meses -Lapatinib + paclitaxel: SG mediana de 11.0 meses, con beneficio en HER2	-La cirugía es el tratamiento principal -El tratamiento multidisciplinario mejora el pronóstico en casos resecables -La quimioterapia es el tratamiento de referencia para casos irresecables o metastásicos -Las terapias dirigidas como trastuzumab se agregan a la quimioterapia para mejorar resultados	-Pronóstico desfavorable en adenocarcinoma gástrico irresecable o metastásico pese a avances en QT -Necesidad de mejor selección de pacientes mediante biomarcadores -Diferentes subtipos de cáncer gástrico tienen distintas respuestas a la QT -Potencial para terapias dirigidas a RTK/RAS en una proporción

<p>capecitabina + cisplatino -Lapatinib + capecitabina + oxaliplatino</p>		<p>- Ramucirum ab (ensayo RAINBOW , fase III): mejora en SG y PFS en pacientes refractarios -Sunitinib (fase II): eficacia limitada -Lapatinib (ensayo TYTAN, fase III): tratamiento de segunda línea con paclitaxel para cáncer</p>	<p>IHC 3+ (14.0 vs. 7.6 meses) -Everolimus no mostró ventaja significativa: SG mediana 5.4 vs. 4.3 meses</p>		<p>significativa de pacientes -Resultados limitados en beneficio de SG en todos los subgrupos -Dificultad para aplicar terapias dirigidas a todos los pacientes -Algunos ensayos no alcanzan sus objetivos primarios -Mecanismos complejos de resistencia a terapias dirigidas -Activación de vías alternas de tirosina quinasa como mecanismo de resistencia</p>
---	--	--	--	--	---

			<p>gástrico HER2+ -Everolimus (estudio AIO-STO- 0111/RADP AC): ensayo fase III en curso con paclitaxel</p>			
Corea	<p>-HER2- negativo y PD-L1- positivo: anticuerpos anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizum ab) combinados</p>	<p>-Pembrolizumab: eficaz en MSI-H, dMMR o tumores con TMB alto -Trastuzumab deruxtecan: terapia dirigida para cáncer gástrico HER2+ -HER2: blanco terapéutico en tumores HER2+</p>	<p>- Ramucirum ab + paclitaxel como tratamiento preferido -Irinotecán o docetaxel si no se</p>	<p>-Ensayo MAGIC: QT perioperatoria mejoró SG vs. cirugía sola -Meta-análisis: NCRT mejora respuesta patológica pero no SG -Ensayo RENAISSANCE:</p>	<p>-Atención integral con enfoque multidisciplinario -Guías basadas en revisiones sistemáticas y evidencia (GRADE) -Incluye detección, diagnóstico, estadificación y planificación</p>	<p>-Necesidad de actualización constante ante nuevos tratamientos sistémicos -Escasez de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad -UGIS inefectiva en reducción de mortalidad</p>

	<p>con quimioterapia -HER2- negativo y claudina 18.2-positivo: zolbetuximab + quimioterapia -HER2- positivo: trastuzumab + quimioterapia ; agregar pembrolizumab si PD-L1 CPS \geq1</p>	<p>-Biomarcadores relevantes: MSI, PD-L1, TMB, fusión génica NTRK</p>	<p>usaron previamente - Pembrolizumab para pacientes con tumores MSI-H o dMMR - Trastuzumab deruxtecan aprobado para HER2+</p>	<p>sin diferencia significativa en SG entre cirugía tras QT vs. QT sola SG mediana: -Docetaxel o irinotecán: 5.3 vs. 3.8 meses - Trifluridina/tipiracilo: 5.7 vs. 3.6 meses - Nivolumab: 5.3 vs. 4.1 meses</p>	<p>-Reuniones MDT mejoran precisión diagnóstica y planificación -Énfasis en colaboración clínica y decisiones basadas en evidencia</p>	<p>-Falta de protocolos estandarizados de seguimiento -Ausencia de guías universales para trastornos óseos post-gastrectomía -Se requiere más investigación sobre quimioterapia intraperitoneal y cirugía de conversión -Necesidad de estudios a gran escala para definir el rol de la cirugía de conversión</p>
China	- Combinacion	-Trastuzumab: indicado para cáncer gástrico	-Nab-paclitaxel: eficacia	-Tasa general de supervivencia a 5 años <50%	-Terapia integral centrada en la cirugía	Aunque no se listan explícitamente como brechas, el

<p>es de dos fármacos: -5- FU/leucovorina + cisplatino -Capecitabina + cisplatino -Tegafur + cisplatino -5-FU + oxaliplatino -Capecitabina + oxaliplatino -Tegafur + oxaliplatino -Capecitabina + paclitaxel -Capecitabina + docetaxel -5- FU/leucovorina</p>	<p>avanzado HER2+, combinado con quimioterapia -Apatinib: inhibidor de VEGFR-2 para pacientes que han fallado a quimioterapia previa</p>	<p>similar a paclitaxel estándar, con menor tasa de reacciones alérgicas -Apatinib: opción para pacientes que han fallado dos esquemas previos y tienen buen estado funcional</p>	<p>-No se especifican mejoras precisas en SG según los componentes terapéuticos</p>	<p>como tratamiento principal -Estadificación rigurosa para guiar la planificación terapéutica -Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante según estadio -Radioterapia usada para disminuir recurrencia local -Medicina tradicional china como terapia complementaria para mejorar calidad de vida y reducir efectos adversos -Cuidados paliativos integrados desde etapas avanzadas</p>	<p>documento muestra necesidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datos cuantitativos sobre impacto de cada componente en SG • Mayor evaluación de integración y efectividad de la medicina tradicional china en comparación con tratamientos convencionales • Estandarización del uso de
---	--	---	---	--	--

	<p>na + irinotecán - Combinacion es de tres fármacos: -Epirrubicina + cisplatino + 5-FU (ECF) -Docetaxel + cisplatino + 5-FU (DCF)</p>				<p>para manejo de síntomas y mejora del bienestar</p>	<p>terapias dirigidas en fases avanzadas</p>
India	<p>-FLOT (fluorouracilo , leucovorina, oxaliplatino, docetaxel) es el esquema recomendado para cáncer</p>	No menciona	<p>- Quimioterapia perioperatoria: ECF (3 ciclos antes y después de la cirugía) basado en el</p>	<p>-D2 + PAND: 70.3% a 5 años -D2 sola: 69.2% a 5 años -Bursectomía: 76.9% a 5 años -Sin bursectomía: 76.7% a 5 años</p>	<p>-Manejo multidisciplinario con cirugía como pilar curativo. -En cáncer temprano (T1a), se prefiere abordaje conservador con EMR/ESD.</p>	<p>-Diferencias en prácticas quirúrgicas entre Oriente y Occidente. -Controversias en cirugía con navegación de ganglio centinela.</p>

<p>gástrico avanzado.</p> <p>-Preferido en quimioterapia perioperatoria para estadios cT2 o mayores.</p> <p>-FLOT ha demostrado mejores tasas de supervivencia comparado con ECF.</p>		<p>estudio MAGIC.</p> <p>- Bevacizumab no mostró beneficio adicional, con mayor tasa de complicaciones.</p> <p>-FLOT mejora la supervivencia global y libre de progresión comparado con ECF.</p> <p>- Quimioterapia</p>	<p>-Esplenectomía: 75.1% a 5 años</p> <p>-Preservación del bazo: 76.4% a 5 años</p> <p>-Quimioterapia perioperatoria (MAGIC): mejora del 13% en OS a 5 años</p> <p>-FLOT: mejor mediana de OS comparado con ECF</p> <p>-Solo cirugía: 61.1% a 5 años</p> <p>-Quimioterapia adyuvante con S-1: 71.7% a 5 años</p> <p>-Quimioterapia sola: mediana de OS = 43 meses</p>	<p>-Gastrectomía con disección ganglionar D2 para estadios T1b-T4.</p> <p>-Quimioterapia perioperatoria (como ECF) para tumores cT2 o superiores.</p> <p>-Quimioterapia y quimiorradioterapia adyuvante según la resección y disección ganglionar.</p> <p>-Se anticipa futura integración de inmunoterapia y terapias dirigidas.</p>	<p>-Necesidad de mayor formación quirúrgica para reducir complicaciones.</p> <p>-Ensayos en curso sobre omentectomía y quimiorradioterapia neoadyuvante.</p> <p>-Variabilidad en la práctica clínica entre instituciones y regiones.</p>
---	--	---	---	--	--

			<p>adjuvante recomendada a en estadio II o superior sin tratamiento neoadyuvante (esquemas S1 y CAPOX).</p> <p>- Quimiorradioterapia adjuvante indicada si la disección ganglionar fue D1 o D0.</p>	<p>- Quimiorradioterapia: mediana de OS = 37 meses</p>		
--	--	--	---	--	--	--

Europa	<p>-Esquema estándar: doblete de platino y fluoropirimidina (ej. oxaliplatino o cisplatino con 5-FU o capecitabina).</p> <p>-En pacientes mayores: se prefiere oxaliplatino por su mejor perfil de seguridad.</p> <p>-Alternativa para intolerancia a platino:</p>	<p>-HER2: trastuzumab (combinado con QT) y trastuzumab deruxtecán (prometedor en pacientes pretratados HER2+).</p> <p>-Inhibidores VEGF: ramucirumab en combinación con paclitaxel mejora la tasa de respuesta y supervivencia.</p>	<p>- Quimioterapia estándar: paclitaxel, docetaxel, irinotecán.</p> <p>- Ramucirumab + paclitaxel: mejora en tasa de respuesta objetiva (ORR), PFS y OS.</p> <p>- Pembrolizumab en monoterapia beneficiosa</p>	<p>-Ensayo MAGIC: mejora del 23% al 36% en supervivencia a 5 años con quimioterapia perioperatoria ECF.</p> <p>-Estudio fase II-III alemán: mediana de OS de 50 meses con FLOT vs. 35 meses con ECX.</p> <p>-Estudio CheckMate 649: OS mejorada con nivolumab + QT (HR 0.71).</p> <p>-Estudio ToGA: OS mejorada con trastuzumab + QT (HR 0.74).</p>	<p>-Planificación terapéutica multidisciplinaria obligatoria (cirujanos, oncólogos, gastroenterólogos, radiólogos, patólogos).</p> <p>-Resección quirúrgica con potencial curativo, pero suele requerir terapias combinadas desde estadio IB.</p> <p>-FLOT es tratamiento estándar perioperatorio para quienes pueden tolerarlo.</p> <p>-Cuidados de soporte son críticos,</p>	<p>-El cáncer gástrico intestinal familiar (FIGC) aún poco estudiado y sin solución genética clara.</p> <p>-Incidencia de otros síndromes de riesgo gástrico no está bien definida.</p> <p>-Pronóstico pobre en pacientes con citología positiva en lavado peritoneal sin diseminación macroscópica.</p> <p>-Datos limitados que respalden resección o ablación de oligometástasis.</p> <p>-Impactos a largo plazo y aspectos</p>
--------	--	---	--	---	--	---

	<p>irinotecán + 5-FU. HER2 positivo: trastuzumab combinado con quimioterapia.</p> <p>Immunoterapia: nivolumab en combinación con quimioterapia.</p>		<p>en cáncer gástrico MSI-H. Trastuzumab deruxtecán: beneficio en supervivencia para HER2+.</p>		<p>incluyendo seguimiento regular y apoyo dietético individualizado.</p>	<p>psicosociales del tratamiento poco estudiados.</p>
Europa y Asia	<p>- Generalmente se emplea un doblete de platino y</p>	<p>-Trastuzumab se recomienda en tumores HER2 positivos</p>	<p>-Segunda línea: taxanos (docetaxel, paclitaxel),</p>	<p>-HER2 positivo: mediana de OS de 16,0 meses con trastuzumab + QT</p>	<p>-Cuidado multidisciplinario basado en consenso de expertos asiáticos</p>	<p>-Diferencias étnicas en guías de tratamiento del cáncer gástrico metastásico en Asia</p>

<p>fluoropirimidina. -Cisplatino y oxaliplatino tienen eficacia similar. -Capecitabina es preferida por su facilidad de administración y eficacia no inferior al 5-FU infusional. -S-1 es una alternativa con eficacia comparable a capecitabina y menos</p>	<p>combinado con quimioterapia. -Nivolumab y pembrolizumab se recomiendan en monoterapia a partir de tercera línea para inhibición del receptor PD-1. -Apatinib, inhibidor de VEGFR-2, está aprobado en China para tratamiento en tercera línea o más.</p>	<p>irinotecán o ramucirumab solo o con paclitaxel para pacientes con PS 0–1. -Opción preferida: ramucirumab + paclitaxel para PS ECOG 0–1. - Alternativa: irinotecán o taxanos en monoterapia. -Tercera línea o más:</p>	<p>vs. 11,8 meses con QT sola. -Pacientes mayores (>75 años): OS comparable con agente único S-1 respecto a pacientes más jóvenes. -CAPOX y SOX mostraron superioridad en PFS y OS, aunque no se reportan valores específicos de OS. -Nivolumab: mejora estadísticamente significativa en OS</p>	<p>mediante proceso Delphi. -Secuenciación terapéutica: primera línea con dobletes de platino/fluoropirimidina; segunda línea con taxanos, irinotecán o ramucirumab; tercera línea con nivolumab. -Radioterapia paliativa recomendada para pacientes sintomáticos.</p>	<p>frente a estándares globales. -Variabilidad en aprobación y reembolso de medicamentos entre países asiáticos. -Acceso limitado a ciertos tratamientos por falta de aprobación o cobertura en algunos países.</p>
--	--	--	---	--	---

	<p>efectos adversos.</p> <p>-El triplete DCF no es de uso común debido a su toxicidad.</p> <p>-Las antraciclinas no mejoran los resultados en pacientes asiáticos.</p> <p>-Los dobletes no basados en platino con taxanos o irinotecán no se usan rutinariamente en primera línea.</p>		<p>nivolumab, trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI), apatinib.</p>	<p>vs. placebo, sin valores exactos.</p>		
--	--	--	--	--	--	--

	-En pacientes mayores, se consideran agentes únicos como S-1 o regímenes atenuados como CAPOX y FOLFOX.					
Costa Rica.	-Se emplea la combinación de platino (Pt) con fluoropirimidinas (FPs). -Se utilizan esquemas de quimioterapia doble o triple,	No menciona	No menciona	-Diferencia en mediana de supervivencia entre tratamiento farmacológico y cuidado de apoyo: 8.3 meses. -La quimioterapia incrementa la supervivencia	-Se centra en evaluar terapias farmacológicas en pacientes con cáncer gástrico metastásico en un contexto paliativo. -Se compara la quimioterapia con el cuidado de apoyo,	-Muchos pacientes no responden a los tratamientos actuales. -Escasez de oportunidades terapéuticas y mal pronóstico del cáncer gástrico avanzado. -Ausencia de estudios previos en Costa Rica

