

Retiro de medicamentos antineoplásicos en un hospital nacional en Costa Rica

GURDIÁN-SOLÓRZANO C¹, LEÓN-SALAS A², CARTÍN-RUIZ S³, SANTAMARÍA-ULLOA C⁴

1 Hospital del Trauma. San José (Costa Rica)

2 Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. San José (Costa Rica)

3 Servicio de Farmacia. Hospital México. San José (Costa Rica)

4 Instituto de Investigaciones en Salud. Universidad de Costa Rica. San José (Costa Rica)

Fecha de recepción: 19/12/2018 - Fecha de aceptación: 12/01/2019

RESUMEN

Objetivo: Analizar los porcentajes de dosis retiradas de medicamentos oncológicos no incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos según el servicio médico prescriptor y la vía de administración del fármaco, en un hospital de tercer nivel de atención en Costa Rica.

Métodología: Los datos fueron obtenidos de manera retrospectiva a partir de bases de datos desarrolladas a nivel hospitalario para el control de los medicamentos adquiridos y a partir de los registros de medicamentos despachados.

Resultados: Las unidades aprobadas para compra en los Servicios de Oncología y Hematología no son retiradas en su totalidad por los pacientes en tratamiento oncológico. En general, el porcentaje de retiro fue de 90,3% para 98 solicitudes de compra. Existen diferencias estadísticamente significativas en

los porcentajes de retiro según el servicio médico prescriptor ($t=-2,68$; $p=0,01$) y la vía de administración de los medicamentos ($t=-2,61$; $p=0,01$). Del análisis multivariado se desprende que en el Servicio de Oncología Médica el porcentaje de retiro de medicamentos es significativamente menor entre las personas divorciadas ($\beta=-4,7$; $p<0,01$) y viudas ($\beta=-20,5$; $p=0,01$) en comparación con las personas casadas.

Conclusiones: El retiro de medicamentos, si bien no es una forma de medir la adherencia terapéutica, permite establecer una relación primaria entre el paciente y el tratamiento a administrar. El sub-retiro de medicamentos encontrado mediante este estudio evidencia la necesidad de ampliar la investigación con el fin de conocer los motivos por los que los pacientes no retiran sus tratamientos oncológicos de compra.

Palabras clave: **Antineoplásicos, cumplimiento, retiro, Oncología Médica, Hematología.**

Antineoplastic medication pick-up rates in a Costa Rican national hospital

SUMMARY

Objective: To analyze the percentage of picked-up doses of oncologic drugs not included in the Essential Medicine List according to the medical prescribing service and the administration route of the drug in a third level hospital in Costa Rica.
Method: Data was obtained by retrospective analysis from databases developed for the hospital's control of acquired drugs and from the dispatched drug registry.

Results: Not all medications acquired through the special drug buying mechanism are picked-up by patients from the Oncology and Hematology Services. Overall, the pick-up rate was 90.3% for the 98 processes analyzed. Significant differences for the picking-up percentages were found for the medical prescribing service ($t=-2.68$; $p=0.01$) and the drug's administration route ($t=-2.61$; $p=0.01$). Multivariate analysis shows that for the Medical Oncology Service,

pick-up rate is significantly lower among divorced ($\beta=-4.7$; $p<0.01$) and widowed ($\beta=-20.5$; $p=0.01$) patients compared to married ones.

Conclusions: Even when pick-up rates are not a way to measure therapeutic adherence, they allow to establish a primary relationship between the patient and its treatment. The underpicking of treatments found by this study shows the need to increase the research in order to understand patient's reasons to abandon oncologic treatments that are not included in the Essential Medicine List.

Key Words: **Antineoplastic, patient compliance, pick-up rates, Medical Oncology, Hematology.**

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en el mundo donde aproximadamente 1 de cada 6 fallecimientos están relacionados con esta enfermedad¹. Los avances en el desarrollo de tratamientos antineoplásicos brindan oportunidades de recuperación y de aumento en la calidad de vida en los pacientes¹. Sin embargo, los niveles de adherencia a estos tratamientos pueden ser tan bajos como el 16%, y se ha identificado, además, variabilidad en el seguimiento a las recomendaciones médicas que ofrecen los profesionales en salud a los pacientes²⁻⁵.

En general, la adherencia a los medicamentos se relaciona con aspectos como los tiempos de toma, las dosis y frecuencias, el entendimiento de la patología y el impacto de la terapia que reporta el paciente^{4,7}. Asimismo, aspectos asociados a la enfermedad^{2,4-6,8}, a los tratamientos^{2,4-6,9,10}, al entorno socioeconómico^{2,4-6,8}, al sistema de salud^{2,4,6,8-10} y al individuo mismo^{2,4,6,8-11}, incluyendo el envejecimiento⁶, han sido descritos como factores que pueden tener un impacto sobre la misma.

