

Patrón de consumo de antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer en La Habana del 2011-2015

Pattern of consumption of antineoplastic used for the treatment of cancer in Havana 2011-2015

Padrão de consumo de antineoplasicos utilizados no tratamento do cancro em Havana 2011-2015

Modèle de consommation d'antineoplasiques utilisés pour le traitement du cancer à La Havane 2011-2015

Ana Julia García-Milián¹, Yordanka Gálvez-Alvarez², Mayné González-del Sol³, Pablo León-Cabrera⁴

DOI: 10.19136/hs.a17n1.1989

Artículo Original

Fecha de recibido: 01 de agosto 2017. Fecha de aceptado: 04 de octubre de 2017.

Autor de correspondencia

Ana Julia García-Milián. Correo postal: Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP- Cuba). 10132 Avenida San Francisco, La Habana 10080, Cuba.
Correo electrónico: purmed@infomed.sld.cu

Resumen

Objetivo: Caracterizar el patrón de consumo de los antineoplásicos utilizados para el tratamiento de los pacientes con neoplasias en la provincia La Habana durante el período 2011-2015.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, de utilización de medicamentos de consumo con elementos de consecuencias prácticas expresadas en unidades vendidas. Los datos se obtuvieron de la base de datos de la Droguería, según el Formulario Nacional de Medicamentos presente cada año en el Cuadro Básico, durante el período 2011-2015, pertenecientes al Cuadro Básico de Medicamentos de la provincia. Los datos de consumo en unidades físicas de los antineoplásicos se obtuvieron a partir de las ventas por productos de la Unidad Empresarial de Base Mayorista de Medicamentos La Habana. Los precios se obtuvieron del listado oficial de precios: PRECIOS1, del Ministerio de Finanzas y Precios. Se consideró consumo ideal a lo planificado según la demanda de las instituciones de salud y real a la cantidad de unidades vendidas a dichas instituciones.

Resultados: El consumo de manera general se mostró ascendente en cada año de estudio de (488578) a (753587). El mayor consumo se concentró en las mostazas nitrogenadas (116709), análogos del ácido fólico (113333), platinos (70336), derivados de la podofilotoxina (61551) y anticuerpos monoclonales (38294). El costo del consumo de medicamentos fue de \$51.403.612,75.

Conclusiones: El patrón de consumo según unidades vendidas se caracterizó por un incremento del mismo por años de estudio en los diferentes subgrupos con independencia del cumplimiento o no de las solicitudes demandadas por las unidades de salud. El valor económico del consumo de antineoplásicos se incrementó. Los anticuerpos monoclonales fueron el grupo de mayor costo identificado en el estudio.

Palabras clave: Costo; Consumo; Medicamento; Antineoplásicos.

-
1. Médico. Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora e investigadora Titular. Especialista de II grado en Farmacología. Máster en Economía de la Salud. ENSAP. Calle 10 N0. 12011, Entre Calzada de Aldabó y Carlos Núñez. Reparto Aldabó. Boyero. La Habana. Cuba.
 2. Licenciado en Servicios Farmacéuticos. Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED) La Habana, Cuba.
 3. Licenciado en Servicios Farmacéuticos. Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED) La Habana, Cuba.
 4. Médico. Especialista de 2do Grado en Epidemiología. Máster en Salud Pública. Profesor Auxiliar. Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

Abstract

Objective: To characterize the consumption pattern of the antineoplastic drugs used for the treatment of patients with neoplastic in the province of La Habana during the period 2011-2015.

Materials and methods: Descriptive study of the use of consumer drugs with elements of practical consequences expressed in units sold. The data were obtained from the database of drugstore, according to National Formulary of Medications, present each year in the Basic Chart, during the period 2011-2015, belonging to the Basic Chart of Medicines of the province. The consumption data in physical units of the antineoplastic ones were obtained from the sales by products of the Business Unit of Base Wholesale of Medicine Havana. The prices were obtained from the official price list: PRECIOS1, from the Ministry of Finance and Prices. Ideal consumption was considered as planned according to the demand of health institutions and real to the number of units sold to these institutions.

Results: Consumption in general was upward in each year of study from (488578) to (753587). The highest consumption was concentrated on nitrogen mustards (116709), folic acid analogues (113333), platines (70336), podophyllotoxin derivatives (61551) and monoclonal antibodies (38294). The cost of drug consumption was \$ 51,403,612.75.

Conclusions: The pattern of consumption according to units sold was characterized by an increase of the same by years of study in the different subgroups independently of the compliance or not of the requests demanded by the health units. The economic value of antineoplastic consumption increased. Monoclonal antibodies were the highest cost group identified in the study.

Keywords: Cost; Consumption; Medication; Antineoplastics.

Resumo

Objetivo: Caracterizar o padrão de consumo de agentes antineoplásicos utilizados no tratamento em utentes com neoplasia na província de Havana durante o período de 2011 à 2015.

Materiais e métodos: Estudo descritivo, com a utilização de medicamentos, com elementos de consequências práticas expressas em unidades vendidas. Os dados foram obtidos através do banco de dados de medicação, obtida do Formulário Nacional de Medicamentos em cada ano e representados no Gráfico Básico durante o período 2011-2015. Os dados relativos ao consumo dos antineoplásicos foram obtidos à partir das vendas da Unidade de Negócios da Wholesale Drug Base de Havana. Os preços foram obtidos pela lista de preços oficiais: PREÇOS1, do Ministério das Finanças e Preços. Considerou-se que o consumo ideal o planeado de acordo com a procura das Instituições de Saúde e o real as quantidades de unidades vendidas nestas Instituições.

Resultado: O consumo geral tem vindo a aumentar em cada ano de estudo, passe de 488578 para 753587. O principal produto consumido foi a mostarda de nitrogênio (116709), análogos de ácido fólico (113333), platinas (70336), derivados de podofilotoxina (61551) e os anticorpos monoclonais (38294). O valor do consumo dos medicamentos foi de US \$ 51.403.612,75.

Conclusões: O padrão de consumo, de acordo com as unidades vendidas, foi caracterizado por um aumento de acordo com as unidades acrescidas pelos anos de estudos nos diferentes subgrupos, independentemente da conformidade ou não dos pedidos exigidos pelas unidades de saúde.