	<p>incluyendo antraciclinas.</p> <p>-La terapia doble mostró mayor beneficio en supervivencia que la terapia triple.</p>			<p>global en varios meses.</p> <p>-La terapia doble se asoció con un mayor beneficio en OS comparado con la terapia triple.</p>	<p>destacando su beneficio en supervivencia.</p> <p>-Se sugiere preferencia por regímenes dobles debido a su eficacia y menor toxicidad.</p> <p>-Se enfatiza el uso de quimioterapia como medio principal para extender la supervivencia.</p>	<p>sobre el impacto de la terapia farmacológica en la supervivencia.</p> <p>-Controversia sobre el uso de tripletes debido a sus efectos adversos.</p> <p>-Beneficio en OS comparable entre dobletes y tripletes con antraciclinas.</p> <p>-Importancia del estado funcional del paciente para la elección del tratamiento.</p>
China	<p>-La resección endoscópica se emplea en tumores con bajo riesgo de</p>	<p>-No menciona</p> <p>-El enfoque está en estrategias preventivas como la erradicación de</p>	No menciona	<p>-Las tasas de supervivencia a 3 y 5 años fueron similares entre pacientes tratados</p>	<p>-El tratamiento del cáncer gástrico temprano requiere evaluación multidisciplinaria.</p>	<p>-No existen guías integrales para cáncer gástrico temprano en China.</p>

	<p>metástasis ganglionar y adecuados para resección en bloque.</p> <p>-Se prefiere la cirugía laparoscópica para gastrectomías distal y total.</p> <p>-</p> <p>Gastrectomía total está indicada para cáncer gástrico difuso hereditario temprano.</p>	<p>H. pylori y el uso de aspirina a bajas dosis.</p>		<p>con resección endoscópica y aquellos con gastrectomía radical.</p> <p>-La cirugía adicional tras ESD no curativa mostró una mejora en la OS a 5 años comparado con el seguimiento sin cirugía.</p>	<p>-La resección endoscópica es preferida cuando es posible; la cirugía radical se emplea cuando no se cumplen los criterios endoscópicos o hay riesgo de metástasis.</p> <p>-La erradicación de H. pylori se recomienda como prevención del cáncer metacrónico.</p> <p>-El seguimiento post-resección R0 incluye controles cada 6 meses por 2 años, y luego anualmente hasta los 5 años.</p>	<p>-Baja tasa de diagnóstico temprano y supervivencia a 5 años en comparación con otros países.</p> <p>-Escasez de estudios sobre el beneficio económico de la detección endoscópica en China.</p> <p>-Falta de consenso sobre el grado de linfadenectomía en cáncer gástrico temprano.</p> <p>-Dependencia de sistemas extranjeros (como el e Cura japonés) por baja evidencia local.</p>
--	---	--	--	---	---	--

	<p>-La gastrectomía subtotal se considera para cánceres gástricos múltiples tempranos no aptos para tratamiento endoscópico.</p> <p>-Disección ganglionar D2 se recomienda para tumores cT1N+; D1 o D1+ para tumores cT1N0.</p> <p>-Se sugiere cirugía</p>					<p>-Se requieren más estudios y actualizaciones para cerrar las brechas en conocimiento y práctica.</p>
--	--	--	--	--	--	---

	<p>adicional tras resección endoscópica no curativa.</p> <p>-Se recomienda erradicación rutinaria de H. pylori posterior a la cirugía.</p>					
Italia.	<p>-La resección endoscópica (ER) es el estándar de oro para lesiones con bajo riesgo de metástasis ganglionar.</p>	No menciona	No menciona	<p>-Tasa de supervivencia a 5 años en cáncer gástrico temprano tratado con cirugía: superior al 90%.</p> <p>-No se observaron diferencias significativas en la</p>	<p>-La resección endoscópica es preferida para lesiones con bajo riesgo de metástasis.</p> <p>-Cirugías mínimamente invasivas se utilizan si la ER no es curativa.</p>	<p>-Falta de programas sistemáticos de detección del cáncer gástrico a nivel global.</p> <p>-Solo unos pocos países con alta prevalencia han implementado programas</p>

	<p>-Se emplean enfoques quirúrgicos mínimamente invasivos (laparoscópicos o robóticos) cuando la ER no es curativa.</p> <p>-El artículo no detalla esquemas farmacológicos específicos para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado.</p>			<p>OS a 5 años entre gastrectomía laparoscópica (LADG) y abierta (ODG).</p> <p>-Tampoco hubo diferencias significativas en la OS a 5 años entre resección endoscópica y cirugía.</p> <p>-Tasa de OS similar entre ESD y resección quirúrgica.</p>	<p>-Se emplean técnicas endoscópicas avanzadas como la imagen de banda estrecha y la cromoendoscopia para evaluación precisa.</p> <p>-Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, como la gastrectomía laparoscópica o robótica, son preferidas.</p> <p>-El enfoque terapéutico se adapta a la condición del paciente y a las características de la lesión.</p>	<p>organizados de cribado.</p> <p>-Disparidades en el acceso global a la detección precoz.</p> <p>-Escasa disponibilidad de endoscopistas capacitados y equipos adecuados como barrera para el uso generalizado de la endoscopia.</p>
--	---	--	--	---	---	---

Estados Unidos	<p>-Para cáncer gástrico localizado y resecable: gastrectomía con disección ganglionar D1 o D2 modificada, evaluando al menos 15 ganglios.</p> <p>-Para enfermedad avanzada o metastásica: quimioterapia combinada con trastuzumab en pacientes</p>	<p>Trastuzumab para pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo (IHC 3+ o IHC 2+ con FISH positivo), combinado con quimioterapia.</p>	<p>No menciona</p>	<p>-Mediana de SG: 27 meses con cirugía sola, 36 meses con quimiorradioterapia.</p> <p>-SG a 3 años: 50% (quimiorradioterapia), 41% (solo cirugía).</p> <p>-SG a 5 años: 55% (pacientes elegibles), 38% (cirugía + quimioterapia perioperatoria), 24% (solo cirugía).</p> <p>-SG con trastuzumab: 13.8 meses (HER2+), 11 meses (HER2-).</p>	<p>-Manejo multidisciplinario con cirugía, disección ganglionar, quimioterapia y quimiorradioterapia según características del tumor.</p> <p>-La terapia sistémica en enfermedad avanzada se ajusta según el estado funcional del paciente y su estatus HER2.</p> <p>-La selección adecuada del paciente y la gestión por un equipo multidisciplinario</p>	<p>-El documento NCCN Insights no representa las guías completas, dejando vacíos en cobertura integral.</p> <p>-Falta de beneficio claro de la disección D2 en países occidentales, lo que plantea dudas sobre su aplicabilidad.</p> <p>-Preocupaciones por la toxicidad del estudio INT-0116 indican necesidad de protocolos más seguros.</p> <p>-Limitaciones en la aplicación de resultados asiáticos a</p>
----------------	---	---	--------------------	---	--	--

<p>HER2 positivos (IHC 3+ o IHC 2+ con amplificación por FISH). -Se recomienda quimiorradioterapia postoperatoria y quimioterapia perioperatoria según estadio tumoral, estado ganglionar y márgenes quirúrgicos.</p>			<p>-SG a 2 años: 66% (quimiorradioterapia postoperatoria), 29% (solo cirugía). -SG con alta expresión de HER2: 16 meses (trastuzumab), 11.8 meses (sin trastuzumab).</p>	<p>son claves para mejores resultados.</p>	<p>pacientes estadounidenses por diferencias en práctica clínica. -Uso restringido de FISH y trastuzumab refleja brechas en protocolos diagnósticos y terapéuticos.</p>
---	--	--	--	--	---

Europa y Asía	-Terapia estándar: combinación de fluoropirimidina y derivado de platino. -Tumores HER2 positivos y PD-L1 negativos: quimioterapia + trastuzumab. -Tumores con PD-L1 CPS ≥ 1 : quimioterapia + pembrolizumab.	-Ramucirumab + paclitaxel: terapia de segunda línea establecida (estudio RAINBOW). -FOLFIRI + ramucirumab: evaluación en estudio fase III. -Regorafenib + nivolumab: datos prometedores (en investigación).	- Ramucirumab + paclitaxel: terapia de segunda línea establecida (estudio RAINBOW). -FOLFIRI + ramucirumab: en evaluación en estudio fase III. - Regorafenib + nivolumab: datos	-Quimioterapia convencional: mediana de SG ~ 12 meses. -Ensayo KEYNOTE-585: SG con pembrolizumab + quimioterapia = 71.8 meses; solo quimioterapia = 55.7 meses. -Ensayos DESTINY-Gastric-01 y -02: T-DXd mejora SG en comparación con quimioterapia estándar. -Tumores MSI-H: mejora de SG con ICI frente a	-En Occidente se prefiere quimioterapia neoadyuvante y perioperatoria en tumores localizados. -En Asia Oriental se prefiere quimioterapia adyuvante. -El tratamiento se guía por biomarcadores específicos: -HER2 positivo y PD-L1 negativo: trastuzumab. -PD-L1 positivo: pembrolizumab. -Claudin 18.2 positivo: zolbetuximab.	-Detección temprana: ausencia de signos clínicos tempranos lleva a diagnóstico tardío. -Tratamiento personalizado: clasificaciones histológicas actuales son inadecuadas. -Acceso limitado a pruebas de biomarcadores: fundamental para el uso de anticuerpos. -Falta de opciones para casos con baja positividad HER2 y en líneas post-progresión. -Avances futuros pueden verse
------------------	--	---	---	---	--	---

	<p>-Tumores Claudin 18.2 positivos: quimioterapia + zolbetuximab .</p> <p>-Tumores dMMR/MSI-H: quimioterapia + inhibidor de punto de control inmunológico (ICI).</p>		<p>prometedor es (en investigación).</p>	<p>quimioterapia sola.</p>	<p>-dMMR/MSI-H: quimioterapia + ICI.</p>	<p>limitados por disponibilidad de nuevas tecnologías y biomarcadores.</p>
Japón	<p>-Para cáncer gástrico estadio patológico II, IIIA y IIIB:</p>	<p>No menciona</p>	<p>No menciona</p>	<p>-Supervivencia global superior en el grupo tratado con S-1 + docetaxel en</p>	<p>-En Japón, se prioriza la resección quirúrgica temprana con alto índice de</p>	<p>-Resultados aún insatisfactorios en cáncer gástrico avanzado, a pesar de avances terapéuticos.</p>

<p>-S-1 durante 1 año.</p> <p>-Capecitabina + oxaliplatino durante 6 meses.</p> <p>-Para cáncer gástrico estadio III:</p> <p>-S-1 + docetaxel (mejor supervivencia global en comparación con S-1 solo).</p>			<p>comparación con S-1 solo, en pacientes con cáncer gástrico pStage III.</p>	<p>resecciones radicales.</p> <p>-Se promueven técnicas mínimamente invasivas: disección submucosa endoscópica (ESD), cirugía laparoscópica y asistida por robot.</p> <p>-La quimioterapia se utiliza en casos no resecables, con un enfoque paliativo para enfermedad avanzada.</p> <p>-Se enfatiza un enfoque terapéutico multidisciplinario que incluya endoscopia, tratamiento</p>	<p>-Falta de evidencia sobre cirugías mínimamente invasivas y preservadoras de función.</p> <p>-Aumento de casos refractarios debido al envejecimiento de la población.</p> <p>-Dificultad para tratar pacientes frágiles bajo las guías actuales.</p> <p>-Necesidad de enfoques multidisciplinarios más robustos.</p>
---	--	--	---	--	--

					farmacológico y cirugía, especialmente para pacientes frágiles.	
Europa.	- Combinaciones doble o triple de platino/fluoropirimidinas recomendadas para pacientes con buen estado funcional. - Quimioterapia perioperatoria con platino y fluoropirimid	-Trastuzumab recomendado en combinación con quimioterapia (platino + fluoropirimidina) para cáncer gástrico avanzado HER2 positivo. -Anti-EGFR y anti-MET/HGF no recomendados por falta de eficacia. -Inmunoterapia emergente: pembrolizumab y nivolumab.	- Quimioterapia: taxanos (docetaxel, paclitaxel), irinotecán o ramucirumab para pacientes con PS 0-1. - Ramucirumab solo o combinado con paclitaxel mejora la	-Aumento de la SG del 23% al 36% con quimioterapia perioperatoria ECF (MAGIC trial). -Beneficio con quimioterapia adyuvante (ACTS-GC, CLASSIC). -Beneficio absoluto del 6% con quimioterapia basada en 5-FU (meta-análisis). -Mejoría en SG con trastuzumab	-Planificación terapéutica multidisciplinaria con cirujanos, oncólogos, etc. -La cirugía es curativa en etapas tempranas. -Quimioterapia perioperatoria recomendada para cáncer resecable. -En etapas avanzadas, se prioriza la segunda línea y el manejo paliativo.	-Subrepresentación de pacientes ancianos en ensayos clínicos. -Diferencias en el uso de quimioterapia adyuvante entre Asia y Europa. -Falta de evaluaciones geriátricas integrales. -Concepto poco desarrollado de supervivencia a largo plazo y sus implicaciones.