Entre los factores asociados al tratamiento y al sistema de salud se encuentra el acceso al medicamento, siendo este uno de los principales factores limitantes de la adherencia, pues de la adquisición depende que el paciente administre y, por lo tanto, obtenga el beneficio clínico esperado^{9,12}. Sin embargo, es importante reafirmar que si bien, la presencia del medicamento es indispensable, el hecho que el paciente lo obtenga no significa necesariamente que sea adherente a su terapia.

La no adherencia a las terapias antineoplásicas, debido a la naturaleza del tratamiento y de la enfermedad, puede llevar a la disminución de la efectividad lo que puede generar una progresión del cáncer, mayores días de internamiento, mayores costos de hospitalización y menor supervivencia^{10,13}. Por otro lado, se describe un efecto negativo sobre la correcta evaluación de la eficacia del tratamiento y la toma de decisiones basadas en una condición clínica de deterioro del paciente como el cambio a terapias más agresivas y la reducción o suspensión del tratamiento^{5,7,9,14}; así como, el impacto económico sobre el sistema de salud⁷.

El manejo de los medicamentos dentro de un sistema de salud, según lo establecen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), debe contemplar las necesidades de la población, sus características epidemiológicas y los alcances económicos de la misma¹⁵. En general, se proponen dos listas principales para la adquisición de medicamentos esenciales, una básica y otra complementaria, las cuales se diferencian según los aspectos epidemiológicos y económicos de la población. En el caso de la lista complementaria se incluyen tratamientos para patologías con requerimientos diagnósticos o de vigilancia especializados, para casos de difícil manejo por parte del equipo de salud, medicamentos con costos sistemáticamente elevados o perfiles de costo-eficacia menos atractivos para el sistema¹⁶.

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), como institución estatal, proporciona los servicios de salud de forma universal para la población de Costa Rica. La CCSS, bajo las recomendaciones establecidas por la OMS, administra los medicamentos dentro de un formulario terapéutico abierto con tres categorías: 1) almacenables (basados en la lista básica de medicamentos), 2) de compra (no incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), basados en medicamentos de la lista complementaria, adquiridos según demanda de pacientes con requisitos especiales) y 3) de tránsito (una categoría intermedia entre las dos anteriores)¹⁷.

Los llamados medicamentos de compra (no LOM) son aquellos fármacos excepcionales utilizados para condiciones clínicas particulares, ante una mala evolución de la patología o en casos donde el cuadro patológico ha llevado a una mala respuesta con las terapias convencionales incluidas en la Lista de Medicamentos Almacenables¹⁷. La adquisición de estos medicamentos corresponde a cada centro de salud por medio de su presupuesto local asignado, de forma distinta a los medicamentos almacenables los cuales son adquiridos con presupuesto institucional de la CCSS. Dadas las especificaciones en el uso de estos medicamentos y a los costos elevados que representan, la CCSS estableció una gestión formal para la prescripción de este grupo; así como un sistema de despacho mensual controlado¹⁷.

Dentro de las terapias tramitadas por medio de sistemas de compra se encuentran los tratamientos antineoplásicos, los cuales son de gran importancia debido a que el cáncer ocupa el segundo lugar en causas de muerte en Costa Rica, solamente superado por la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares^{18,19,23}. Sin embargo, no se identifican en el país estudios que analicen aspectos relacionados con la gestión de medicamentos antineoplásicos dentro del sistema de salud o la adherencia a los mismos. Partiendo de la premisa de la importancia del acceso del paciente al producto y, con base en las políticas del sistema de salud pública costarricense, se realizó el presente estudio cuyo fin es analizar los porcentajes de retiro de medicamentos antineoplásicos de compra en el Hospital México, de Costa Rica, en los Servicios de Oncología Médica y Hematología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Solicitud de medicamentos de compra

El Hospital México es un hospital nacional de tercer nivel perteneciente a la CCSS e inaugurado en 1969 que es un centro de referencia para gran parte de la población del territorio costarricense.

El mecanismo establecido para solicitar medicamentos de compra para pacientes específicos se basa en las patologías e historia clínica del paciente. El método requiere que el médico tratante del paciente realice la solicitud aportando todas aquellas pruebas que reflejen una falla terapéutica del tratamiento previamente recibido y la evidencia científica que soporte la indicación del medicamento gestionado.