Os gastos com o consumo de antineoplásicos aumentou. Os anticorpos monoclonais foi o grupo identificado no estudo com maior custo.

Palavras-chave: Custo; Consumo; Medicação; Drogas antitumorais.

Résumé

Objectif: Caractériser le profil de consommation des antinéoplasiques utilisés pour le traitement des patients atteints de néoplasies dans la province de La Habana pendant la période 2011-2015.

Matériaux et méthode: étude descriptive de l'utilisation de médicaments incluant des éléments de conséquences pratiques exprimés en unités vendues. Les données ont été obtenues à partir de la base de données de la Pharmacie pour la période 2011-2015, selon le Formulaire National de Médicaments représenté chaque année dans la Liste des Médicaments Essentiels de cette province. Les données de consommation en unités physiques d'antineoplastiques ont été obtenues à partir des ventes de chaque produit par l' «Unidad Empresarial de Base Mayorista de Medicamentos La Habana» (Unité de base de commerce en gros de médicaments La Havane). Les prix ont été obtenus à partir de la liste des tarifs officiels PRECIOS1, du Ministère des Finances et des Prix. La consommation idéale considérée correspond à la planification réalisée à partir de la demande des institutions de santé et la consommation réelle à la quantité d'unités vendues dans ces institutions.

Résultats: Globalement, la consommation a augmenté chaque année étudiée, passant de 488578 à 753587 unités. La consommation la plus importante s'est concentrée sur les moutardes azotées (116709), les analogues d'acide folique (113333), les platines (70336), les dérivés de la podophyllotoxine (61551) et les anticorps monoclonaux (38294). Le coût de la consommation de médicaments a été de 51.403.612,75\$.

Conclusions: Le modèle de consommation selon les unités vendues s'est caractérisé chaque année par une augmentation dans les différents sous-groupes, indépendamment de la satisfaction ou non des demandes réalisées par les unités de santé. La valeur économique de l'utilisation antinéoplasique a augmenté. Le groupe des anticorps monoclonaux a représenté le coût le plus élevé.

Mots-clés: Coût; Consommation; Médicaments; Antinéoplasiques.

Introducción

Los avances en el control y prevención de las enfermedades infecciosas en el mundo, unido al aumento de la expectativa de vida y los logros en los aspectos sociales, trajo como consecuencia que las enfermedades no transmisibles, como el cáncer, dominen el cuadro epidemiológico¹.

El cáncer constituye un importante problema de salud mundial y se prevé que en el 2030 más de 1,6 millones de personas morirán por esta causa, debido a los cambios demográficos y a una mayor exposición a los factores de riesgo². En su informe Anual de Salud del año 2008 (basado en datos del 2002), la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que en el año murieron 7 108, 769 personas por cáncer y estimó que la tasa bruta de mortalidad por este problema de salud a nivel mundial fue de 114,4 x 100 000 habitantes y para Cuba fue de 156,2 x 100 000³.

En Europa y en Estados Unidos, uno de cada cuatro habitantes desarrolla un cáncer durante su vida. En América Latina y el Caribe, la tasa de mortalidad por esta enfermedad aumentó durante los últimos 40 años. La tasa mundial ajustada por edades (a la población estándar de OMS) fue de 132 x 100 000 habitantes y para Cuba fue 129 x 100 000^{3,4}. Varios investigadores estudiaron la mortalidad general por cáncer y el riesgo de morir por esta enfermedad en la población cubana. La mayoría de ellos destacan que entre las primeras causas de muerte por cáncer están las localizaciones en pulmón, mama, colon/recto, próstata y cuello de útero⁵.

Según esta cifra y en una relación descendente de países según sus tasas de mortalidad por cáncer, Cuba se ubica en el lugar 103 entre los 193 países del mundo y se encuentra por debajo de la media mundial. La población cubana ocupa el lugar 15 en Las Américas y el sexto en el Caribe, precedida por Bolivia, Granada, Perú, Uruguay, Jamaica, Antigua y Barbuda, Argentina, Paraguay, Honduras, Canadá, Chile, Barbados, Estados Unidos y República Dominicana, en ese orden⁶.

Es la segunda causa de muerte en todas las edades para la población cubana desde hace más de tres décadas y la primera de años potenciales de vida perdidos, aun cuando su comportamiento varío en el tiempo⁷ y a pesar de los avances logrados en los últimos años en su diagnóstico y tratamiento. Se demuestra la utilidad de la quimioterapia anticancerosa como tratamiento paliativo más que curativo para muchas formas de cáncer⁸.

Entre todas las subespecialidades de la medicina interna, la oncología médica es quizás una de las que más contribuye al avance de la práctica médica de los últimos 20 años, gracias

a la identificación de tratamientos curativos en diversos cánceres, como el testicular, los linfomas y las leucemias. Nuevos medicamentos se incorporan al uso clínico contra cuadros patológicos que antes no admitían tratamiento o se prestaban solo a formas locales de terapia, como cirugía y radiación. En la actualidad la quimioterapia coadyuvante es el método que complementa sistemáticamente el tratamiento local de los cánceres de mama, colon y recto, y la modalidad de dosis altas suele aplicarse en sujetos con sarcoma de tejidos blandos, así como en los niños y en casos de recidiva de cáncer mamario y linfoma. La naturaleza del tratamiento oncológico y sus métodos fundamentales cambia constantemente⁹.

Los protocolos clínicos exploran geneterapias, manipulaciones del sistema inmunitario, estimulación de los elementos hematopoyéticos normales, inducción de diferenciación en tejidos tumorales, e inhibición de la angiogénesis. La investigación de estos nuevos terrenos permite su aplicación experimental y en algunos casos sistemática, en enfermedades no malignas. Los mismos fármacos utilizados en la terapia antitumoral citotóxica se vuelven componentes importantes de regímenes inmunosupresores en la artritis reumatoide (metotrexato y ciclofosfamida), el trasplante de órganos (metotrexato y azatioprina), la anemia de células falciformes (hidroxiurea), la quimioterapia antiinfecciosa (trimetrexato y leucovorina) y la psoriasis (metotrexato)¹⁰.