<p>ina recomendada para cáncer gástrico resecable estadio IB o superior.</p> <p>- Capecitabina mejora la SG frente a 5-FU infundido en esquemas dobles o triples.</p> <p>- DCF (docetaxel, cisplatino, 5-FU) es una opción basada en evidencia.</p>	<p>-Ramucirumab (anti-VEGFR-2) muestra beneficios de supervivencia en segunda línea.</p>	<p>supervivencia.</p> <p>- Reinducción del mismo esquema si la progresión ocurre >3 meses después de la primera línea.</p> <p>- Radioterapia hipofraccionada paliativa para manejo de síntomas.</p>	<p>en HER2+ (ToGA trial).</p> <p>-SG media: -11.2 meses con EOX.</p> <p>-11 meses con FLOT.</p> <p>-Beneficio de supervivencia con ramucirumab en segunda línea.</p>	<p>-Seguimiento regular para controlar síntomas y detectar recurrencias.</p>	
---	--	--	--	--	--

	- FLOT (5-FU, leucovorina, oxaliplatino, docetaxel) muestra resultados prometedores .		-No hay evidencia clara de beneficio más allá de la segunda línea.			
Italia	- Combinaciones basadas en platino y fluoropirimidinas son regímenes aceptados de primera línea. -ECF (epirrubicina, cisplatino, 5-	-Trastuzumab: Terapia dirigida para adenocarcinoma metastásico HER2 positivo. -Ramucirumab: Terapia dirigida para cáncer gástrico avanzado con progresión tras primera línea.	Ramucirumab recomendada o como tratamiento de segunda línea en cáncer gástrico avanzado tras progresión	-Ensayo MAGIC: 36% de SG a 5 años con quimioterapia perioperatoria vs. 23% con cirugía sola. -Ensayo FNCLCC: 38% SG a 5 años con quimioterapia perioperatoria vs.	-Enfoque multidisciplinario: incluye radiología, endoscopia, cirugía, patología y oncología. -Foco en estandarizar el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia perioperatoria.	-Diferencias en tasas de recurrencia y supervivencia en comparación con centros orientales. -Falta de estandarización en la linfadenectomía y cirugía entre centros. -Ausencia de consenso para diagnóstico de

	<p>FU) y DCF (docetaxel, cisplatino, 5-FU) recomendado como esquemas iniciales.</p> <p>-Oxaliplatino puede usarse como alternativa a cisplatino.</p> <p>-Capecitabina es una opción oral de fluoropirimidina.</p> <p>-Irinotecán se puede utilizar cuando el tratamiento</p>		<p>con primera línea.</p>	<p>24% con cirugía sola.</p> <p>-Serie GIRCG: >80% SG a 5 años en casos T1/T2 sin ganglios positivos.</p> <p>-Ensayo ACTS-GC: 71.7% SG a 5 años con quimioterapia adyuvante vs. 61.1% con cirugía sola.</p> <p>-Ensayo CLASSIC: 78% SG a 5 años con quimioterapia adyuvante vs. 69% con observación.</p>	<p>-Cuidados paliativos son fundamentales para mejorar la calidad de vida en casos avanzados.</p>	<p>ganglios metastásicos por TC.</p> <p>-Falta de evidencia que respalde el seguimiento rutinario para mejorar supervivencia.</p> <p>-Necesidad de definir mejor la morbilidad postoperatoria y efectividad del tratamiento.</p>
--	--	--	---------------------------	---	---	--

	<p>con platinos no es viable.</p> <p>-Trastuzumab y ramucirumab se consideran en contextos específicos según resultados de ensayos clínicos.</p>					
Costa Rica	<p>-Esquema para cáncer gástrico avanzado en Costa Rica:</p> <p>-Cisplatino 100 mg/m² en infusión IV</p>	<p>-No se mencionan terapias dirigidas específicas para cáncer gástrico.</p> <p>-El documento discute esquemas terapéuticos modernos y tratamientos</p>	No mencionado	No menciona	<p>-Manejo multidisciplinario del cáncer.</p> <p>-Uso de esquemas modernos que combinan cirugía no mutilante con tratamientos adyuvantes eficaces.</p>	<p>-Brecha en recolección de datos: carencia de registros adecuados de tumores en varios países.</p> <p>-Brecha en detección temprana: diagnóstico frecuente en etapas avanzadas.</p>

	<p>de 6 a 8 horas el día 1.</p> <p>- 5-Fluorouracilo 1000 mg/m²/día en infusión IV continua de 24 horas, días 1 a 4.</p> <p>- Total de 6 ciclos, administrados cada 4 semanas.</p>	<p>adyuvantes, pero no se hace referencia directa a terapias dirigidas como anti-HER2 o anti-VEGF.</p>			<p>-Se enfatiza el rol de la radioterapia y quimioterapia combinadas según el tipo de cáncer.</p> <p>-Estrategias terapéuticas adaptadas a las tendencias cambiantes en incidencia y mortalidad.</p>	<p>-Brecha en gestión multidisciplinaria: necesidad de equipos especializados en el manejo del cáncer.</p>
Japón	<p>-Cáncer gástrico HER2-negativo:</p> <p>- S-1 + cisplatino</p>	<p>-Trastuzumab es la principal terapia dirigida recomendada para cáncer gástrico HER2-positivo.</p>	<p>- Monoterapia recomendada con:</p> <p>-Docetaxel</p>	<p>-Tiempo de supervivencia media para cáncer gástrico irresecable/recurrencia: 6–13 meses.</p>	<p>-Atención paliativa integral con enfoque multidisciplinario.</p> <p>-Uso de cirugía para control sintomático y</p>	<p>-No se ha incluido nueva evidencia desde la versión japonesa original.</p> <p>-Evidencia insuficiente para</p>

<p>(esquema estándar)</p> <p>- Capecitabina + cisplatino (opcional)</p> <p>-Cáncer gástrico HER2-positivo:</p> <p>- Trastuzumab + cisplatino + capecitabina o 5-FU infusional (esquema estándar)</p>	<p>-Primera línea: trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-FU.</p>	<p>-Irinotecán</p> <p>-Paclitaxel (administración semanal)</p> <p>-Nuevos estándares de tratamiento:</p> <p>-Paclitaxel + ramucirumab</p> <p>- Ramucirumab en monoterapia como alternativa</p> <p>-HER2-positivo: taxanos o</p>	<p>-Beneficio de supervivencia demostrado al comparar quimioterapia frente a cuidados paliativos exclusivos.</p> <p>-Tasa de supervivencia a 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 53% en un ensayo clínico • 26% en otro estudio con monoterapia a S-1 	<p>posible beneficio en supervivencia.</p> <p>-La quimioterapia busca retrasar síntomas y prolongar vida.</p> <p>- Ruta clínica básica postoperatoria establecida.</p> <p>-Recomendado seguimiento para adaptación del paciente tras la cirugía.</p>	<p>cáncer metastásico técnicamente resecable.</p> <p>-Rol incierto de la gastrectomía en cáncer metastásico sin síntomas urgentes.</p> <p>-Falta de evidencia para cirugía de reducción.</p> <p>-Estado experimental de algunas técnicas (e.g., disección submucosa endoscópica, laparoscopia en cáncer avanzado).</p> <p>-Carencia de datos a largo plazo en cirugía laparoscópica.</p> <p>-Necesidad de más estudios fase III.</p>
--	---	---	--	--	--

			<p>irinotecán como segunda línea; paclitaxel + trastuzumab como opción con buenos resultados.</p>			<p>-Ausencia de evidencia en subpoblaciones (sin ingesta oral, adultos mayores). -Necesidad urgente de ensayos clínicos enfocados en personas adultas mayores.</p>
--	--	--	--	--	--	---

China	<p>-Cáncer gástrico avanzado HER2-negativo: - Quimioterapia + inmunoterapia (nivolumab o sintilimab).</p> <p>-Cáncer gástrico avanzado HER2-positivo: - Trastuzumab + quimioterapia.</p>	<p>-Terapias anti-HER2: trastuzumab.</p> <p>-Terapias anti-VEGF: ramucirumab.</p> <p>-Otras terapias dirigidas en investigación o uso: -Anticuerpos contra Claudin-18.2.</p> <p>-Inhibidores de la vía FGFR.</p> <p>-Inhibidores de EGFR.</p> <p>-Inhibidores de la vía MET/HGF.</p>	<p>-Agentes quimioterapéuticos: paclitaxel, docetaxel, irinotecán.</p> <p>- Ramucirumab: mejora de la supervivencia frente a paclitaxel solo.</p> <p>- Inmunoterapia: Pembrolizumab y nivolumab en estudio</p>	<p>-Quimioterapia convencional: ~12 meses.</p> <p>-ECF perioperatorio: mejora con HR de 0.75.</p> <p>-Nivolumab + quimioterapia (CPS \geq 5): OS = 14.4 meses.</p> <p>-Sintilimab + quimioterapia (CPS \geq 5): OS = 18.4 meses vs. 12.9 meses con quimioterapia sola.</p> <p>-Tislelizumab + quimioterapia: OS = 17.2 meses vs. 12.6 meses.</p>	<p>-Manejo multidisciplinario incluyendo: -Cirugía. -Quimioterapia perioperatoria (estándar en enfermedad resecable).</p> <p>-Terapia dirigida e inmunoterapia basadas en biomarcadores. -Quimioterapia y quimiorradioterapia adyuvantes para supervivencia a largo plazo.</p>	<p>-Alta heterogeneidad intratumoral, intrapaciente e interpaciente en cáncer gástrico.</p> <p>-Limitado conocimiento sobre el rol de ICIs en enfermedad resecable y mantenimiento.</p> <p>-Valor predictivo incierto de PD-L1 CPS y TMB.</p> <p>-Mecanismos de resistencia a terapias HER2 no completamente comprendidos.</p> <p>-Rol del EBV en inmunoterapia aún no definido.</p>
-------	--	--	--	--	--	--

	<p>-La elección del tratamiento depende de la expresión de biomarcadores como PD-L1 (CPS) y HER2.</p>		<p>como segunda línea. -Evaluación continua de eficacia frente a placebo o quimioterapia estándar.</p>	<p>-Pembrolizumab + trastuzumab + quimioterapia: mejora de ORR (no se especifica OS). -Avelumab como mantenimiento: sin beneficio claro en OS. -Tumores MSI-H: inmunoterapia mejora OS con HR de 0.34.</p>		<p>-Necesidad de investigar el manejo de enfermedad residual mínima mediante ctDNA persistente postratamiento.</p>
--	---	--	--	--	--	--

.Fuente: elaboración propia con base en la referencia^{76,77,79,80,81,82,83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, ,100, 101.}

5-FU: 5-fluorouracilo, CAPOX: capecitabina + oxaliplatino, CF: cisplatino + fluorouracilo, CPS: Combined Positive Score, DCF: docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo, DFS: Disease-Free Survival (supervivencia libre de enfermedad), DCR: Disease Control Rate (tasa de control de la enfermedad), dMMR: deficiencia en reparación de errores de apareamiento del ADN, ECA: ensayo clínico aleatorizado, ECF: epirrubicina + cisplatino + 5-FU, EMR: resección mucosal endoscópica, ER: resección endoscópica, ESD: disección submucosa endoscópica, FISH: hibridación fluorescente in situ, FLOT: fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino + docetaxel, FOLFIRI: leucovorina + 5-FU + irinotecán, FTD/TPI: trifluridina + tipiracilo, HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano,

HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, HR: hazard ratio (razón de riesgo), ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario, ICIs: immune checkpoint inhibitors (inhibidores del punto de control inmune), IPC: quimioterapia intraperitoneal, IHC: inmunohistoquímica, MSI-H: inestabilidad microsatelital alta, NGS: secuenciación de nueva generación, ORR: tasa de respuesta objetiva, OS: overall survival (supervivencia global), PFS: progression-free survival (supervivencia libre de progresión), QT: quimioterapia, QT-RT: quimiorradioterapia, SG: supervivencia global, SNNS: cirugía guiada por ganglio centinela, T-DXd: trastuzumab deruxtecán, TNM: sistema de estadificación tumoral (tumor, nódulos, metástasis), UGIS: upper gastrointestinal series (serie gastrointestinal)

En la presente tabla se abordó un resumen comparativo del abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en diversos países, considerando esquemas de tratamiento de primera línea, terapias dirigidas, opciones de segunda línea, supervivencia global, enfoque terapéutico y brechas identificadas. A partir del análisis de la información, se observa que la mayoría de los países coinciden en utilizar quimioterapia basada en fluoropirimidinas y compuestos de platino como base del tratamiento sistémico, mediante esquemas como FOLFOX, CAPOX, SOX o FLOT. Igualmente, se evidencia la incorporación de terapias dirigidas, principalmente trastuzumab en tumores HER2 positivos y ramucirumab en segunda línea, así como el uso progresivo de inmunoterapia con inhibidores de PD-1 o PD-L1, como nivolumab o pembrolizumab, en pacientes seleccionados según biomarcadores tumorales.

Por otra parte, el análisis comparativo permite identificar diferencias en los enfoques terapéuticos entre regiones. En países asiáticos como Japón, Corea y China se observa una mayor orientación hacia la detección temprana y el uso de técnicas menos invasivas. A diferencia de muchos países occidentales, que el diagnóstico suele realizarse en estadios más avanzados, por lo que el manejo se centra con mayor frecuencia en tratamientos sistémicos y estrategias paliativas. Además, se identifican brechas importantes relacionadas con el acceso a terapias innovadoras, la disponibilidad de biomarcadores predictivos y la necesidad de fortalecer aspectos fundamentales para mejorar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

4.3 Identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional.

4.3.1 Esquema de terapia de primera línea

En la literatura internacional se han establecido esquemas terapéuticos de primera línea para el cáncer gástrico avanzado que combinan quimioterapia con terapias dirigidas e inmunoterapia, ajustadas al perfil molecular del tumor. El régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) ha demostrado una mediana de supervivencia global de hasta 50 meses y es ampliamente utilizado en Europa como estándar en pacientes con buen estado funcional^{87,92}. En pacientes HER2-positivos, se recomienda la combinación de quimioterapia con trastuzumab, mientras que en casos PD-L1 positivos se ha incorporado inmunoterapia con nivolumab o

sintilimab, elevando la supervivencia hasta 18.4 meses en algunos estudios^{109,89}. Además, países como Japón y Corea han integrado terapias orales como S-1 y capecitabina junto a cisplatino, optimizando la tolerabilidad y la adherencia⁸⁹.

En Costa Rica, el abordaje descrito por el Instituto Nacional Contra el Cáncer⁷⁷ se basa en una combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo en infusión continua durante cuatro días, cada 28 días, sin modificaciones según biomarcadores moleculares. Aunque Cordero-García et al. (2019)⁷⁶ reportan el uso de combinaciones dobles o triples, incluyendo antraciclinas, el régimen no refleja la evolución internacional hacia tratamientos personalizados con mejor perfil de eficacia y toxicidad. A diferencia de la tendencia global, en el país no se reporta el uso de FLOT, trastuzumab, ni inmunoterapia como parte del esquema estándar de primera línea.

El análisis comparativo evidencia una importante oportunidad de mejora en el esquema de tratamiento inicial en Costa Rica. La falta de integración de terapias dirigidas e inmunoterapia representa una brecha frente a las guías internacionales, limitando la posibilidad de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Es urgente la actualización de los protocolos nacionales para incorporar tratamientos más modernos, seguros y eficaces, basados en biomarcadores moleculares, garantizando así una atención oncológica alineada con los estándares internacionales.