Posterior a la entrega de los documentos, el Comité Central de Farmacoterapia (CCF) aprueba o rechaza la solicitud y emite un Acuerdo de Sesión en el cual, de aprobarse, se incluye una clave de compra, un número único por paciente el cual autoriza al Servicio de Farmacia a realizar la obtención del medicamento¹⁷. Cuando el medicamento corresponde a una terapia crónica, la solicitud debe actualizarse cada vez que la clave de compra esté cercana a vencer.

Descripción del estudio

El presente es un estudio descriptivo de corte transversal. Se basa en datos de retiro de dosis aprobadas de medicamentos antineoplásicos de compra en el Hospital México.

La selección de los fármacos, y de las claves de aprobación, fue realizada utilizando los registros de la Unidad de Compra de Medicamentos del Servicio de Farmacia y, para la verificación de los retiros realizados, se utilizó el Sistema Integrado de Farmacias (SIFA) que documenta las prescripciones y movimientos de medicamentos. Los datos seleccionados correspondieron al total de aprobaciones realizadas

de enero a noviembre del año 2016, las cuales corresponden a fechas de finalización de los tratamientos que van de junio del 2016 a marzo del 2017. Se consideró los siguientes criterios de inclusión:

- Medicamentos antineoplásicos solicitados por los Servicios Médicos de Oncología Médica y Hematología.
- Medicamentos aprobados para retiros mayores a un mes y que, para la fecha de revisión, hubieran completado teóricamente el total de retiros autorizados.
- Medicamentos de uso ambulatorio (se excluyó los tratamientos de compra asignados a pacientes hospitalizados).

Para cada clave de aprobación seleccionada se realizó la revisión de la cantidad de dosis aprobadas y la cantidad de retiros completados en el periodo de estudio. El porcentaje de retiro se calculó por medio de la relación entre el número de retiros realizados y los aprobados por el CCF. Para minimizar el sesgo de información derivado del alto nivel de mortalidad propio de pacientes oncológicos, se excluyeron de este cálculo los periodos de observación posteriores al fallecimiento.

Este estudio fue analizado y cuenta con el visto bueno para publicación del Subárea de Bioética e Investigación del Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social, de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central para las variables continuas (porcentaje de retiro de medicamentos y edad) y distribuciones de frecuencia para las variables categóricas (sexo, estado civil y vía de administración del medicamento). Mediante pruebas de hipótesis utilizando la prueba t de Student se determinó la existencia de diferencias en cuanto al porcentaje de retiro de medicamentos según servicio y según vía de administración. Se estimó además un modelo de regresión multivariada cuya variable dependiente fue el porcentaje de retiro de medicamentos. Este modelo se estimó controlado por las covariables: edad, sexo, estado civil, vía de administración y servicio hospitalario. Debido a que se encontraron diferencias significativas según servicio, se estimó además un modelo estratificado según servicio: Oncología Médica y Hematología.

RESULTADOS

El estudio se realizó con una muestra total de 98 casos de solicitudes de compra. La edad promedio incluida en los casos fue de 58,3 años (DE \pm 15,3) y el porcentaje de

retiro para los medicamentos incluidos en el estudio se estimó en 90,3%. En la Tabla 1 se presentan las principales características según servicio para los casos.

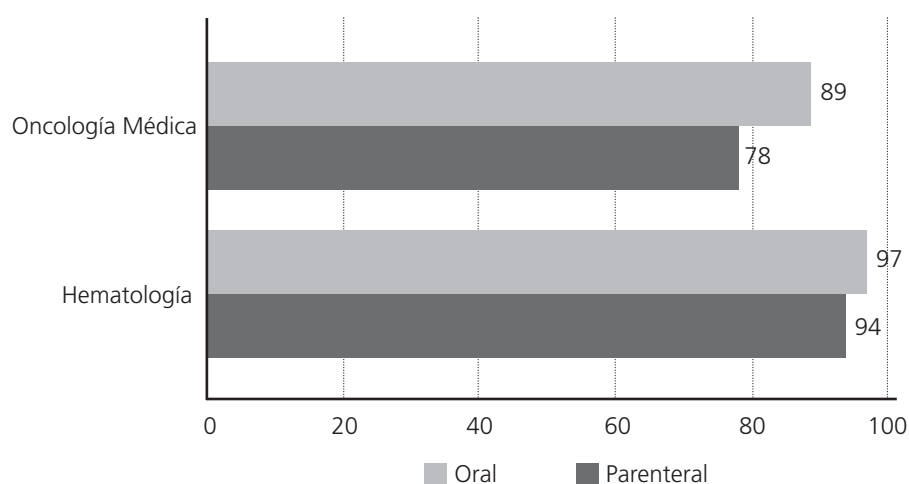
Los medicamentos de compra analizados incluyen acetato de megestrol, axitinib, bevacizumab, bicalutamida, cetuximab, crizotinib, doxorubicina convencional y liposomal, erlotinib, everolimus, fulvestrant, lapatinib, letrozol, pazopanib, pemetrexed, pertuzumab, sorafenib, sunitinib y vemurafenib, en el Servicio de Oncología Médica. Mientras que el bortezomib, el dasatinib, la fludarabina, el ibrutinib, la lenalidomida y el nilotinib corresponden a solicitudes del Servicio de Hematología.