Es poco probable que los nuevos medicamentos sustituyan por completo a los ya existentes, dado que la eficacia de éstos se incrementa constantemente y se ha podido controlar y pronosticar su toxicidad. Su aprovechamiento mejoró gracias a factores como los siguientes: uso en fases tempranas -en actualidad los fármacos anticancerosos tienden a utilizarse en una fase más temprana del tratamiento, a menudo junto con radiación o cirugía; cuando los tumores son más curables y el paciente tiene mayor capacidad de tolerar el tratamiento. Sobre esta base, se utilizan tratamientos coadyuvantes y neoadyuvante (cirugía previa) en sujetos con cánceres de cabeza y cuello, esófago y glándula mamaria-; disponibilidad del factor de crecimiento de granulocitos -la posibilidad de contar con el factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF) acorta el lapso de leucopenia después del uso de grandes dosis de quimioterápicos lo cual mejora la inocuidad de los regímenes de ablación farmacológica de médula ósea y disminuido la incidencia de infecciones potencialmente mortales¹⁰.

Se identificó un factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos -comprensión de los mecanismos de la resistencia- la mejor comprensión de los mecanismos de la resistencia de las células tumorales a los quimioterápicos

permitió la integración racional de los regímenes medicamentosos y el empleo oportuno de terapias intensivas. Se sabe ahora que en la población tumoral más amplia es posible detectar células farmacorresistentes, si se les expone a un solo agente quimioterápico en dosis bajas. La resistencia que surge puede ser específica de la sustancia que lo produce, como sería la delección de una enzima activadora necesaria (desoxicitidincinasa para el arabinósido de citosina) o, en forma más general, como la expresión excesiva de una bomba de salida general para fármacos como la glucoproteína P, que confieren resistencia a muy diversos productos naturales utilizados en oncoterapia¹⁰.

Los antineoplásicos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer y, en menor medida, de otras enfermedades no oncológicas. Según sus mecanismos de acción, se dividen en varias categorías farmacológicas como: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, antibióticos citotóxicos, hormonas y antihormonas, modificadores de la respuesta biológica, así como agentes misceláneos. La mayoría de estos fármacos, de forma general, interactúan en gran medida con el ácido desoxirribonucleico (ADN) o sus precursores e inhiben la síntesis del nuevo material genético o causan daños irreparables sobre éste. Son agentes químicos capaces de deprimir la actividad metabólica de las células cancerosas o inducir su destrucción total por acción directa o indirecta, por lo que tienen como características la capacidad de alterar los procesos de división celular e inhibir el crecimiento y multiplicación de estos tejidos. Estos medicamentos no solo actúan sobre las células cancerosas, sino también sobre las células normales en constante proliferación⁸.

Los fármacos producidos y distribuidos en Cuba para tratar pacientes con cáncer crecieron de 28 compuestos en 1999 a 67 en 2014. Medicamentos como nimotuzumab, una de las últimas innovaciones del país, constituye un anticuerpo monoclonal humanizado, o sea, producido en el laboratorio mediante la combinación de un anticuerpo humano con una pequeña porción de un anticuerpo monoclonal de un ratón o una rata, se introdujo para su comercialización¹¹. Terapias basadas en productos biotecnológicos -anticuerpos monoclonales y vacunas- pueden transformar el cáncer avanzado en una afección permanente, según declaró la Dra. Teresa Romero, jefa de la Sección Integral para Control del Cáncer en Cuba. El nimotuzumab, creado por el Centro de Inmunología Molecular, ya se encuentra registrado en 28 países, fundamentalmente en América del Sur, África y Asia. La comercialización de este producto recae en el Grupo Empresarial Estatal Biocubafarma¹².

Los medicamentos antineoplásicos nacionales e importados disponibles en el cuadro básico de medicamentos¹³ ofrecen

un cambio fundamental en el curso natural de la enfermedad, la supervivencia de los pacientes y en su calidad de vida contribuyen que este padecimiento considerado fatal se convierta en una enfermedad crónica controlada.

En el caso de la provincia La Habana, la Unidad Empresarial de Base Comercializadora Mayorista de Medicamentos (UEBMM La Habana) presta servicios de calidad, con la garantía de mantener la existencia de medicamentos y otros productos esenciales, en todas las instituciones y unidades de salud en constante adecuación a sus necesidades; mediante una operación eficiente, con las mejores condiciones de entrega y bajo costo. Desde su fundación, lleva a cabo el análisis y planificación del consumo de medicamentos en la provincia, garantiza uno de los principios básicos de la Revolución: la salud del pueblo. Sin embargo, a pesar de que se realiza por los especialistas un análisis cuantitativo puntual del consumo respecto al plan provincial de medicamentos, las unidades de consumo no se estudian de manera global por grupo farmacológico.

Garantizar su disponibilidad constituye un reto en la actualidad. Esto es debido a que existen varios elementos que suceden en la práctica sobre el consumo y costos de antineoplásicos que se deben tener en cuenta. Un primer aspecto a considerar es la limitación del presupuesto de los gobiernos para cubrir la demanda del Sistema Nacional de Salud (SNS), no solo en Cuba sino también internacionalmente.

Otro elemento a tener en cuenta, altos costos de productos biológicos utilizados en estas terapias y que en la actualidad son de primera elección, tal es el caso de trastuzumab (Herceptin) en cáncer de mama con sobre expresión HER2. Por último, aunque el estado cubano asume los costos por concepto de producción, comercialización y distribución de los antineoplásicos, resulta vital analizar el consumo de estos medicamentos en la provincia, y proyectar a la industria para estimar las necesidades de abastecimiento acorde a las demandas; así como su repercusión económica. Desde el punto de vista de la sostenibilidad de los sistemas de protección social, la clarificación de los costos aparece como muy relevante para mejorar la efectividad y eficiencia de los sistemas de seguridad social. Conocer el gasto por medicamento que supone la atención sanitaria del cáncer, resulta potencialmente útil para la sostenibilidad del sistema público y es particularmente importante para visibilizar la magnitud del problema y enfocar adecuadamente las estrategias de prevención necesarias, como por ejemplo la inclusión en los planes específicos de prevención de las instituciones. Además, sería posible atribuir de manera adecuada, la carga financiera derivada de su tratamiento a las instancias a las que corresponde legalmente. El incremento del número, la complejidad y el costo de los

productos utilizados en los tratamientos de los pacientes con diagnóstico de cáncer, justifica la realización de este trabajo. A esto se le suma la falta de estudios que caracterice el consumo de estos productos a nivel provincial.