4.3.2 Terapias dirigidas

En el contexto internacional, las terapias dirigidas han adquirido un papel fundamental en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, con un enfoque cada vez más personalizado basado en biomarcadores. Entre los blancos terapéuticos más comunes destaca HER2, para el cual el uso de trastuzumab está ampliamente consolidado como tratamiento de primera línea en múltiples países como Japón, Corea, China, Alemania y Estados Unidos^{89,84,80,82}. Además, emergen otros agentes como trastuzumab deruxtecán (T-DXd) y disitamab para HER2+, mientras que ramucirumab (anti-VEGFR-2) se posiciona como estándar en segunda línea en varios esquemas internacionales^{87,79,92}. También se exploran nuevas dianas moleculares como Claudin 18.2, FGFR, EGFR, y MET/HGF, y se investiga la eficacia de combinaciones con inmunoterapia^{109,89}.

En Japón y Europa, se observa un enfoque más sofisticado hacia la estratificación de pacientes, considerando marcadores como PD-L1, MSI-H, o TMB alto para indicar inmunoterapia con nivolumab o pembrolizumab^{82,84}. Además, terapias como apatinib se integran en países

asiáticos como opción antiangiogénica en líneas posteriores¹⁰⁰. En contraste, en Costa Rica, tanto el Instituto Nacional Contra el Cáncer (2014)⁷⁷ como Cordero-García et al. (2019)⁷⁶ no reportan el uso de terapias dirigidas, reflejando una ausencia significativa de estas estrategias en el abordaje terapéutico nacional.

La evidencia comparativa revela una clara oportunidad de mejora en el abordaje terapéutico costarricense: incorporar terapias dirigidas validadas como trastuzumab o ramucirumab, respaldadas por biomarcadores específicos y resultados clínicos internacionales. La actualización de los protocolos nacionales debería priorizar la integración sistemática de pruebas de HER2, PD-L1 y otros biomarcadores predictivos, con el objetivo de personalizar los tratamientos, aumentar la eficacia terapéutica y minimizar toxicidades innecesarias, alineando así la práctica local con los estándares actuales de la oncología clínica global.

4.3.3 Terapias de segunda línea

En el contexto internacional, las terapias de segunda línea para cáncer gástrico avanzado se centran en taxanos (docetaxel, paclitaxel), irinotecán y combinaciones con ramucirumab. Varios estudios de Europa y Asia coinciden en señalar a ramucirumab + paclitaxel como el estándar terapéutico, con respaldo de ensayos clínicos como RAINBOW^{89,100,84}. También se reporta el uso de inmunoterapia en tumores MSI-H o dMMR, especialmente con pembrolizumab⁸². En España, fármacos como irinotecán y docetaxel han demostrado beneficio en supervivencia global tras falla de la primera línea⁹⁰.

La literatura asiática y europea también explora nuevas combinaciones como FOLFIRI + ramucirumab⁸⁹ y tratamientos con trastuzumab deruxtecán en pacientes HER2 positivos, junto a alternativas emergentes como regorafenib + nivolumab en fase de investigación. En Japón, la monoterapia con taxanos o irinotecán sigue siendo recomendada, con ramucirumab como opción destacada⁸⁴. Por su parte, países como China y Corea también han adoptado estas combinaciones, mientras que en Costa Rica no se reportan esquemas específicos para esta línea terapéutica^{76,77}.

En la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), incluye esquemas de ramucirumab y paclitaxel, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki para tumores HER2 positivos, docetaxel, paclitaxel, irinotecan y fluorouracil con irinotecan. Asimismo, la guía menciona otros esquemas recomendados como ramucirumab, irinotecan y cisplatino, fluorouracilo con irinotecan más ramucirumab, irinotecan and ramucirumab y docetaxel and irinotecan, además de terapias

dirigidas o inmunoterapia en situaciones específicas según biomarcadores tumorales⁸⁰. El análisis comparativo evidencia una limitación importante en el abordaje terapéutico de segunda línea en Costa Rica, en específico el sector público representado por la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), donde la ausencia de esquemas definidos restringe la capacidad de respuesta frente a la progresión del cáncer gástrico avanzado. A diferencia de la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) la cual es implementada en el Hospital Metropolitano, donde si se incorporan terapias de segunda línea. El reconocimiento de ramucirumab combinado con paclitaxel como estándar global y la inclusión de opciones como irinotecán o inmunoterapia en MSI-H, representan estrategias ya consolidadas en numerosos países. La incorporación de estas recomendaciones a los protocolos nacionales permitiría ampliar las posibilidades terapéuticas, mejorar la supervivencia y garantizar un manejo más alineado con las guías clínicas internacionales actualizadas.

4.3.4 Supervivencia general

Diversos países han reportado avances significativos en supervivencia global (SG) mediante la incorporación de inmunoterapia y terapias dirigidas. En Kazajistán, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia alcanzó una mediana de SG de 60.7 meses, mientras que regímenes como FLOT y FOLFOX superaron el 70 % de supervivencia a 3-4 años⁸⁷. En Europa y Asia, estudios como KEYNOTE-585 evidenciaron que el uso de pembrolizumab con quimioterapia aumentó la SG a 71.8 meses, frente a 55.7 meses con quimioterapia sola⁸⁹. De igual forma, el ensayo ToGA mostró que trastuzumab en HER2+ elevó la mediana de SG de 11.1 a 13.8 meses⁸⁹. Por contraste, Costa Rica presenta una SG considerablemente menor: un estudio nacional reportó una diferencia de apenas 8.3 meses entre tratamiento farmacológico y cuidados paliativos, sin inclusión de inmunoterapia o terapias dirigidas⁷⁶.

En Asia, Corea y Japón han implementado tratamientos avanzados incluso en líneas posteriores, mejorando la SG en pacientes refractarios. Por ejemplo, en Japón, la combinación de ramucirumab + paclitaxel demostró una SG de 9.6 meses, superior a 7.4 con paclitaxel solo⁹². Corea reportó beneficios con regímenes como docetaxel, trifluridina/tipiracilo y nivolumab en tercera línea, alcanzando SG entre 5.3 y 5.7 meses⁸². En Costa Rica, por el contrario, no se encontraron estudios que documenten el uso de terapias más allá de la quimioterapia tradicional, y el enfoque permanece en esquemas convencionales sin adaptación a biomarcadores ni integración de tecnologías terapéuticas modernas⁷⁶. Esta situación posiciona a Costa Rica en desventaja frente a estándares internacionales que priorizan la medicina personalizada.

Este panorama sugiere una importante oportunidad de mejora para el sistema de salud costarricense. La ausencia de terapias dirigidas, inmunoterapia y biomarcadores en los protocolos actuales limita significativamente la posibilidad de extender la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico avanzado. Una estrategia nacional que integre avances como HER2, PD-L1 o MSI-H permitiría no solo alinear el abordaje con la evidencia científica internacional, sino también optimizar los recursos mediante tratamientos más eficaces y específicos. Esta transición es esencial para reducir la brecha terapéutica entre Costa Rica y países con mayor innovación oncológica.

4.3.5 Enfoque terapéutico

La mayoría de los países analizados coinciden en implementar un enfoque terapéutico multidisciplinario en el manejo del cáncer gástrico avanzado, combinando cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia según el estadio y las características del paciente. En Kazajistán se promueve la cirugía radical con linfadenectomía y quimioterapia perioperatoria, evaluando incluso técnicas como la quimioterapia intraperitoneal⁸⁷. En Alemania, Austria y Suiza, se contempla cirugía o resección endoscópica en etapas tempranas y un enfoque paliativo integral en estadios avanzados⁸⁹. España y Corea reafirman este modelo, destacando el valor de la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y de segunda línea, con seguimiento clínico regular^{90,82}. En Estados Unidos, el enfoque se guía por el perfil genético del paciente, integrando inmunoterapia y terapias dirigidas para personalizar la atención⁷⁹. Este abordaje coordinado entre especialidades es considerado estándar en múltiples regiones.

Por su parte, países asiáticos como China, Japón y Corea también aplican estrategias integradas que incluyen resección endoscópica para cáncer temprano, cirugía D2, y quimioterapia adyuvante o neoadyuvante^{88,84}. Se resalta la selección individualizada del tratamiento, el uso de biomarcadores para decidir terapias dirigidas e inmunoterapia, y la implementación de cuidados paliativos desde fases avanzadas^{85,109}. En contraste, el enfoque en Costa Rica se limita mayoritariamente a la comparación entre quimioterapia y cuidados de apoyo en escenarios paliativos, sin evidencia de integración formal de equipos multidisciplinarios ni de terapias dirigidas o inmunológicas principalmente en el sector público, es decir la Caja Costarricense del Seguro Social⁷⁶. Si bien el Instituto Nacional Contra el Cáncer propone un manejo multidisciplinario, este parece centrarse más en esquemas tradicionales combinados con cirugía y radioterapia⁷⁷, sin evidencia concreta de aplicación clínica actualizada.

En esta comparación internacional, Costa Rica presenta una clara oportunidad de mejora: institucionalizar un enfoque verdaderamente multidisciplinario que no solo combine cirugía y quimioterapia, sino que también integre decisiones terapéuticas guiadas por biomarcadores, inmunoterapia y terapias dirigidas. La formación de equipos clínicos conformados por oncólogos médicos, quirúrgicos, radiólogos, patólogos, farmacéuticos y especialistas en cuidados paliativos permitiría tomar decisiones más precisas y mejorar resultados clínicos. Además, el fortalecimiento de protocolos basados en evidencia permitiría dejar atrás esquemas paliativos generalizados y avanzar hacia un tratamiento más personalizado y coordinado. La implementación de estas prácticas ya estandarizadas en países líderes podría traducirse en una mejora significativa en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes costarricenses con cáncer gástrico avanzado.

4.3.6 Brecha identificada

A nivel internacional, las brechas identificadas en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado reflejan desafíos tanto estructurales como clínicos. En países como Kazajistán y China, se evidencia una falta de integración de pruebas moleculares y una escasa evaluación de nuevas técnicas quirúrgicas o terapias emergentes, como la quimioterapia intraperitoneal⁸⁷. En Europa, las críticas apuntan a la falta de consenso sobre estrategias perioperatorias, acceso limitado a cuidados de soporte y la necesidad de enfoques más personalizados frente a la diversidad molecular del tumor⁸⁹. A esto se suman desigualdades en el acceso a terapias avanzadas, subrepresentación de adultos mayores en ensayos clínicos, y la falta de evidencia robusta que respalde decisiones clave como la extensión de linfadenectomías o la reinducción de quimioterapia^{92,84}. Varias publicaciones coinciden en que la heterogeneidad tumoral y la ausencia de biomarcadores validados obstaculizan la medicina personalizada^{109,100}.

En el caso específico de Costa Rica, las brechas reportadas reflejan limitaciones significativas en detección temprana, registro de datos oncológicos y gestión multidisciplinaria del cáncer⁷⁷. Estudios locales indican una escasez de oportunidades terapéuticas y una alta tasa de no respuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado, sin estudios nacionales previos sobre el impacto real de la terapia farmacológica⁷⁶. Además, se menciona como barrera la controversia en el uso de regímenes de quimioterapia más agresivos (tripletes), debido a la toxicidad. En conjunto, estas carencias evidencian una falta de infraestructura clínica y científica que impide adoptar un abordaje actualizado, integral y basado en evidencia.

Estas brechas muestran con claridad las áreas donde Costa Rica podría avanzar significativamente. Es imprescindible actualizar los protocolos nacionales para incluir pruebas moleculares que permitan personalizar el tratamiento y adoptar terapias dirigidas con respaldo internacional. La ausencia de registros adecuados limita no solo la investigación clínica, sino también la toma de decisiones basada en datos locales. Además, urge institucionalizar equipos multidisciplinarios reales, que integren farmacéuticos clínicos, oncólogos, cirujanos, nutricionistas y especialistas paliativos, como ocurre en otros países. Superar estas brechas no solo permitiría mejorar la eficacia terapéutica, sino también reducir desigualdades en el acceso y optimizar los recursos del sistema de salud costarricense.

A partir del análisis comparativo internacional, se identifica que el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica presenta brechas importantes respecto a las prácticas clínicas actuales en países con mayor desarrollo oncológico. Mientras que naciones como Japón, Corea, Alemania o España han incorporado esquemas terapéuticos personalizados basados en biomarcadores (HER2, PD-L1, MSI-H), terapias dirigidas (trastuzumab, ramucirumab, trastuzumab deruxtecán) e inmunoterapia en múltiples líneas de tratamiento, en Costa Rica predomina aún el uso de quimioterapia convencional sin estratificación molecular. Además, a nivel internacional se promueve un modelo multidisciplinario que integra cirugía, farmacoterapia, soporte nutricional, cuidados paliativos y decisiones basadas en evidencia clínica, mientras que en el contexto nacional persiste la ausencia de equipos integrales y de protocolos actualizados que reflejen dichos avances.

Estas diferencias no solo reflejan un rezago tecnológico y clínico, sino también una limitación estructural en la toma de decisiones terapéuticas, debido a la falta de acceso a pruebas moleculares, ausencia de registros oncológicos robustos y escasez de ensayos clínicos nacionales. En conjunto, estas condiciones reducen la posibilidad de ofrecer un tratamiento personalizado y eficaz, y contribuyen a tasas de supervivencia inferiores en comparación con otros países. Por tanto, las oportunidades de mejora para Costa Rica se centran en la adopción de un modelo de atención más actualizado, integral y basado en evidencia, que permita cerrar la brecha terapéutica existente y mejorar tanto los resultados clínicos como la calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico avanzado.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Las conclusiones del presente trabajo se estructuran en base a los objetivos específicos planteados en el trabajo, los cuales son describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica, comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, e identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional respectivamente. Los cuales permitieron analizar comparativamente el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, tanto en el sector público como en el privado, y compararlo con la evidencia internacional.

5.1.1 Describir los protocolos terapéuticos vigentes en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en el sector público (CCSS) y privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica

El protocolo FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) aporta efectividad y mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión que terapias no FLOT como lo son esquemas convencionales como fluoropirimidina-platino y FOLFOX. Al mismo tiempo, FLOX (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) presenta menos toxicidad que otros esquemas convencionales. Además, se demuestra una eficacia superior al retrasar la progresión; y por lo tanto prolongar la vida de los pacientes, con cáncer gástrico avanzado. Se debe tener cuidado con sus efectos secundarios, pero definitivamente es un esquema que presenta ventajas para el paciente que se emplea. El Hospital Metropolitano al emplear dicho esquema, está aportando un tratamiento de calidad para el paciente de cáncer gástrico avanzado.