La vía de administración de los medicamentos solicitados depende de la forma farmacéutica disponible. En el caso de la administración parenteral, los pacientes se presentan a sesiones de aplicación a nivel hospitalario; mientras que los medicamentos de administración oral son despachados de forma ambulatoria en el Servicio de Farmacia. Dentro de las observaciones realizadas al momento de realizar el estudio destaca la atención médica previa a la administración parenteral en el Servicio de Hematología dada por un médico especialista, mientras que para Oncología Médica este proceso es completado por un médico general previa prescripción del protocolo por parte del especialista. Los resultados de los análisis evidencian una diferencia significativa en el porcentaje de retiro de medicamentos según servicio ($t=-2,68$, $p=0,01$) y según vía de administración ($t=-2,61$, $p=0,01$), siendo la administración parenteral en el Servicio de Oncología Médica en la que se reporta un nivel menor de porcentaje de retiro de los medicamentos (78%). Los porcentajes de retiro según servicio médico y vía de administración se muestran en la Figura 1.

Tabla 1. Descripción de casos de solicitudes de compra analizadas en el periodo de estudio

Característica (Promedio \pm DE, o %)	Oncología Médica (n=55)	Hematología (n=43)	Total (n=98)
Edad	61,5 \pm 15,2	54,3 \pm 14,6	58,3 \pm 15,3
Sexo (%)			
Hombre	36,4	69,8	51,0
Mujer	63,6	30,2	49,0
Estado civil (%)			
Soltero	16,0	26,8	20,9
Casado	56,0	48,8	52,8
Divorciado	10,0	19,5	14,3
Viudo	18,0	4,9	12,1
Porcentaje de retiro	85,5 \pm 23,6	96,3 \pm 13,6	90,3 \pm 20,5
Vía de administración (%)			
Parenteral	32,7	9,3	22,5
Oral	67,3	90,7	77,5

DE: desviación estándar.

Figura 1. Porcentaje de retiro de medicamentos según servicio y vía de administración**Tabla 2. Coeficientes estadísticos de las características analizadas**

Característica	Oncología Médica		Hematología		Total	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Edad	-0,2	0,53	0,1	0,48	0,06	0,72
Sexo						
Femenino	Referencia	-	Referencia	-	Referencia	-
Masculino	-2,2	0,74	1,3	0,83	-2,78	0,55
Estado civil						
Casado	Referencia	-	Referencia	-	Referencia	-
Soltero	-10,7	0,35	-3,4	0,60	-5,1	0,43
Divorciado	-41,7	<0,01	2,3	0,74	-15,3	0,02
Viudo	-20,5	0,01	-1,2	0,92	-14,8	0,02
Vía de administración						
Parenteral	Referencia	-	Referencia	-	Referencia	-
Oral	0,8	0,92	2,4	0,78	4,3	0,45
Servicio						
Oncología Médica	-	-	-	-	Referencia	-
Hematología	-	-	-	-	10,2	0,03

Del análisis multivariado se desprende que en el Servicio de Oncología Médica el porcentaje de retiro de medicamentos es significativamente menor entre las personas divorciadas ($\beta=-41,7$; $p<0,01$) y viudas ($\beta=-20,5$; $p=0,01$) en comparación con las personas casadas. Después de controlar por el efecto de las covariables, no se encontró asociación entre el porcentaje de retiro y las variables edad, sexo y vía de administración para los casos en estudio (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El retiro de medicamentos, si bien no es una forma de medir la adherencia terapéutica cuando la administración de estos se da de forma ambulatoria, permite establecer una relación primaria entre el paciente y el tratamiento a administrar. Los resultados observados reflejan que las unidades aprobadas para compra en los Servicios de Oncología y Hematología no son retiradas en su totalidad por los pacientes oncológicos. Lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura en cuanto los pacientes pueden incumplir las recomendaciones médicas e incluso abandonar las primeras prescripciones de quimioterapia oral⁴.