La información derivada del mismo contribuye al conocimiento de los patrones de consumo de este grupo farmacológico y sirve de herramienta para aquellos de análisis y planificación de la droguería y de salud. Los resultados pueden ser utilizados en aras de perfeccionar su planificación efectiva, garantizar sus demandas y alcanzar una distribución eficiente en la provincia. Contribuye, además, a erradicar las faltas y la toma de decisiones oportunas al Grupo Nacional de Medicamentos en relación a los consumos de estos fármacos y que servirán de referente al Ministerio de Salud Pública y al grupo Biocubafarma.

Esta investigación aporta elementos novedosos en el plano científico, al brindar a la dirección de Salud de la provincia información científica confiable del comportamiento del consumo de los medicamentos para el tratamiento del cáncer. Por otra parte, permite mejorar la calidad del proceso de planificación en la provincia, al describir los patrones del gasto de los medicamentos y tener con mayor certeza la cantidad que se dispendió. Teniendo en cuenta este análisis y el incremento en los últimos cinco años de la prevalencia de enfermedades neoplásicas en la población, la connotación social que tiene la atención a estos pacientes, la utilidad que representa para la provincia el procesamiento y análisis de la información se hace necesaria esta investigación con el propósito de caracterizar el patrón de consumo de antineoplásicos utilizados para el tratamiento de los pacientes con neoplasias en La Habana durante el período 2011-2015.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, de utilización de medicamentos del tipo consumo de los medicamentos antineoplásicos con elementos de consecuencias prácticas en la provincia La Habana desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2015. Para el estudio se trabajó con los antineoplásicos, según Formulario Nacional de Medicamentos, presentes cada año en el Cuadro Básico, distribuidos por la UEBMM La Habana, durante el período 2011-2015, pertenecientes al Cuadro Básico de Medicamentos de la provincia.

Fueron incluidas las variables consumo de antineoplásicos demandado -sumas puntuales de las solicitudes de antineoplásicos de las instituciones según ATC por año de estudio-, consumo real de antineoplásicos -sumas puntuales de las unidades vendidas por subgrupos de antineoplásicos según ATC por año de estudio-, costo - valores puntuales de

la suma de los costos por años-.

Los datos de consumo en unidades físicas de los antineoplásicos se obtuvieron a partir de las ventas por productos de la Unidad Empresarial de Base Mayorista de Medicamentos La Habana, en el período comprendido desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Los precios se obtuvieron del listado oficial de precios: PRECIOS 1, del Ministerio de Finanzas y Precios disponible en el departamento de economía de Emcomed. Los medicamentos se seleccionaron por grupo farmacológico según el Cuadro Básico de Medicamentos (2015) y se clasificaron según la clasificación ATC. Los datos de los medicamentos definidos para este estudio se procesaron para la descripción del consumo por medicamentos y por subgrupo farmacológico. La no disponibilidad de datos de "dosis diaria definida" (DDD) de los antineoplásicos condiciona el cálculo del consumo expresado en unidades vendidas.

Se consideró consumo ideal a lo planificado según la demanda de las instituciones de salud y real a la cantidad de unidades vendidas a dichas instituciones. Los datos para calcularlas se obtuvieron a partir de los datos brutos de ventas (blísteres, frascos, bulbos) de la base de datos de Emcomed. Para el cálculo del consumo per cápita por año se tuvo en cuenta la incidencia anual de cáncer en la provincia.

Para el cálculo del costo se calculó mediante la siguiente fórmula: $\text{Costo} = \text{Precio} \times \text{unidades vendidas}$. Toda la información se introdujo en una base de datos digitalizada creada en el software SPSS 20.0 Statistics Professional Edition for Windows ©. Se confeccionaron tablas y gráficos donde se presentan los resultados, utilizando frecuencias absolutas y relativas para facilitar su comprensión y análisis. Se utilizó el procesador de texto Word para redactar el informe final.

Para la gestión de los datos se mantuvo la confidencialidad sobre la información obtenida. Se solicitó el consentimiento informado de la Dirección de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (Emcomed), anexo 2; del Grupo de Análisis y Planificación de la Dirección Provincial de Salud, (GAPCH), y la Unidad Empresarial de Base Mayorista de Medicamentos La Habana, los cuales son los clientes finales de los resultados de la investigación. Con énfasis en la no vinculación del proyecto a temas políticos y recalando su importancia social. Los resultados sólo serán utilizados con fines científicos. Los datos se manejaron con discreción durante la investigación y así se hará con posterioridad en su publicación.

Resultados

De manera general no se observa un patrón estable de consumo de antineoplásicos. El per cápita anual se observa en la Figura 1.

Como se puede observar hay un aumento del consumo per cápita de los medicamentos neoplásicos en el periodo de estudio, se observa un crecimiento del consumo per cápita de 6.7. Una mirada hacia el interior de los subgrupos permitió identificar que existen fluctuaciones entre los medicamentos demandados por salud y el real consumido.

Una mirada hacia el interior de la misma permite identificar el comportamiento del consumo según medicamento por cada subgrupo. Dentro del subgrupo de fármacos clasificados como análogos de la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida 1g bbo fue la de mayor consumo en el periodo de estudio (10938-2011 a 12911-2015), seguido de ifosfamida 1g bbo (3443-2011 a 6959-2015).

Ningún medicamento se consumió según lo demandado. La ciclofosfamida 1 g bbo fue la de mayor estabilidad con valores entre 84,14 a 95, 65%. Es de destacar el sobreconsumo observado para la ciclofosfamida 200 mg (165, 43%) en el 2013.

En el subgrupo de los alquilsulfonatos solo está el busulfan 2 mg tab x 100. El consumo del mismo estuvo por debajo de lo planificado en más del 50 %.

Los antimetabolitos incluyen los subgrupos análogos del ácido fólico, de las purinas y de las pirimidinas. El ácido folínico 50 mg bbo fue el análogo del ácido fólico de mayor consumo 11358 -2011 a 27646-2014. El análogo de las purinas más consumido fue la mercaptopurina 50 mg tab X 30.

La capecitabina 500 mg x 120 tab fue la pirimidina más consumida.