En Costa Rica se emplean terapias triples de quimioterapia, a pesar de que son más tóxicas y con efectos adversos más graves que una terapia secundaria. Se evidencia que la guía empleada en la Caja Costarricense del Seguro Social, denominada Normas del manejo de cáncer en Costa Rica está desactualizada; ya que solo se beneficia de una terapia triple cuando se implementan taxanos, lo cual no se aplica en dicho manual. Debido también a que el estudio realizado en Costa Rica denominado Evaluación de las terapias farmacológicas utilizadas en Costa Rica en pacientes con cáncer gástrico metastásico, revela que una terapia doble tiene la mayor tasa de supervivencia global y supervivencia libre de progresión que las terapias triples sin taxanos empleadas en el manual.

5.1.2 Comparar los enfoques terapéuticos implementados en Costa Rica con los establecidos a nivel internacional para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado

Se concluye que la guía coreana presenta un abordaje terapéutico significativamente más avanzado y actualizado en comparación con el tratamiento farmacológico implementado tanto en el sector público (CCSS) como en el sector privado (Hospital Metropolitano) de Costa Rica. Mientras que Corea incorpora esquemas basados en fluoropirimidina y platinos combinados con terapias dirigidas e inmunoterapia, como nivolumab, pembrolizumab y zolbetuximab en Costa Rica el manejo continúa centrado principalmente en quimioterapia convencional con fluoropirimidinas y platino. Esta diferencia evidencia una brecha terapéutica importante, ya que el país no ha integrado de manera sistemática tratamientos basados en medicina personalizada o innovadora, lo que limita las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con cáncer gástrico avanzado.

El análisis evidencia que Japón ha logrado reforzar un enfoque terapéutico más amplio y específico para el cáncer gástrico avanzado, incorporando esquemas como S-1 combinado con platino y el uso de terapias dirigidas según características moleculares del tumoral. A diferencia de la CCSS como en el Hospital Metropolitano, que el uso de S-1 no se encuentra implementado, y el tratamiento se limita mayoritariamente a esquemas tradicionales basados en fluorouracilo, capecitabina y platinos. Esta diferencia refleja que, aunque Japón y Costa Rica enfrentan una alta carga de esta enfermedad, el acceso a opciones farmacológicas más modernas y adaptadas a cada paciente sigue siendo limitado en el contexto nacional, lo que impacta negativamente en los resultados clínicos y en la supervivencia de los pacientes costarricenses.

Por otro lado, se resalta que China propone un manejo farmacológico más ordenado y sistemático para el cáncer gástrico avanzado, incorporando combinaciones de fluoropirimidinas y platino junto con inmunoterapia y terapias dirigidas en función de biomarcadores específicos (HER2 positivo o HER2 negativo). En comparación, el tratamiento implementado en Costa Rica, tanto en el sector público como en el privado, permanece enfocado en quimioterapia citotóxica convencional, sin una aplicación de inmunoterapia o terapias dirigidas como parte del tratamiento estándar. Esta diferencia pone en evidencia una falta de actualización de los protocolos nacionales frente a las recomendaciones internacionales, lo cual limita la posibilidad de ofrecer tratamientos más efectivos y personalizados a los pacientes costarricenses.

Se destaca que Italia ha avanzado en la implementación de esquemas terapéuticos más complejos y efectivos para el cáncer gástrico avanzado, incluyendo combinaciones modernas basadas en fluoropirimidinas, platino, taxanos e inmunoterapia, respaldadas por evidencia clínica sólida. En contraste, en Costa Rica, tanto en la CCSS como en el Hospital Metropolitano, el abordaje farmacológico continúa siendo más limitado, centrado principalmente en esquemas clásicos, en algunos casos incluso desactualizados y con un acceso restringido a terapias innovadoras. Esta diferencia refleja una brecha clara entre el manejo terapéutico internacional y el nacional, evidenciando la necesidad de actualizar los protocolos costarricenses para alinearlos con los estándares internacionales y mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

5.1.3 Identificar oportunidades de mejora en el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica, desde el análisis comparativo nacional e internacional

El análisis comparativo entre el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica y las estrategias implementadas a nivel internacional evidencia diferencias significativas en cuanto a la incorporación de terapias innovadoras. Mientras que las guías y prácticas internacionales han evolucionado hacia esquemas personalizados que involucran quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia basadas en biomarcadores moleculares, el manejo nacional continúa centrado principalmente en esquemas quimioterapéuticos convencionales. Esta diferencia terapéutica limita el potencial de optimizar la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes costarricenses.

La evidencia internacional demuestra que la integración de un enfoque multidisciplinario y personalizado, sustentado en pruebas moleculares como HER2, PD-L1 y MSI, permite una mejor selección terapéutica y resultados clínicos superiores en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Por otro lado, la ausencia de estas estrategias en el contexto costarricense refleja una oportunidad de mejora en la actualización de protocolos y en la mejora del abordaje nacional con los estándares internacionales, con el fin de reducir las desigualdades terapéuticas y fortalecer la atención oncológica basada en evidencia.

El abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica refleja limitaciones clínicas y condicionantes propias del sistema de salud, como el acceso diferenciado a medicamentos innovadores. En comparación con los modelos internacionales, estas restricciones pueden influir en la igualdad y oportunidad del tratamiento, lo que impacta directamente en los

resultados terapéuticos. Se evidencia que se requiere una mejora del abordaje nacional en la que se considere tanto la evidencia científica como de su parte estructural.

Además, con toda la información recopilada se puede responder a la pregunta de investigación, respecto a cuáles son diferencias en el manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado entre Costa Rica y el contexto internacional, y qué oportunidades de mejora podrían derivarse con dicha comparación. En cuanto a esto, las diferencias del manejo terapéutico del cáncer gástrico avanzado entre Costa Rica y el contexto internacional se relacionan principalmente con el nivel de actualización de los esquemas farmacológicos, el uso de biomarcadores y la incorporación de terapias innovadoras. Además, a nivel internacional, el tratamiento ha evolucionado con un enfoque más personalizado, en el cual la selección terapéutica se basa no solo en la parte clínica, sino también en las características moleculares del tumor HER2 negativo o HER2 positivo, por ejemplo, permitiendo la utilización de terapias dirigidas e inmunoterapia de acuerdo con biomarcadores específicos. Abordándolo de esta manera se obtiene una secuencia estructurada de líneas de tratamiento, lo que da mayores opciones terapéuticas para pacientes con progresión de la enfermedad.

A diferencia de Costa Rica, que el manejo del cáncer gástrico avanzado se utilizan mayormente esquemas de quimioterapia convencional, con una limitada incorporación de estrategias de medicina personalizada. La utilización de biomarcadores para orientar la toma de decisiones terapéuticas no se encuentra rotundamente establecida, lo que restringe el acceso a tratamientos dirigidos y a inmunoterapias que sí forman parte del manejo estándar en otros países. Al mismo tiempo, las opciones de segunda y tercera línea no están claramente definidas ni estandarizadas, lo cual reduce las alternativas terapéuticas disponibles para los pacientes. A esto se suma una brecha interna entre el sector público y el privado, donde el acceso a esquemas más actualizados y a determinados medicamentos resulta bastante desigual.

A partir de esto, se identifican oportunidades de mejora para el contexto nacional, como la necesidad de actualizar los protocolos terapéuticos conforme a la evidencia científica internacional, incorporar de manera el uso de biomarcadores como herramienta para la individualización del tratamiento y fortalecer el acceso a terapias innovadoras. De igual forma, resulta necesario estandarizar la secuenciación de las líneas de tratamiento y reforzar el abordaje multidisciplinario, incluyendo el papel del profesional farmacéutico en la optimización, seguimiento y uso de los

medicamentos, con el fin de mejorar los resultados clínicos y la calidad de atención de los pacientes con cáncer gástrico avanzado en Costa Rica.

5.2 Recomendaciones:

Las recomendaciones que se presentan a continuación se fundamentan en los resultados y conclusiones obtenidas en la presente investigación, así como en el análisis comparativo entre el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica entre el nivel público, es decir la Caja Costarricense del Seguro Social y el Hospital Metropolitano y las guías internacionales vigentes. Estas recomendaciones tienen como objetivo contribuir a la mejora del manejo farmacológico de esta patología, promover la actualización de los protocolos clínicos nacionales y fortalecer la toma de decisiones terapéuticas basadas en la evidencia científica, en beneficio de la calidad de atención y la seguridad de los pacientes.

5.2.1 Recomendaciones para profesionales farmacéuticos

Mantenerse vigentes en cuanto actualizaciones respecto al Protocolo FLOT, para mejora del tratamiento y calidad de vida del paciente; capacitar a los profesionales de salud respecto a dicha terapia para emplearla lo más específico al régimen posible. Además de realizar un seguimiento clínico sobre la tolerancia de los pacientes respecto a sus efectos secundarios, al mismo tiempo realizar un estudio comparando riesgo-beneficio de la terapia FLOT con respecto a terapias no FLOT para finalmente saber con certeza si a todos los pacientes les beneficia dicha terapia o a cuáles específicamente no.

Fortalecer su participación en la actualización y revisión periódica de los protocolos farmacoterapéuticos utilizados para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica. Con el fin de promover el análisis de guías internacionales actualizadas y su posible adaptación al contexto nacional, con el fin de reducir la brecha existente entre el tratamiento aplicado en Costa Rica y los enfoques terapéuticos internacionales más recientes.

Se recomienda que el farmacéutico impulse la incorporación progresiva de biomarcadores tumorales (HER2 positivo o HER2 negativo) dentro de la práctica clínica, ya que estos permiten una selección más adecuada de los tratamientos y favorecen un enfoque de medicina personalizada.

Recomienda fortalecer la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con cáncer gástrico avanzado, con el objetivo de documentar resultados clínicos, eventos

adversos y adherencia al tratamiento, la cual es información que puede servir como para futuras modificaciones de los esquemas terapéuticos nacionales.

Fortalecer la participación del profesional farmacéutico en equipos multidisciplinarios oncológicos, por brecha entre el abordaje terapéutico nacional y los estándares internacionales, el profesional farmacéutico debería asumir un rol constante dentro de los equipos de atención oncológica. De esta forma una intervención permite contribuir a la selección racional de esquemas terapéuticos, apoyar la implementación de tratamientos basados en evidencia internacional, favoreciendo una atención más integral y alineada con las prácticas actuales internacionales. Además, se recomienda promover la evaluación farmacoterapéutica individualizada basada en evidencia científica, ya que el manejo del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica se apoya principalmente en esquemas convencionales, se recomienda que el profesional farmacéutico realice una evaluación del paciente, según su tipo de cáncer HER2 negativo o HER2 positivo, por ejemplo. Esto va a permitir maximizar la efectividad del tratamiento y minimizar riesgos, permitiendo un abordaje más seguro y personalizado acorde con las internacionales.

5.2.2 Recomendaciones para futuros profesionales

Actualizar la guía nacional para el manejo del cáncer gástrico en Costa Rica, para mejores beneficios en cuanto a aumentar la tasa supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Además, de proporcionarle una mejor calidad de vida al paciente, para una reducción de efectos secundarios y toxicidad; asimismo asegurarse de obtener un riesgo-beneficio favorable en su tratamiento.

Realizar estudios enfocados en la factibilidad clínica y económica de incorporar terapias dirigidas e inmunoterapia en el sistema de salud costarricense podrían aportar evidencia relevante para la toma de decisiones dentro del sistema de salud costarricense.

Se sugiere desarrollar investigaciones relacionadas con el impacto del uso de biomarcadores en la selección del tratamiento, así como estudios de resultados en salud que comparen la supervivencia, calidad de vida y seguridad entre los esquemas actualmente utilizados en Costa Rica y aquellos recomendados a nivel internacional.

Fortalecer la formación entre terapia oncológica y biomarcadores moleculares. En las guías internacionales se resalta la importancia de los biomarcadores en la personalización del

tratamiento, se recomienda que se desarrollen competencias en la interpretación de marcadores como HER2, PD-L1 y MSI. Esta formación permitirá tomar decisiones terapéuticas y una mejor adaptación a la evolución del abordaje del cáncer gástrico avanzado. Al mismo tiempo, promover la participación de los futuros profesionales en proyectos de investigación clínica y que contribuyan a generar datos locales, es decir de la población costarricense. Esto resulta fundamental para sustentar la actualización de protocolos y mejorar el abordaje terapéutico del cáncer gástrico avanzado en Costa Rica.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud de Costa Rica. Situación Epidemiológica del Cáncer. [Internet]. San José: Ministerio de Salud; [citado 2025 Jun 4]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadisticas-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/1727-situacion-epidemiologica-del-cancer-actualizado/file>
2. Ministerio de Salud, Costa Rica. Boletín Estadístico de Incidencia de Tumores malignos más frecuentes en Costa Rica del año 2013 [2015]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadisticas-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/boletines-de-mortalidad-de-cancer>
3. Gregory A. Immunotherapy trial helps cancer patients with tumours live 40% longer. The Guardian [Internet]. 2025 May 31 [citado 2025 Jun 4]; Disponible en: <https://www.theguardian.com/science/2025/may/31/immunotherapy-trial-helps-cancer-patients-with-tumours-live-40-longer>
4. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la investigación* [Internet]. 6ª ed. México: McGraw-Hill; 2014 [citado 25 feb 2026]. Disponible en: <https://www.esup.edu.pe/wp-content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-Metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf>
5. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Día Mundial Contra el Cáncer 2024. [Internet]. San José: INEC; 2024 [citado 2025 Jun 4]. Disponible en: https://admin.inec.cr/sites/default/files/2024-01/INFOGRAFIA_DiaMundialContraElCancer_2024.pdf
6. American Cancer Society. Opciones de tratamiento según la extensión del cáncer de estómago. [Internet]. 2023 [citado 2025 Jun 4]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-estomago/tratamiento/por-etapa.html>
7. National Cancer Institute. El nivolumab es eficaz contra el cáncer de estómago avanzado. [Internet]. 2020 [citado 2025 Jun 4]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/cancer-estomago-inmunoterapia-nivolumab>

8. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [citado 25 feb 2026]; 18(3):534-542. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
9. Soto M, Sierra R, Forman D, Sierra MS. Descriptive epidemiology of gastric cancer in Costa Rica from 1990 to 2022 and projection of deaths to 2050. *Lancet Reg Health Am* [Internet]. 2025 [citado 2026 Feb 25]; 33:100945. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12310398/>
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer [Internet]. Version 2.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [citado 25 feb 2026]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40341199/>
11. GBD 2019 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 [citado 25 feb 2026]; 7(5):449-462. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37800697/>
12. National Cancer Institute. El nivolumab es eficaz contra el cáncer de estómago avanzado [Internet]. 2020 [citado 2025 Jun 4]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/cancer-estomago-inmunoterapia-nivolumab>
13. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [citado 2026 Feb 25];357(18):1810-1820. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17978289/>
14. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 [citado 2026 Feb 25];379(9813):315-321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226517/>
15. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive

- advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 [citado 2026 Feb 25];376(9742):687-697. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728210/>
16. Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Nakajima T, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer* [Internet]. 2011 [citado 2026 Feb 25];14(3):212-218. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-011-0027-3>
17. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H, Nakamura T, Saeki H, Shirabe K, Kakeji Y, Sakai K, Baba H, Nishimaki T, Natsugoe S, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* [Internet]. 2016 [citado 2026 Feb 25];19(3):968-976. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260876/>
18. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 [citado 2026 Feb 25];355(1):11-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa055531>
19. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [citado 25 feb 2026];345(10):725-730. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547741/>
20. The Guardian. Immunotherapy trial helps cancer patients live 40% longer [Internet]. London: Guardian News & Media Limited; 2025 May 31 [citado 2025 Jun 27]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/science/2025/may/31/immunotherapy-trial-helps-cancer-patients-with-tumours-live-40-longer>
21. Semenova, Y., Kerimkulov, A., Uskenbayev, T., Zharlyganova, D., Shatkovskaya, O., Sarina, T., Manatova, A., Yessenbayeva, G., & Adylkhanov, T. (2025). Chemotherapy Options for Locally Advanced Gastric Cancer: A Review. *Cancers*, 17(5), 809. <https://doi.org/10.3390/cancers17050809>

22. Xu J, Li Q, Bai Y, Sun Y, Wang J, Zhao H, et al. A phase II trial of CLDN18.2-targeted CAR T cells in patients with CLDN18.2-positive digestive system cancers. *Lancet* [Internet]. 2025 [citado 2026 Feb 25];405(10384):1275–1285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40460847/>
23. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, Van Cutsem E, Xu RH, Aprile G, Xu J, Chao J, Pazo-Cid R, Kang YK, Yang J, Moran D, Bhattacharya P, Arozullah A, Park JW, Oh M, Ajani JA. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023 [citado 2026 Feb 25];401(10384):1655-1668. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00620-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00620-7/abstract)
24. Zhang Y, Tang X, Wang Y, Xu J, Li Q, Bai Y, et al. Phase I study of CLDN18.2-targeted CAR T-cell therapy (satri-cel) in patients with advanced digestive system cancers. *J Clin Oncol* [Internet]. 2024 [citado 2026 Feb 25];42(12_suppl):4013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40460847/>
25. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en cáncer gástrico [Internet]. Madrid: SEOM; 2023 [citado 2026 feb 25]; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://seom.org/otros-servicios/noticias/208131-plos-one-publica-datos-del-registro-agamenon-sobre-tratamiento-en-segunda-linea-en-cancer-gastrico-avanzado>
26. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernández R, Ramos P, Rivera F, Salud A, et al. Ramucirumab alone or in combination in second-line treatment for advanced gastric cancer: real-world data from the AGAMENON registry. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2021 [citado 2026 Feb 25];23(6):1145–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735623/>
27. Castelló A, Fernández-de-Larrea N, Martín V, Sierra MS, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B, et al. High adherence to the Mediterranean dietary pattern and risk of gastric adenocarcinoma: findings from MCC-Spain. *Gastric Cancer* [Internet]. 2018 [citado 2026 Feb 25];21(3):372–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35956262/>
28. Guardian News & Media Limited. How AstraZeneca is playing its cancer cards to become an \$80 billion pharma. *Investor's Business Daily* [Internet]. 2025 Feb 6 [citado 2026 Feb 25].

- Disponible en: <https://www.investors.com/news/technology/astrazeneca-azn-breast-cancer-treatment-asco/>
29. ASCO 2025: Perioperative treatment with durvalumab and FLOT chemo can reduce risk of recurrence for some gastric cancers. *ecancer* [Internet]. 2025 Jun 1 [citado 2026 Feb 25]. Disponible en: <https://ecancer.org/en/news/26555-asco-2025-perioperative-treatment-with-durvalumab-and-flot-chemo-can-reduce-risk-of-recurrence-for-some-gastric-cancers>
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves zolbetuximab (CLDN18.2 antibody) with chemotherapy for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [Internet]. Silver Spring: FDA; 2024 [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-zolbetuximab-clzb-chemotherapy-gastric-or-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma>
31. Eom SS, Choi W, Eom BW, Park SH, Kim SJ, Kim YI, et al. A comprehensive and comparative review of global gastric cancer treatment guidelines. *J Gastric Cancer* [Internet]. 2022 [citado 26 feb 2026]; 22(1):3–23. Disponible en: <https://jgc-online.org/DOIx.php?id=10.5230/jgc.2025.25.e10>
32. Park JY, Lin Y, Suk R, Choi IJ, Kim YW, Jung KW, et al. Gastric cancer in Central and South America: an update and scoping review. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado 26 feb 2026]; 42:139–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678324/>
33. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, Forman D. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado 27 feb 2026]; 44(Suppl 1):S23–S42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678320/>
34. Hartinger SM, Bravo-Alcántara P, Gavidia T, Castro K, Romanello M, Hamilton I, et al. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: Latin America profile. *Lancet Reg Health Am* [Internet]. 2023 [citado 27 feb 2026]; 19:100452. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(24\)00073-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(24)00073-5/fulltext)
35. Montero-Campos V, Camacho J, Masís-Meléndez F. Análisis estadístico de ambientales en la incidencia del cáncer gástrico en Costa Rica [Internet]. Cartago: Instituto Tecnológico de Costa Rica; 2010 [citado 27 feb 2026]. Disponible en: <https://repositoriotec.tec.ac.cr/handle/2238/15907>

36. Dávila A, Quintanilla F, Castillo K, Sánchez L, Barquero T, Romero JJ. Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, Costa Rica: período 1996–2015. *Rev Costarric Salud Pública* [Internet]. 2018 [citado 28 feb 2026];27(2):68–81. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-14292018000200068&script=sci_abstract&tlng=es
37. Programa de Epidemiología del Cáncer, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. Factores ambientales y cáncer gástrico en Costa Rica [Internet]. San José: Universidad de Costa Rica; c2019 [citado 28 feb 2026]. Disponible en: <https://inisa.ucr.ac.cr/es/post-formats/programa-epidemiologia-del-cancer/108-secciones-y-programas>
38. Programa de Epidemiología del Cáncer, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. Estudios epidemiológicos del cáncer gástrico en Costa Rica [Internet]. San José: Universidad de Costa Rica; c2020 [citado 27 jun 2025]. Disponible en: <https://inisa.ucr.ac.cr/>
39. Mora Rodríguez N. Análisis de la sobrevivencia a 5 años de pacientes gastrectomizados para el tratamiento de cáncer gástrico en el Hospital Maximiliano Peralta de Cartago, Costa Rica [Tesis de Especialidad en Cirugía General]. San José: Universidad de Costa Rica; 2021.
40. Cordero García A, Alpízar Alpízar W. Evaluación de las terapias farmacológicas utilizadas en Costa Rica en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico irresecable, y optimización de la técnica de hibridación por fluorescencia in situ del oncogen C-ERBB-2/HER2 [Internet]. San José: Universidad de Costa Rica; 2017 [citado 28 feb 2026]. Disponible en: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/items/5f5fdd8c-d8bc-4740-95da-983f8362b0a5>
41. Porras Gutiérrez R. Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzado sometidos a terapia citotóxica de segunda y tercera línea en los hospitales Dr. Max Peralta y Dr. R. A. Calderón Guardia en el período de 2012 a 2018 [Tesis de Especialidad en Oncología Médica]. San José: Universidad de Costa Rica; 2020.
42. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la investigación* [Internet]. 6ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2014 [citado 2 mar 2026]. Disponible en: <https://www.esup.edu.pe/wp-content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf>

43. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Cullen JW, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [citado 2 mar 2026];345(10):725–730. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547741/>
44. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado 4 mar 2026];14(1):26–38. Disponible en: <https://www.termedia.pl/Epidemiology-of-gastric-cancer-global-trends-risk-factors-and-prevention,41,34275,1,1.html>
45. Cancer Therapy Advisor. *Gastric Cancer Treatment & Pharmacologic Management* [Internet]. 2023 May 26 [citado 12 sep 2025]. Disponible en: <https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/gastric-cancer-pharmacologic-treatment/>
46. Cabebe E, Espat NJ, eds. Cáncer gástrico: visión general. *Medscape* [Internet]. 10 jun 2025 [citado 28 feb 2026]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/278744-overview#a5>
47. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Yamaguchi K, Ueda J, Ichikawa Y, et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Gastric Cancer* [Internet]. 2015 [citado 2 mar 2026];18(3):635–643. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260876/>
48. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de estómago (PDQ®)—Versión para pacientes [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; actualizado 3 ene 2025 [citado 12 sep 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/tratamiento>
49. American Cancer Society. Opciones de tratamiento del cáncer de estómago según la etapa [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [actualizado 21 nov 2023; citado 12 sep 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-estomago/tratamiento/por-etapa.html>
50. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 4 mar 2026];396(10251):635–648. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861308/>
51. Cancer Therapy Advisor. *Gastric Cancer Treatment & Pharmacologic Management* [Internet]. Haymarket Media; 2023 May 26 [citado 13 sep 2025]. Disponible en: <https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/gastric-cancer-pharmacologic-treatment/>

52. DrugBank. Capecitabina (DrugBank ID: DB01101) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01101>
53. DrugBank. Docetaxel (DrugBank ID: DB01248) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01248>
54. DrugBank. Doxorrubicina (DrugBank ID: DB00997) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00997>
55. DrugBank. Fluorouracilo (DrugBank ID: DB00544) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00544>.
56. DrugBank. Cisplatino (DrugBank ID: DB00305) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00305>
57. DrugBank. Trifluridina (DrugBank ID: DB00432) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00432>
58. DrugBank. Tipiracil (DrugBank ID: DB09343) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; fecha de actualización: 09 sept 2025 [citado 2025 sept 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09343>
59. DrugBank. Trastuzumab (DrugBank ID: DB00072) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; actualizado 11 sept 2025 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00072>
60. DrugBank. Capecitabina (DrugBank ID: DB01101) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01101>
61. DrugBank. Ramucirumab (DrugBank ID: DB05578) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; actualizado 30 ago 2025 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05578>

62. European Medicines Agency. Cyramza 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión: ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Amsterdam: EMA; [fecha de actualización desconocida; citado 2025 sep 13]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf
63. DrugBank. Nivolumab (DrugBank ID: DB09035) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; actualizado 2 sept 2025 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09035>
64. DrugBank. Pembrolizumab (DrugBank ID: DB09037) [Internet]. [Lugar desconocido]: DrugBank; actualizado 29 ago 2025 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>
65. Burz C, Pop V, Silaghi C, Lupan I, Samasca G. Prognosis and treatment of gastric cancer: A 2024 update. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 [citado 2025 sep 13];16(9):1708. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11083929/>
66. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2018 (English version). *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2019 [citado 2025 sep 13];31(5):707–737. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6856703/>
67. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* [Internet]. 2021 [citado 2025 sep 13];24(1):1–21. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7790804/>
68. National Cancer Institute. Cómo afrontar el cáncer de estómago [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; [fecha de publicación desconocida] [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/afrontar>
69. Azuero ÁEA. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. *Rev Arbitr Interdisc Koinonía* [Internet]. 2019 [citado 2025 sep 13];4(8):110–127. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5768/576861156005/576861156005.pdf>
70. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Cómo hacer una revisión bibliográfica: guía metodológica [Internet]. La Habana: FCM-DOCT; [fecha de publicación desconocida] [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/fcmdoct/files/2019/02/como-hacer-una-Revisi%C3%B3n-bibliogr%C3%A1fica.pdf>

71. Guevara Albán GP, Verdesoto Arguello A, Castro Molina NE. Metodologías de investigación educativa (descriptivas, experimentales, participativas, y de investigación-acción). RECIMUNDO: Rev Cient Investigación y Conocim [Internet]. 2020 [citado 2025 sep 13];4(3):163–173. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/860>
72. Lifshitz A, Juárez-Díaz González N, Viniegra-Velázquez L, Halabe-Cherem J. El aprovechamiento de las fuentes de información para la práctica clínica [Internet]. Gac Med Mex. 1999 Nov-Dec [citado 2025 sep 13];135(6):599–609. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1999-135-6-599-608.pdf
73. Hall L. Primary vs. secondary sources. UMass Boston Res Guides [Internet]. 2024 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://umb.libguides.com/PrimarySources/secondary>
74. IBM. Criterios de búsqueda [Internet]. 2025 Feb 18 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/es/sc-and-ds/8.5.0?topic=requests-search-criteria>
75. MUSC Libraries Research Guides [Internet]. Charleston (SC): Medical University of South Carolina; fecha de publicación desconocida [citado 2025 sep 13]. Disponible en: <https://musclibguides.com/systematicreviews/eligibilitycriteria>
76. Cordero-García E, Ramos-Esquivel A, Alpizar-Alpizar W. Evaluation of pharmacological therapies used in Costa Rica in patients with metastatic gastric cancer: a retrospective study. J Gastrointest Oncol [Internet]. 2019 [citado 2025 sep 13];10(3):523-528. Disponible en: <https://jgo.amegroups.org/article/view/26991/html>
77. Instituto Nacional Contra el Cáncer (Costa Rica). Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica [Internet]. San José (CR): Imprenta Nacional; 2014 [citado 2025 sep 13]. Disponible en: https://www.imprentanacional.go.cr/editorialdigital/libros/textos%20juridicos/manual_contra_el_cancer_edincr.pdf
78. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. Gastric cancer. Lancet [Internet]. 2020 [citado 2026 feb 28];396(10251):635-648. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31288-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31288-5/abstract)
79. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 [citado 2026 feb 28];71(3):264-279. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21657>

80. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022 [citado 2026 feb 28];20(2):167-192. Disponible en: [https://jnccn.org/configurable/content/journals\\$002fjnccn\\$002f20\\$002f2\\$002farticle-p167.xml?t:ac=journals%24002fjnccn%24002f20%24002f2%24002farticle-p167.xml](https://jnccn.org/configurable/content/journals$002fjnccn$002f20$002f2$002farticle-p167.xml?t:ac=journals%24002fjnccn%24002f20%24002f2%24002farticle-p167.xml)
81. Eom SS, Ryu KW, Han HS, Kong SH. Comprehensive and comparative review of global guidelines for gastric cancer treatment: 2024 update. *J Gastric Cancer* [Internet]. 2025 [citado 2025 sep 13];25(1):153–176. Disponible en: <https://jgc-online.org/DOIx.php?id=10.5230/jgc.2025.25.e10>
82. Kim IH, Kang SJ, Choi W, Seo AN, Eom BW, Kang B, et al. Korean practice guidelines for gastric cancer 2024: an evidence-based multidisciplinary approach (2022 guideline update). *J Gastric Cancer* [Internet]. 2025 [citado 2025 sep 13];25(1):5–114. Disponible en: <https://jgc-online.org/DOIx.php?id=10.5230/jgc.2025.25.e11>
83. Kakinuma D, Arai H, Yasuda T, Kanazawa Y, Matsuno K, Sakurazawa N, et al. Gastric cancer treatment in Japan. *J Nippon Med Sch* [Internet]. 2021 [citado 2025 sep 13];88(3):156–162. Disponible en: https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-315
84. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* [Internet]. 2023 [citado 2025 sep 13];26(1):1–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>
85. National Health Commission of the People's Republic of China. National guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2022 [citado 2025 sep 13];34(3):207–237. Disponible en: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.04>
86. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, et al. Directrices del Grupo Italiano de Investigación sobre el Cáncer Gástrico (GIRCG) para la estadificación y el tratamiento del cáncer gástrico. *Gastric Cancer*. 2017;20(1):20-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0615-3>
87. Semenova Y, Kerimkulov A, Uskenbayev T, Zharlyganova D, Shatkovskaya O, Sarina T, Manatova A, Yessenbayeva G, Adylkhanov T. Chemotherapy options for locally advanced gastric cancer: A review. *Cancers* [Internet]. 2025 [citado 2026 feb 28];17(5):809. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/5/809>

88. Wang F, Zhang X, Li Y, Tang L, Qu X, Ying J, Zhang J, Sun L, Lin R, Qiu H, Wang C, Qiu M, Cai M, Wu Q, Liu H, Guan W, Zhou A, Zhang YJ, Liu T, Xu R. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun (Lond)* [Internet]. 2021 [citado 2026 feb 28];41(8):747-795. Disponible en: <https://spj.science.org/doi/10.1002/cac2.12193>
89. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 [citado 2026 feb 28];33(10):1005-1020. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01851-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01851-8/fulltext)
90. Fernández-Montes A, Longo F, Martín-Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2024 [citado 2026 feb 28];26(11):2826-2840. Disponible en: <https://seom.org/otros-servicios/noticias/210642-publicada-la-guia-clinica-seom-gemcad-ttd-sobre-cancer-gastrico>
91. Sah BK, Yu Z, Zhang B, Yuan F, Zhang H, Li J, Ma T, Shi M, Zhu ZL, Zheng Y, Liu W, Yan C, Li C, Zhu ZG. Neoadjuvant FLOT versus SOX chemotherapy in locally advanced gastric cancer: Secondary outcomes of a single-centre, open-label, randomised, exploratory phase 2 trial. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2025 [citado 2026 feb 28];88:103494. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(25\)00427-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(25)00427-4/fulltext)
92. Eom SS, Choi W, Eom BW, Park SH, Kim SJ, Kim YI, Kim YW. A comprehensive and comparative review of global gastric cancer treatment guidelines. *J Gastric Cancer* [Internet]. 2022 [citado 26 feb 2026]; 22(1):3-23. Disponible en: <https://jgc-online.org/DOIx.php?id=10.5230/jgc.2025.25.e10>
93. Ang TL, Fock KM, Teo EK, Tan JY, Tan MTK. Clinical audit of current *Helicobacter pylori* treatment outcomes in Singapore. *Singapore Med J* [Internet]. 2022 [citado 28 feb 2026]; 63(9):483-489. Disponible en: https://journals.lww.com/smj/fulltext/2022/09000/clinical_audit_of_current_helicobacter_pylori.3.aspx
94. Bouvier AM, Créhange G, Azélie C, Cheynel N, Jouve JL, Bedenne L, Faivre J, Lepage C, Maingon P. Adjuvant treatments for gastric cancer: From practice guidelines to clinical practice. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014 [citado 4 mar 2026]; 46(1):72-75. Disponible en: [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(13\)00244-2/abstract](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(13)00244-2/abstract)
95. Gasenko E, Leja M, Polaka I, Hegmane A, Murillo R, Bordin D, Link A, Kulju M, Mochalski P, Shani G, Malferttheiner P, Herrero R, Haick H. How do international gastric cancer

- prevention guidelines influence clinical practice globally? *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2020 [citado 4 mar 2026]; 29(5):400-407. Disponible en: https://journals.lww.com/eurjancerprev/abstract/2020/09000/how_do_international_gastric_cancer_prevention.4.aspx
96. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Fujimoto K. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc* [Internet]. 2021 [citado 4 mar 2026]; 33(1):4-20. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/den.13883>
97. Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2024 [citado 28 feb 2026]; 26(11):2826-2840. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39023829/>
98. Barchi LC, Ramos MFKP, Yagi OK, Mucerino DR, Bresciani CJC, Ribeiro Júnior U, Andreollo NA, Assumpção PP, Weston AC, Colleoni Neto R, Zilberstein B, Ferraz AAB, Charruf AZ, Dias AR, Brandalise A, Silva AM da, Alves B, Malheiros CA, Freitas Júnior WR. BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 1): An update on diagnosis, staging, endoscopic treatment and follow-up. *Arq Bras Cir Dig* [Internet]. 2020 [citado 4 mar 2026]; 33(3):e1535. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/abcd/a/cgr53p9bvXlXzScQ8gNL8wj/?lang=en>
99. Peixoto RD, Zalberg JR, Uehara C, Ribeiro U, Barchi LC, Montagnini AL et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *ecancermedicalsecience* [Internet]. 2020 [citado 2026 feb 28];14:1126. Disponible en: https://ecancer-org.translate.google/en/journal/article/1126-brazilian-group-of-gastrointestinal-tumours-consensus-guidelines-for-the-management-of-gastric-cancer?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
100. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 [citado 2026 feb 28];33(10):1005-1020. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01851-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01851-8/fulltext)
101. Conti, C. B., Agnesi, S., Scaravaglio, M., Masseria, P., Dinelli, M. E., Oldani, M., & Uggeri, F. (2023). Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. *International*

Journal of Environmental Research and Public Health, 20(3), 2149.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20032149>

VII-ANEXO A

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Kim IH, Kang SJ, Choi W, Seo AN, Eom BW, Kang B / J Gastric Cancer / 2024	82	Korean practice guidelines for gastric cancer 2024: an evidence-based multidisciplinary approach (2022 guideline update)	Guía clínica basada en evidencia y consenso multidisciplinario	B1	Pacientes con cáncer gástrico evaluados bajo guías clínicas nacionales en Corea del Sur	Desarrollo de recomendaciones clínicas mediante revisión sistemática de la literatura y consenso de expertos de múltiples especialidades (oncología, cirugía, gastroenterología, patología y radiología) para actualizar el manejo diagnóstico y	La guía recomienda un enfoque multidisciplinario que incluye cirugía, quimioterapia perioperatoria, terapias dirigidas e inmunoterapia según estadio tumoral y biomarcadores. Se enfatiza el uso de gastrectomía con disección ganglionar adecuada, estrategias de tratamiento perioperatorio y manejo personalizado del paciente para mejorar la supervivencia y la calidad de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						terapéutico del cáncer gástrico.	vida.
Fernández-Montes A, Longo F, Martín-Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A / Clin Transl Oncol / 2024	90	SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023)	Guía clínica basada en revisión sistemática y consenso de expertos	B1	Pacientes adultos con cáncer gástrico en España y Europa.	Revisión sistemática de la literatura científica y consenso de expertos de las sociedades SEOM, GEMCAD y TTD para desarrollar recomendaciones sobre diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico.	La guía recomienda un manejo multidisciplinario que incluye cirugía oncológica, quimioterapia perioperatoria basada en fluoropirimidinas y compuestos de platino, y terapias dirigidas como trastuzumab en tumores HER2 positivos. También integra inmunoterapia y estrategias terapéuticas personalizadas según biomarcadores y estadio

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							tumoral
Eom SS, Choi W, Eom BW, Park SH, Kim SJ, Kim YI / J Gastric Cancer / 2025	92	A comprehensive and comparative review of global gastric cancer treatment guidelines	Revisión comparativa	B1	Guías clínicas nacionales de Corea del Sur, Japón, China, Estados Unidos y Europa	Comparación de protocolos terapéuticos y recomendaciones clínicas basadas en documentos oficiales de guías internacionales recientes.	Se identifican diferencias regionales en el manejo del cáncer gástrico. En Asia se priorizan estrategias quirúrgicas tempranas y técnicas mínimamente invasivas, mientras que en Estados Unidos y Europa se enfatizan terapias sistémicas perioperatorias, quimioterapia y manejo paliativo. Se destaca la importancia del enfoque multidisciplinario y la adaptación de las guías

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							según el contexto sanitario de cada región.
Barchi L.C. et al. / Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (ABCD) / 2020	98	Brazilian Gastric Cancer Association Guidelines (Part 1): An update on diagnosis, staging, endoscopic treatment and follow-up	Publicación de Guía Clínica (Revisión sistemática de literatura y consenso de expertos)	A1	57 especialistas de distintas regiones de Brasil miembros de la Asociación Brasileña de Cáncer Gástrico (ABCG).	Revisión extensa y actual de la literatura (Medline, Cochrane, SciELO) para las declaraciones del II Consenso Brasileño de Cáncer Gástrico	Establece directrices actualizadas: endoscopia como método diagnóstico principal, uso del TNM 8.ª edición para estadificación y resección endoscópica en tumores T1a bien diferenciados. Se enfatiza la planificación multidisciplinaria y el seguimiento nutricional y psicológico tras la cirugía.
Bouvier A.M. et al./ Digestive and Liver	94	Adjuvant treatments for	Estudio retrospectivo de	B1	334 pacientes con cáncer	Análisis retrospectivo de	El uso de terapia adyuvante aumentó del 21.8% (2001-

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Disease / 2014		gastric cancer: From practice guidelines to clinical practice	cohorte		gástrico UICC estadios IB, II, III o IV M0 resecados con intención curativa, registrados en Borgoña, Francia.	registros poblacionales (2001–2009) para evaluar la implementación de tratamientos adyuvantes (radioquimioterapia o quimioterapia perioperatoria).	2005) al 40.1% (2006-2009) entre periodos. La revisión en comité multidisciplinario triplicó la aplicación de este procedimiento. Pacientes mayores de 75 años o con comorbilidades recibieron significativamente menos tratamiento. Se concluye que la adopción de terapias adyuvantes sigue siendo limitada en la práctica clínica.
Conti C.B. et al. / International Journal of Environmental	101	Early Gastric Cancer: Update on Prevention,	Artículo de Revisión Narrativa	B1	Literatura científica reciente sobre	Revisión narrativa de la literatura reciente para	La resección endoscópica (EMR/ESD) constituye el tratamiento curativo

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Research and Public Health / 2023		Diagnosis and Treatment			prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano.	actualizar los conocimientos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano.	estándar del cáncer gástrico temprano con indicaciones precisas. La vigilancia endoscópica periódica es fundamental para la prevención y detección precoz, especialmente en poblaciones que tengan alta incidencia.
Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A / Clin Transl Oncol / 2024	97	SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023)	Guía clínica	B1	Pacientes adultos con cáncer gástrico evaluados en el contexto clínico de España y Europa.	Elaboración de recomendaciones clínicas mediante revisión de evidencia científica y consenso de expertos de las	La guía recomienda un enfoque multidisciplinario que incluye cirugía oncológica, quimioterapia perioperatoria basada en fluoropirimidinas y compuestos de platino, así

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						sociedades SEOM, GEMCAD y TTD para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico.	como terapias dirigidas como trastuzumab en pacientes con tumores HER2 positivos. También se incorporan inmunoterapia y estrategias terapéuticas personalizadas según biomarcadores y estadio de la enfermedad.
De Manzoni G. et al. / Gastric Cancer / 2017	86	The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and	Publicación de Guía Clínica (consenso multidisciplinario basado en evidencia)	A1	Expertos del Grupo Italiano de Investigación para el Cáncer Gástrico (GIRCG)	Revisión sistemática y consenso Delphi para establecer guías nacionales sobre diagnóstico, estadificación, tratamiento	Se recomienda endoscopia y biopsia para diagnóstico, MDCT y EUS para estadificación, y gastrectomía con linfadenectomía D2 como tratamiento estándar en

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		treatment: 2015				quirúrgico, endoscópico y oncológico del cáncer gástrico.	centros de alto volumen. Indica quimioterapia perioperatoria en estadios avanzados y preservación esplénica cuando sea posible. Enfatiza manejo multidisciplinario, seguimiento nutricional y aplicación de criterios de resección endoscópica según la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (JGCA).
Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka	96	Guidelines for endoscopic submucosal dissection and	Guía clínica	B1	Pacientes con cáncer gástrico temprano candidatos a	Elaboración de recomendaciones clínicas mediante revisión de	La guía establece criterios para la indicación de ESD y EMR en cáncer gástrico temprano, destacando la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
M, Ajioka Y, Fujimoto K / Dig Endosc / 2021		endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)			tratamiento endoscópico	evidencia científica y consenso de expertos para el manejo endoscópico del cáncer gástrico temprano mediante disección submucosa endoscópica (ESD) y resección mucosa endoscópica (EMR).	ESD como técnica preferida por permitir resecciones en bloque y menor tasa de recurrencia. También se detallan criterios de selección de pacientes, técnicas quirúrgicas y seguimiento posterior al tratamiento para mejorar el control oncológico y reducir complicaciones.
National Health Commission of the PRC / Chinese Journal of Cancer Research / 2022	85	National guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2022 in China (English)	Publicación de Guía Clínica Nacional (consenso multidisciplinario)	A2	Guías nacionales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico y	Documento oficial elaborado por consenso de expertos de la Comisión Nacional	La estrategia terapéutica se basa en un enfoque integral basado en la cirugía. Se recomienda linfadenectomía D2 para tumores reseables