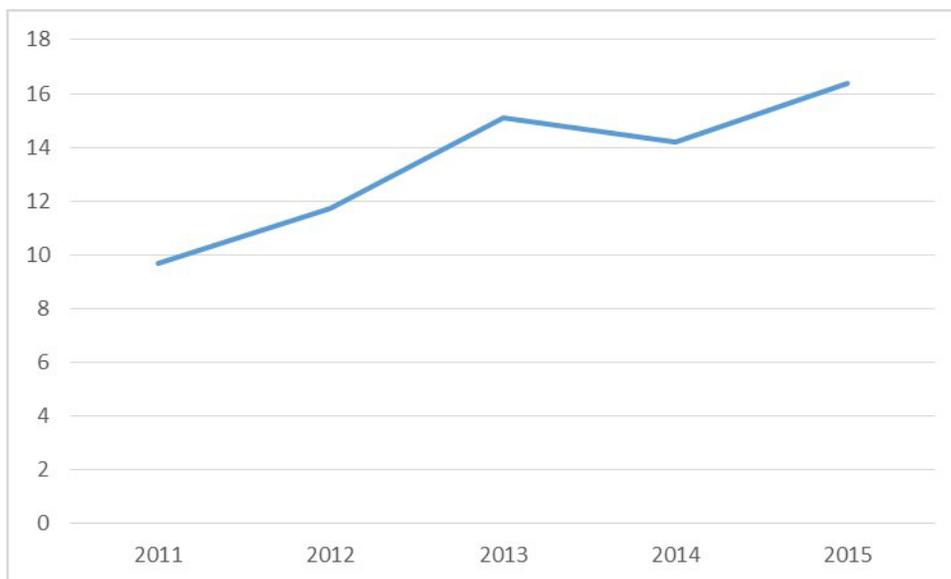
El sulfato de vimblastina 10 mg x 1 bbo fue el alcaloide de la vinca de mayor fluctuación en el cumplimiento de lo demandado por el Minsap siendo de (4000-3449) para el 2011 y (5000-3764) para el 2015 de los alcaloides de la vinca y análogos.

Los años 2014 y 2015 fueron los de mayor incumplimiento del plan demandado para el subgrupo de los taxanos. El docetaxel 80 mg bbo fue el único que se cumplió en los años 2011 y 2012.

Los compuestos del platino presentaron fluctuación en el periodo de estudio, aunque dentro de estos el cisdiclorodiamino platino 10 mg x 25 bbos fue el de menos fluctuaciones entre el consumo real y el planificado.

Los anticuerpos monoclonales en general tuvieron coincidencia entre lo planificado y lo consumido en el periodo de estudio. El conjunto químico de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante acoplado

Figura 1. Per cápita de medicamentos antineoplásicos consumido según año



Fuente: Elaboracion propia.

a la proteína recombinante RP64K emulsión IM estuches 4 x 4 bbos (Cimavax) es de nueva introducción en ese subgrupo, Tabla 1.

En la tabla 2 se observan los costos derivados del consumo de antineoplásicos en el periodo de estudio

El análisis de estos datos permitió identificar que el 41.77 % de los costos de antineoplásicos corresponde a los anticuerpos monoclonales. Se observó un incremento de los costos de \$1 460.2 en el periodo de estudio.

Tabla 1. Consumo de anticuerpos monoclonales según unidades demandadas y vendidas a salud y años de estudios

Anticuerpos Monoclonales mg	2011		2012		2013		2014		2015	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
Rituximab 100	2780	2167	2200	2203	2400	2495	3326	3099	3326	1225
Traztuzumab 150	2180	1887	2180	2513	2300	3084	3895	3830	-	-
Traztuzumab 600	-	-	-	-	-	-	-	-	1300	1454
Nimotuzumab50	11200	-	3996	993	3996	3664	4422	3664	6086	6016
Cimavax 0.8mg	-	-	-	-	-	-	-	-	8290	782

I: Ideal de unidades demandas por salud R: Real de unidades vendidas a salud

Fuente. Base de datos de ENCOMED

Tabla 2. Costos por subgrupos por años de estudios

Producto	Costo por años					COSTO TOTAL
	2011	2012	2013	2014	2015	
Análogos de mostaza nitrogenada	140197.9652	135622.693	144624.6798	112381.061	142125.8927	621927.34
Alquilsulfonatos	1766.45	901.25	757.05	801.69	884.75	5111.19
Otros agentes alquilantes	15506.40	20647.90	16630.25	10539.98	23296.22	86620.75
Análogos del ácido fólico	683672.99	585011.85	3306664.92	108928.24	87386.38	2506427.55
Análogos de las purinas	465176.09	628902.15	1930298.44	4449847.18	4293480.20	29336.99
Análogos de las pirimidinas	465176.09	628902.15	651400.79	970867.73	1508813.12	2791986.68
Alcaloides de la vinca y análogos	55678.72	60763.48	45081.44	45473.37	25191.62	494551.21
Derivados de la podofilotoxina	47375.85	48924.45	46566.75	23372.76	29601.12	195840.93
Taxanos	176246.10	141853.50	480354.72	1241686.70	386298.52	4166306.97
Antraciclinas y sustancias relacionadas	94673.66	103083.20	434346.84	157447.88	33844.37	1124686.39
Otros antibióticos citotóxicos	29836.34	32816.14	51806.79	48354.50	57319.81	225669.69
Compuestos del platino	262968.64	257267.42	3130020.08	1996202.93	2819883.03	14441406.76
Metilhidrazinas	34428.61	41314.33	48437.49	51286.76	2634.38	178101.58
Anticuerpos monoclonales	2565749.97	4111762.02	22166008.02	8537943.00	8831060.81	61445879.65
Total	5038453.88	6797772.53	32452998.3	17755133.8	18241820.2	88313853.7

Fuente. Base de datos de ENCOMED

Discusión

Son un grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química, que se utilizan de forma preferente, aunque no exclusivamente como tratamientos antineoplásicos, bien solos o acompañados de otro tipo de terapia. La ciclofosfamida es el agente alquilante más utilizado en Cuba y forma parte de los esquemas de poliquimioterapia, ya que se ha demostrado su actividad en diversas neoplasias como las leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas¹⁴. También forma parte de los principales regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea. Esto pudiera explicar el aumento del consumo experimentado en este medicamento.

El busulfan es un agente alquilante bifuncional de tipo éster que interfiere en la replicación del ADN y actúa sobre los precursores de la sangre inhibiendo su aumento de forma prolongada. La autora considera que, aunque este medicamento se emplea en la fase crónica de la leucemia mieloide, en la actualidad solo se utiliza en algunos regímenes de quimioterapia de inducción en el trasplante de médula ósea, lo que pudiera ser la causa de la disminución de su consumo en el periodo de estudio.

El elevado consumo del ametopterín, pudiera ser porque este fármaco no solo se usa en oncología sino también en otras enfermedades. Es un fármaco de primera elección en artritis reumatoide.

En Cuba, en el estudio epidemiológico, del doctor Reyes Llerena¹⁵ sobre morbilidad y mortalidad por afecciones reumáticas aportó entre sus resultados que las mismas se ubican en las primeras 10 causas de atención hospitalaria y que se presenta con mayor frecuencia en mujeres. Llama la atención además que el sexo femenino también es con mayor frecuencia para el cáncer de mama, donde este fármaco desempeña un papel importante como adyuvante en su tratamiento¹⁶. Sin embargo, una mirada hacia el interior de los datos permite identificar que en ningún año de estudio se cumplió lo demandado por el Minsap.

Se considera necesario hacer un llamado al respecto ya que tales resultados señalan problemas en la planificación de los medicamentos por parte de las instituciones de salud. En este caso podría ser que no se tiene en cuenta la morbilidad para hacer la demanda. Otro elemento sería que Salud hace sus pedidos teniendo como referente datos de consumo histórico planificado y no sobre el real consumido. Aspecto éste que le confiere importancia al estudio ya que permite obtener el patrón de consumo de medicamentos que le sirven de base para realizar la planificación en futuros años. En cuanto al subgrupo de los análogos de las pirimidinas, es necesario destacar que en el año 2014 se introduce en el

plan la citosina arabinosa 1000 mg x 25 bbo. Sin embargo, su demanda no se cumple para los dos años incluidos, no así con el clorhidrato de gencitabina bbo que si se cumplió lo demandado.

Este grupo constituye un grupo farmacológico muy importante en el tratamiento antineoplásico, con actividad de amplio espectro. La citarabina o Ara-C es un análogo de la histidina y la desoxicitidina. Produce inhibición del ADN polimerasa y también puede causar efectos directos sobre diversas quinasas ácidas y ejercer un efecto citotóxico directo sobre ácidos nucleicos. Actúa sobre células en rápida proliferación. Se utiliza para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide y los niños pueden tolerar dosis altas mejor que los adultos. También está indicada en la fase blástica de la leucemia mieloide crónica, la leucemia meníngea, la eritroleucemia y los linfomas no hodgkinianos.

El 5-fluorouracilo (5-FU) es una pirimidina fluorada que actúa por inhibición competitiva de la timidilato sintetasa, desplazando el sustrato natural y bloqueando la síntesis de timidilato. Además, se incorpora al ARN y al ADN, y altera su función. Puede utilizarse junto con ácido folínico para formar un complejo terciario más estable y aumentar así el bloqueo de la enzima, con lo que se incrementa también el efecto citotóxico del 5-FU. Se utiliza principalmente para el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, y el de mama. En infusión continua también se emplea en el tratamiento de primera línea de neoplasias de cabeza y cuello, y de diversos tumores gastrointestinales. Es también eficaz en el cáncer de páncreas, ovario y endometrio, así como en tumores hepáticos. Todos estos diagnósticos son de elevada prevalencia en Cuba según el anuario de salud para los años estudiados⁷, lo que pudiera explicar su elevado consumo.

Llama la atención, a pesar de que el sulfato de vimblastina es de producción nacional y los costos de producción son menores, no se cumplen en el periodo de estudio las demandas realizadas por el Minsap. Se hacen necesarios estudios que profundicen en las causas del no cumplimiento de los consumos solicitados. Esta pudiera ser, que la materia prima para su producción es importada y de alto costo.

Las variaciones en el herceptin son debidas a cambios en la presentación; en el 2015 pasó de 150mg a 600 mg el bulbo. El bajo consumo del nimotuzumab en el 2011 pudiera ser debido a que este producto se encontraba en ensayos clínicos y lo entregaba de manera gratuita el productor, en las instituciones de salud. El nimotuzumab se encuentra indicado para tumores de cabeza y cuello -en estadios avanzados- cerebrales y del esófago. También se puede aplicar en las enfermedades oncogénicas colorrectales, hepatocarcinomas, cáncer de pulmón, en metástasis cerebrales de ese tipo de tumor maligno y otras

localizaciones. En el VIII Encuentro Científico Global Nimotuzumab 2014, se presentaron ponencias sobre la utilización de este novel fármaco en distintos tipos de tumores, así como su combinación con otros recursos del tratamiento como la quimioterapia¹⁷.

La inestabilidad en el cumplimiento de lo demandado pudiera ser, derivado a una planificación inadecuada tanto en exceso como en defecto, o a un problema de recursos. La infrademanda, implica que los pacientes dejen de recibir la atención necesaria por falta del medicamento lo que provocaría mala calidad en la atención. Es importante destacar que la adecuada planificación que pudiera realizar el sistema de salud en un inicio, se ve afectada en la práctica por el tema recurso. Por lo que, aunque esta investigación no identificó causas de las diferencias entre lo solicitado por el Minsap y lo real consumido si hace un llamado a las entidades involucradas sobre este tema, pues estos medicamentos son en su mayoría importados y de alto coste.

Otro elemento a considerar es el aumento de la incidencia de enfermedades neoplásicas en el país. Según el anuario estadístico⁷ se ha producido un incremento de estas enfermedades ocupando la primera o segunda causa de muerte en los últimos años.

Dentro de los esquemas terapéuticos recomendados, son los análogos de las mostazas nitrogenadas, análogos de las pirimidinas, y los anticuerpos monoclonales los más empleados. Estos fármacos coinciden con los de mayor consumo en este estudio.

De manera general, no contar con el medicamento en el sistema de salud, implica que los pacientes dejaron de recibir el esquema terapéutico planificado. Una mirada hacia el interior de los subgrupos permite identificar que con independencia de si el medicamento es importado o de producción nacional, se produce inestabilidad entre lo demandado y lo consumido. Esto pudiera ser resultado de la planificación inadecuada identificada con anterioridad. Otro elemento a considerar y no menos importante, lo constituye el recurso pues, aunque la planificación se haga correctamente, si no se cuenta con dinero para su importación o producción no se puede cumplir el plan.