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		version)	y directrices oficiales)		de la unión esofagogástrica (EGJ) en China.	de Salud para estandarizar el diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento del cáncer gástrico.	T2–T4 y cN(+). Indica quimioterapia neoadyuvante para cáncer localmente avanzado (T3/4, N+) y tratamiento multimodal para enfermedad avanzada.
Ang TL, Fock KM, Teo EK, Tan JY, Tan MTK / Singapore Med J / 2022	93	Clinical audit of current Helicobacter pylori treatment outcomes in Singapore	Auditoría clínica retrospectiva	B1	Pacientes con infección por Helicobacter pylori tratados en centros clínicos de Singapur	Evaluación retrospectiva de los resultados del tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori mediante revisión de registros clínicos y análisis de los	El estudio analiza la eficacia de los esquemas terapéuticos utilizados para la erradicación de H. pylori en la práctica clínica de Singapur. Se observa variabilidad en las tasas de éxito terapéutico y se identifican desafíos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						esquemas terapéuticos utilizados en la práctica clínica.	asociados a resistencia antibiótica y adherencia al tratamiento. Se destaca la necesidad de optimizar los protocolos terapéuticos y mejorar la implementación de las guías clínicas para aumentar la tasa de erradicación.
Japanese Gastric Cancer Association / Gastric Cancer / 2023	84	Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition)	Publicación de Guía Clínica Nacional (revisión sistemática y consenso de expertos)	A1	Población japonesa con cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica (EGJ).	Guía oficial desarrollada mediante revisión sistemática, análisis de evidencia por un comité independiente	El tratamiento curativo estándar es la gastrectomía con linfadenectomía D2. La resección endoscópica (ESD) se mantiene como opción estándar para el cáncer gástrico temprano

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						(MINDS) y consenso Delphi.	(EGC) que cumple criterios estrictos. Se actualiza la evidencia en quimioterapia adyuvante y paliativa, incorporando esquemas modernos y terapias dirigidas de acuerdo con biomarcadores.
Joshi SS, Badgwell BD / CA Cancer J Clin / 2021	79	Current treatment and recent progress in gastric cancer	Revisión narrativa	B1	Pacientes con cáncer gástrico evaluados en estudios clínicos y literatura científica internacional.	Revisión de la literatura científica reciente sobre diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico, incluyendo avances	El manejo del cáncer gástrico ha evolucionado hacia un enfoque multidisciplinario que combina cirugía, quimioterapia perioperatoria y terapias sistémicas. El régimen FLOT se ha

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>en cirugía, quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia.</p>	<p>consolidado como tratamiento estándar perioperatorio en pacientes con enfermedad resecable. En enfermedad avanzada, el uso de terapias dirigidas como trastuzumab para tumores HER2 positivos y el desarrollo de inmunoterapia han mejorado las estrategias terapéuticas y la supervivencia de los pacientes.</p>
Kakinuma D. et al. / <i>Journal of Nippon Medical School</i> / 2021	83	Treatment of Gastric Cancer in Japan	Artículo de Revisión (Narrativa) basada	B1	Población japonesa con cáncer gástrico,	Revisión de la quinta edición de las <i>Japanese Gastric</i>	El tratamiento estándar continúa siendo la gastrectomía con

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
			en guías nacionales y ensayos clínicos		según registros nacionales.	<i>Cancer Treatment Guidelines</i> y de ensayos clínicos japoneses (JCOG) sobre cirugía, endoscopia, quimioterapia y nuevas técnicas quirúrgicas.	linfadenectomía D2. La ESD es el manejo de elección para cáncer gástrico temprano con criterios establecidos. La cirugía laparoscópica y robótica ofrecen resultados equivalentes a la cirugía abierta con menor morbilidad. La quimioterapia adyuvante con S-1 o CapeOX es estándar en estadios II-III, y se recomienda S-1 con docetaxel para estadio III.
Gasenko E, Leja M, Polaka I, Hegmane A,	95	How do international gastric	Estudio observacional	B1	Profesionales de salud y sistemas	Evaluación del impacto de las guías	El estudio muestra que las guías internacionales

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Murillo R, Bordin D, Link A, Kulju M, Mochalski P, Shani G, Malfertheiner P, Herrero R, Haick H / Eur J Cancer Prev / 2020		cancer prevention guidelines influence clinical practice globally?			clínicos que aplican guías internacionales de prevención del cáncer gástrico	internacionales de prevención del cáncer gástrico mediante análisis de su implementación en la práctica clínica en diferentes regiones del mundo	influyen significativamente en la práctica clínica, especialmente en estrategias de detección temprana, erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> y programas de prevención. Sin embargo, existen diferencias en la adopción de estas recomendaciones entre países debido a variaciones en recursos, infraestructura sanitaria y políticas de salud pública.
Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao	80	Gastric cancer, version 2.2022,	Guía clínica basada en	B1	Pacientes con cáncer gástrico	Elaboración de recomendaciones	La guía recomienda un manejo multidisciplinario

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
J, Cooke D, Corvera C / J Natl Compr Canc Netw / 2022		NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	evidencia		evaluados en las guías clínicas NCCN de Estados Unidos	clínicas mediante revisión de evidencia científica y consenso de expertos para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico.	que incluye cirugía con disección ganglionar adecuada, quimioterapia perioperatoria basada en fluoropirimidinas y compuestos de platino, así como terapias dirigidas como trastuzumab en tumores HER2 positivos. También se incorporan inmunoterapia y estrategias terapéuticas personalizadas según biomarcadores y estadio de la enfermedad para mejorar la supervivencia de los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							pacientes.
Lordick, F. et al. / Annals of Oncology / 2022	89	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up	Publicación de Guía Clínica Internacional (ESMO)	A1	Pacientes con cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica (GEJ) en el ámbito europeo.	Guía desarrollada por el Comité de Guías de ESMO mediante revisión sistemática de literatura y consenso experto. Las recomendaciones se formularon según niveles de evidencia (I-V) y grados de recomendación (A-E) mediante al sistema ESMO-Magnitude of	Define la gastrectomía con linfadenectomía D2 como tratamiento quirúrgico estándar para enfermedad resecable. En enfermedad avanzada, sugiere terapia dirigida (trastuzumab, ramucirumab, nivolumab) según biomarcadores.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Clinical Benefit.	
Eom SS, Ryu KW, Han HS, Kong SH / J Gastric Cancer / 2025	81	Comprehensive and comparative review of global guidelines for gastric cancer treatment: 2024 update	Revisión comparativa	B1	Guías clínicas internacionales sobre cáncer gástrico de Corea del Sur, Japón, China, Estados Unidos y Europa	Guías clínicas internacionales sobre cáncer gástrico de Corea del Sur, Japón, China, Estados Unidos y Europa	Se identifican diferencias en el manejo del cáncer gástrico entre regiones. En Asia se prioriza la cirugía con disección ganglionar extensa y estrategias quirúrgicas tempranas, mientras que en Estados Unidos y Europa se enfatizan tratamientos sistémicos perioperatorios y terapias paliativas. El estudio destaca la importancia de adaptar las recomendaciones terapéuticas según el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							contexto epidemiológico y los recursos disponibles en cada región.
Ono, H. et al. / Digestive Endoscopy / 2021	98	Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)	Publicación de Guía Clínica Nacional (revisión sistemática y consenso experto)	A1	Guías clínicas para la aplicación de la Disección Submucosa Endoscópica (ESD) y la Resección Mucosa Endoscópica (EMR) en el manejo del cáncer gástrico	Guía actualizada de medicina basada en evidencia, desarrollada por la Japanese Gastroenterological Endoscopy Society (JGES). Revisión de la edición de 2014.	Se definen los criterios de indicación para EMR y ESD en cáncer gástrico temprano. La ESD se mantiene como tratamiento de elección para lesiones superficiales con bajo riesgo de metástasis ganglionar. Se detallan los criterios de curabilidad histológica, donde lesiones pT1a, diferenciadas, sin ulceración y >3 cm presentan un riesgo de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					temprano.		metástasis ganglionar del 3%.
Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F / Lancet / 2020	78	Gastric cancer	Revisión narrativa	B1	Pacientes con cáncer gástrico a nivel global.	Revisión de la literatura científica sobre epidemiología, diagnóstico, tratamiento y avances terapéuticos en cáncer gástrico, integrando evidencia clínica y estudios recientes sobre estrategias terapéuticas,	El cáncer gástrico continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. El manejo terapéutico incluye un enfoque multidisciplinario que combina cirugía, quimioterapia perioperatoria, quimiorradioterapia y terapias dirigidas. El régimen FLOT ha demostrado mejorar la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>supervivencia global en pacientes con enfermedad resecable, consolidándose como estándar en muchos países occidentales. También se destaca el desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapia para enfermedad avanzada.</p>
Wang F.H. et al. / Cancer Communications / 2021	88	The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021	Publicación de Guía Clínica Nacional (Directrices y Consenso)	A1	Población china con cáncer gástrico.	Guías clínicas desarrolladas por la Sociedad China de Oncología Clínica (CSCO) que cubren las áreas de diagnóstico y	Recomienda la gastrectomía con linfadenectomía D2 como tratamiento estándar en enfermedad resecable. Se indica quimioterapia adyuvante (SOX o CapeOX) tras D2 y perioperatoria

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						tratamiento del cáncer gástrico.	(FLOT) en estadios localmente avanzados. En enfermedad metastásica, se recomiendan dobletes con fluoropirimidina-platino y trastuzumab en HER2+.
Cordero-García E., Ramos-Esquivel A., Alpizar-Alpizar W. / Journal of Gastrointestinal Oncology / 2019	76	Evaluation of pharmacological therapies used in Costa Rica in patients with metastatic gastric cancer: a retrospective study	Estudio retrospectivo observacional multicéntrico	4	168 pacientes con cáncer gástrico metastásico tratados en cuatro hospitales de Costa Rica (2009–2012).	Estudio retrospectivo realizado en cuatro hospitales de Costa Rica entre 2009 y 2012. Se revisaron expedientes clínicos de 168 pacientes con cáncer gástrico metastásico para	La quimioterapia aumentó la PFS (8.1 vs. 2.5 meses) y la OS frente a manejo de soporte. Los dobletes (fluoropirimidina + platino) mostraron mayor beneficio que los tripletes con antraciclina. El mejor pronóstico se observó en pacientes con ECOG 0–1.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>analizar los tratamientos utilizados (quimioterapia vs manejo de soporte). Se evaluó la supervivencia global.</p>	
<p>Guan W.-L., He Y., Xu R.-H. / Journal of Hematology & Oncology/ 2023</p>	109	<p>Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives</p>	Revisión narrativa	B1	<p>Estudios internacionales sobre cáncer gástrico resecable y metastásico tratados con quimioterapia,</p>	<p>Revisión de avances en manejo sistémico del cáncer gástrico. Analiza progresos en quimioterapia perioperatoria, inmunoterapia y terapias dirigidas.</p>	<p>La quimioterapia perioperatoria se consolida como tratamiento estándar en enfermedad resecable. Las terapias dirigidas (trastuzumab, ramucirumab) y la inmunoterapia (nivolumab,</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					terapias dirigidas e inmunoterapia.		pembrolizumab) mejoran supervivencia en enfermedad avanzada.
Peixoto RD, Zalberg JR, Uehara C, Ribeiro U, Barchi LC, Montagnini AL / ecancermedicalscience / 2020	99	Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer,	Guía clínica basada en consenso de expertos,	B1	Pacientes con cáncer gástrico evaluados en el contexto clínico de Brasil,	Elaboración de recomendaciones clínicas mediante revisión de evidencia científica disponible y consenso de expertos del Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours para el diagnóstico, y	La guía recomienda un enfoque multidisciplinario que incluye cirugía oncológica, quimioterapia perioperatoria y terapias sistémicas en enfermedad avanzada. Se enfatiza el uso de combinaciones basadas en fluoropirimidinas y compuestos de platino como tratamiento estándar, así como la incorporación de terapias dirigidas en

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						tratamiento del cáncer gástrico.	pacientes seleccionados según biomarcadores para mejorar la supervivencia.
Sah B.K. et al. / eClinicalMedicine (Lancet) / 2025	91	Neoadjuvant FLOT versus SOX chemotherapy in locally advanced gastric cancer: secondary outcomes of a randomised exploratory phase 2 trial	Ensayo Clínico Aleatorizado (Fase II Exploratoria)	B1	74 pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado.	Ensayo fase II aleatorizado 1:1 (FLOT vs SOX) con seguimiento a 5 años. Se evaluaron supervivencia global (OS) y libre de enfermedad (DFS) mediante Kaplan–Meier y modelo de Cox.	Ambos regímenes mostraron supervivencia comparable: mediana de OS 61.5 meses (FLOT) vs 67.8 meses (SOX) (p=0.76) y DFS 23.0 vs 25.5 meses (p=0.84). No hubo diferencias significativas en recurrencia ni toxicidad. Se identificó la respuesta patológica y el tipo de gastrectomía como factores pronósticos más importantes que el tipo de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							quimioterapia. Concluye que FLOT y SOX son regímenes equivalentes en eficacia y selección clínica puede basarse en tolerancia y recursos institucionales.
Semenova, Y. et al. / Cancers / 2025	87	Chemotherapy Options for Locally Advanced Gastric Cancer: A Review	Revisión narrativa basada en ensayos clínicos fase II–III y guías internacionales	B1	Pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado tratados con quimioterapia perioperatoria o adyuvante.	Revisión de literatura reciente sobre esquemas de quimioterapia perioperatoria y adyuvante en cáncer gástrico avanzado.	FLOT se confirma como régimen estándar perioperatorio por mejorar supervivencia frente a ECF/ECX. CapeOX y S-1 se recomiendan en adyuvancia tras D2.
Smyth, E. C. et al. / Annals of Oncology /	100	Gastric cancer: ESMO Clinical	Publicación de Guía Clínica	A1	Pacientes con cáncer gástrico	Guía oficial desarrollada por el	Establece la cirugía con linfadenectomía D2 como

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
2022		Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Internacional (revisión sistemática y consenso multidisciplinario)		localizado, avanzado y metastásico en Europa.	Comité de Guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO).	estándar curativo. Recomienda quimioterapia perioperatoria (ECF/EOX/FLOT) para estadios \geq IB y adyuvancia (S-1 o CAPOX) tras D2. En enfermedad metastásica, se indican dobles fluoropirimidina-platino, con trastuzumab en HER2+ y ramucirumab/paclitaxel en segunda línea.
Instituto Nacional Contra el Cáncer (INCR) / 2014	77	Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica	Documento técnico nacional	4	Población costarricense con riesgo o diagnóstico de	Documento institucional elaborado por el INCR con base en	Promueve la prevención mediante control de <i>H. pylori</i> y alimentación saludable. Enfatiza

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					cáncer (incluye cáncer gástrico).	guías nacionales y adaptaciones de la OMS, OPS y NCCN. Incluye estrategias de prevención, detección temprana, referencia y manejo integral del cáncer.	diagnóstico oportuno, referencia a centros especializados y abordaje multidisciplinario. Incluye lineamientos para quimioterapia y cuidados paliativos según recursos del sistema público costarricense.