Estos resultados toman mayor significación debido a que en estos momentos, Cuba se encuentra en un proceso de actualización de su modelo económico. Una de sus bases es la búsqueda de la eficiencia, lo que concuerda con las circunstancias concretas de los últimos años, el modo de organización y funcionamiento de la economía, la manera, las vías, los mecanismos de construir una economía socialista, como fundamento de la sociedad a la que aspira,

como única alternativa real, al capitalismo¹⁸. Por lo que lograr una planificación adecuada del recurso medicamento contribuye a alcanzar tales propósitos.

Los lineamientos de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución son la base para el reordenamiento económico. En el lineamiento 154 -Sector Salud- se plantea la necesidad de elevar la calidad del servicio que se brinda, lograr la satisfacción de la población, así como el mejoramiento de las condiciones de trabajo y la atención al personal de la salud. Además de garantizar la utilización eficiente de los recursos, el ahorro y la eliminación de gastos innecesarios¹⁹. Es por ello que los datos que aquí se presentan brindan a los directivos información basada en investigaciones para la toma de decisiones.

Según Collazo Herrera y colaboradores²⁰ la planificación sanitaria debe basarse en las necesidades de salud sentidas por la población y en su situación de salud, teniendo en cuenta que la salud obedece a múltiples causas y se ve influida por factores determinantes de índole socioeconómica y por factores biológicos relacionados con el medio ambiente, el estilo de vida y la organización de los servicios de salud. Otros factores no dependen del sistema sanitario: las posibilidades de financiamiento, las necesidades y problemas sociales, y el grado de desarrollo tecnológico.

Es necesario destacar, desde un inicio, que los conceptos de costo manejados por los economistas y los contadores son distintos. Un economista concibe el costo en términos del costo de oportunidad, es decir, lo que implica renunciar a la mejor de las demás opciones cuando se elige una en particular. Un contador, en cambio, concibe el costo en términos del valor monetario total de los recursos consumidos para alcanzar algo. El costo es una categoría económica, mientras que el gasto es una categoría contable²¹.

El consumo de los medicamentos antineoplásicos en el mundo no es uniforme, está en dependencia de la cantidad de enfermos de cáncer que existe por territorios (según la tasa de incidencia x 100.000 habitantes); así como por los recursos económicos que se destinan para combatir a esta enfermedad en los diferentes países del mundo. Los antineoplásicos e inmunomoduladores, antirreumáticos y antirretrovirales figuran entre los grupos excluidos de los listados de medicamentos esenciales y por lo tanto ofrecen mayores dificultades de acceso para quienes los necesitan²².

Esto podría haber influido en la poca información sobre los costos de este grupo farmacológico identificado. Sin embargo, al margen de tal limitación, el trabajo logró determinar el importe económico del consumo de

antineoplásicos en la provincia La Habana en el período de estudio; máxime si se tiene en cuenta que del total del importe de las ventas de productos farmacéuticos a nivel mundial (170 000 millones de dólares al año), aproximadamente el 10 % de este monto lo constituyen los fármacos antineoplásicos. Estos datos estadísticos reflejan el carácter selectivo que tienen estos medicamentos para su consumo, en comparación con otros fármacos de más amplia demanda en el mercado (como por ejemplo los cardiovasculares que representan el 41,3 % de las ventas en el mundo), aunque el cáncer sea en la mayoría de los países, la segunda causa de muerte de la población²³.

Los gastos en medicamentos de uso hospitalario crecen sostenidamente, ocasionado principalmente por los llamados medicamentos de alto costo —entre los cuales los oncológicos son la gran mayoría. Ante este desafío, es perentorio que los sistemas de salud inviertan más recursos presupuestarios dirigidos a la prevención de enfermedades generadoras de un elevado gasto²⁴.

La utilización de indicadores que no reflejan íntegramente la problemática del consumo y costo de los antineoplásicos hace de las evaluaciones económicas de los medicamentos publicada, sean insuficientes. Otros estudios más completos analizan la relación costo-efectividad, expresada en términos de costos/años de vida ganados²⁵. En este sentido se evalúan comparativamente diferentes esquemas quimioterapéuticos para los diversos tipos de enfermedades, por ejemplo, para el cáncer del pulmón, se analizan distintas combinaciones de drogas antineoplásicas, pero no se han encontrado trabajos que analicen los costos desde la perspectiva del consumo de las unidades del medicamento vendidas por la empresa comercializadora.

En un estudio realizado en Colombia se identificó que los medicamentos que generaron gastos más altos al sistema, fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores, sobre todo los empleados para el tratamiento de leucemias y artritis reumatoide, aunque también los utilizados para tratar el VIH/sida, los trasplantes, la esclerosis múltiple y los trastornos convulsivos²⁶.

Para los países del Tercer Mundo es imprescindible la inversión para la adquisición de una planta industrial con la tecnología necesaria para la producción de las formas terminadas de los medicamentos antineoplásicos, a partir de la importación de la materia prima farmacéutica. Con la producción nacional de estos fármacos, se disminuirán los costos de adquisición y se reducirá significativamente la dependencia al dominio del mercado por parte de las empresas multinacionales. En este sentido es necesario destacar que, de los medicamentos más costosos identificados, el cimavax y el ácido folínico son de producción nacional el resto es

importado y son de muy alto costo. A esto se le suma que la eficacia de estos medicamentos, en general, se aumenta cuando se administran en combinación, lo que encarece el tratamiento. Según Gota del departamento de farmacología clínica de la India, el costo del tratamiento del cáncer con medicamentos genéricos, resulta menos costoso y aboga por la existencia de políticas públicas y regulaciones para incrementar la prescripción de genéricos en su país²⁷.

El incremento en los costos en el periodo de estudio estimado en este trabajo, coincide con los datos publicados por Karikiotis y colaboradores²⁸ en Australia. Estos autores refieren que los costos por medicamentos prescritos para el cáncer variaron de \$65 millones en el 1999-2000 a \$466 millones en 2011-2012. Este incremento fue de un 19% por año y los anticuerpos monoclonales de primera línea los que aportaron mayor peso.

Conclusiones

La caracterización del consumo de antineoplásicos realizada, permitió describir el patrón del consumo según unidades vendidas, en la droguería de la provincia La Habana en el período 2011-2015, caracterizado por un incremento del mismo por años de estudio en los diferentes subgrupos, con independencia del cumplimiento o no de las solicitudes demandadas por las unidades de salud. El valor económico del consumo de antineoplásicos se incrementó en el periodo de estudio. Los anticuerpos monoclonales fueron el grupo de antineoplásicos de mayor costo identificado en el estudio.

Referencias

1. Durán Morera N, Álvarez-Guerra González L, Alegret Rodríguez M, Díaz Navarro B. Estratificación de la mortalidad por cáncer de mama, colon y pulmón en población femenina. *Medicentro Electrón* [Internet]. 2012. [citado 10/12/16];16(3). Disponible en: <https://goo.gl/WKuAMq>
2. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción Regional de Prevención y Control del Cáncer [Internet]. 2008. [citado 22/09/15]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-stakeholders-08.htm>
3. Organización Mundial de la Salud. Programas nacionales de control del cáncer: políticas y pautas para la gestión. Washington: OMS; 2004.
4. Torres P, Guerra M, Galán Y, García M, Lezcano M, Fernández L. Incidence of and mortality from cancer in the Cuban woman in the 2000-2002 period. *Rev Cubana Med*

- [Internet].2007 [citado 10/12/16]; 46(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000200007&lng=es
5. Dortas Y, Duarte A, Aragón O, Rodríguez Y. General mortality by cancer in Antonio Luaces Iraola Provincial Hospital during 2000-2002. *Rev MediCiego* [Internet]. 2003 [citado 13/12/16]; 9(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol9_02_03/articulos/a19_v9_0203.htm
 6. Sansó-Soberats FS, Alonso-Galbán P, Torres-Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*. [Internet] 2010 [citado 22/09/15]; 36(1)78-94. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
 7. Ministerio de Salud Pública; Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos. *Anuarios Estadísticos de Salud 1970-2006*. La Habana: MINSAP.2007
 8. Domínguez-Caballeros JL. Capítulo 28 Citostáticos. En: Vergel Rivera G, Tasé Martínez MJ, Groning Roque E. *Farmacología en el proceso de atención de enfermería*. La Habana: Ciencias Médicas; 2009: 433-42.
 9. Centro Médico CONANC. Corporación Nacional del Cáncer. [Internet] Organización Mundial de la Salud [citado 19/10/2016] Disponible en: <http://www.conac.cl/index.php/c%C3%A1ncer-en-el-mundo.html>
 10. Sección X. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. En: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th Edition. Editorial Mc Graw Hill. ISBN-13 9786071506412
 11. Peláez O. Centro de Inmunología Molecular de La Habana: vacunas contra el cáncer y conocimiento para la sostenibilidad económica. *Granma* [Internet].2013[Citado 11/02/17]. Disponible en: <https://goo.gl/Ta2TLX>
 12. Romero-Pérez T. Programa integral para el control de cáncer en Cuba. Pan American Health Organization [Internet]. 2011. [Citado 11 Feb 2017] Disponible en: <https://goo.gl/ncJd7z>
 13. Cuadro Básico Nacional de Medicamentos. Dirección Nacional de Medicamentos. 2015. La Habana.
 14. González-García M. Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Agentes citostáticos. Comisión de salud pública. Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud de España [Internet]. 2003[citado 21/05/16]. Disponible en: <https://goo.gl/nqvPEb>
 15. Reyes-Llerena GA. Prevalencia comunitaria de las enfermedades reumáticas. Estudio COPCORD en Cuba. [Tesis]. 2005. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ): Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
 16. Soriano-García JL, Lima-Pérez M, González-González J, Batista-Albuérne N, López-Soto MV, Rodríguez-Menéndez M. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. *Rev cubana med* [Internet]. 2009[citado 15/12/16];48(2). Disponible en: <https://goo.gl/TuvsZD>
 17. Formulario Nacional de Medicamentos 1999-2015. Infomed. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas [Internet]. 2015 [citado 21/05/16]. Disponible: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=173>
 18. Alemán-Santana S, Díaz-González Y. La actualización del modelo económico cubano, un proceso complejo. [citado 21/05/16]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/inf/n1311/inf0413.htm>
 19. Partido Comunista de Cuba. “VI Congreso del Partido Comunista de Cuba. Lineamientos de la política económica y social del Partido y la Revolución. INFOMED [Internet]. 2011[citado 02/10/17]. Disponible: <https://goo.gl/AdXQZT>
 20. Collazo-Herrera M, Cárdenas-Rodríguez J, González-López R, Miyar-Abreu R, Gálvez-González AM, Cosme-Casulo J. La economía de la salud: ¿debe ser de interés para el campo sanitario? *Rev Panam Salud Publica*. [Internet]. 2002[citado 21/05/16];12(5):359-65. Disponible en: <https://goo.gl/X2aqy4>
 21. Benítez MA, Miranda MV. Contabilidad y finanzas para la formación económica de los cuadros de dirección. La Habana: Universidad de La Habana; 1997: 138 – 139.
 22. Lu CY, Williams KM, Day RO. Access to tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis treatment under the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: are we on target? *Intern Med J*. 2006;36(1): p.19–27.
 23. WHO. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on Cancer, Lyon, IARC Scientific publications.2012;6(120).
 24. Niezen MG, Stolk EA, Steenhoek A, Uyl-De Groot CA. Inequalities in oncology care: Economic consequences of high cost drugs. *Eur J Cancer*. 2006;42(17): 2887–92.

25. Smith TJ, Hiliner BE, Neighbors DM, Mc Sorley PA, Le Chevalier T. Economic evaluation of a randomized clinical trial comparing Vinorelbine plus Cisplatin and Vindesiae plus Cisplatin for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;13: 2166-73
26. Machado Alba y Moncada Escobar. Evolución del consumo de medicamentos de alto costo en Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2012; 31(4):283-9
27. Gota VS, Patial P. Toward better quality of anticancer generics in India. *Indian Journal of Cancer* 2014; 51(3): 366-368
28. Karikios DJ1, Schofield D, Salkeld G, Mann KP, Trotman J, Stockler MR. Rising cost of anticancer drugs in Australia. *Intern Med J* [Internet]. 2014 [Citado 23 Dic 2016];44(5): p. 458-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612257>