Los múltiples tipos de padecimientos tratados con las terapias incluidas en el estudio poseen pronóstico variables lo que va a incidir directamente en las decisiones médicas hacia el tratamiento, como por ejemplo una suspensión por avance de la enfermedad, cambios en la dosificación o adición de otro medicamento al esquema existente^{4,20,21}. Al mismo tiempo, los perfiles de seguridad de estos medicamentos suelen también ser variables con tendencia a múltiples reacciones adversas que repercuten en el paciente y podrían llevar al abandono del tratamiento o a la suspensión médica por signos clínicos^{4,10,21,22}.

La prescripción de medicamentos antineoplásicos se da principalmente por los Servicios de Oncología Médica y Hematología. Si bien la valoración y los protocolos de tratamiento están bien definidos, la atención previa a la aplicación del medicamento por vía parenteral se diferencia en el profesional médico que atiende al paciente. Un estudio sistemático del año 2016 describe que una poca relación o una comunicación menos frecuente con el especialista tratante muestra una menor tasa de adherencia en los pacientes con tratamiento

antineoplásicos¹⁰, lo cual podría ser de interés a la luz de los resultados obtenidos donde se puede observar una diferencia significativa entre los porcentajes de retiro de los medicamentos asignados a estas especialidades.

Las vías de administración constituyen una variable importante que depende directamente de la evaluación clínica del paciente al momento del diagnóstico. Los resultados muestran que hay un mayor retiro de los tratamientos orales frente a los de aplicación parenteral. Se debe tener presente que los resultados obtenidos muestran el retiro de medicamentos o la asistencia de sesiones de quimioterapia de los pacientes, y no la adherencia al tratamiento; por lo cual no es posible confirmar que los pacientes son más adherentes a su tratamiento oral frente al parenteral.

Aspectos socioeconómicos, personales y asociados al sistema de salud también resultan en un impacto sobre la obtención del medicamento²⁰. Los factores relacionados con el paciente son de consideración para este centro de salud, donde se atienden pacientes de áreas alejadas del país que pueden tener recursos limitados y que podrían requerir de un uso considerable de tiempo para trasladarse hasta el hospital. Las mayores tasas de retiro observadas en pacientes casados en comparación con aquellos divorciados o viudos pueden estar relacionadas con la función de acompañamiento que ejerce la familia o al construirse una red de apoyo ante la enfermedad; afín a lo publicado en estudios similares¹⁰.

Los resultados de esta investigación reflejan aspectos preliminares de una situación existente entre los pacientes oncológicos de un hospital y no pueden ser generalizados para la totalidad de la población costarricense. Sin embargo, se debe considerar el desarrollo de estudios que identifiquen y aborden aspectos socioeconómicos que puedan afectar la adherencia a tratamientos oncológicos; de igual forma, se debe considerar la educación en el uso correcto y seguridad asociada a los tratamientos, así como el seguimiento activo junto con el médico tratante, aspectos que podrían permitir una mejoría en la adherencia al tratamiento y mejorar la situación de salud del paciente.

CONCLUSIÓN

El porcentaje de retiro de medicamentos de compra de uso oncológico es un aspecto que debe considerarse al instaurar nuevos tratamientos. Lo anterior se presenta como un primer paso para que el paciente entre en contacto con su tratamiento, sin embargo, futuros estudios deben identificar los motivos que hacen que los pacientes oncológicos costarricenses tomen la decisión de retirar o no un tratamiento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Génova: WHO. [citado 20 de septiembre de 2018]. WHO Cancer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- Díaz-Amaya M, Rodríguez-Reyes M, Trujillo-Osorio N, Palacios-Espinosa X. Cumplimiento con la quimioterapia intravenosa y algunos factores asociados a éste en pacientes oncológicos adultos. *Avances en Psicología Latinoamericana*. 2013;31(3):467-482.
- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñero-Corralles G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farmacia Hospitalaria*. 2014;38(6):475-481. DOI: 10.7399/FH.2014.38.6.8061.
- Palacios-Espinosa X, Vargas-Sterling LP. Adherencia a la quimioterapia y radioterapia en pacientes oncológicos: una revisión de la literatura. *Psicooncología*. 2012;8(2-3):423-440. DOI: 10.5209/rev_Psic.2011.v8.n2-3.37890.

- Bender CM, Gentry AL, Brufsky AM, Casillo FE, Cohen SM, Dailey MM, et al. Influence of Patient and Treatment Factors on Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Oncology Nursing Forum*. 2014;41(3):274-285. DOI: 10.1188/14.ONF.274-285.
- Mislang AR, Wildes TM, Kanesvaran R, Baldini C, Holmes HM, Nightingale G, et al. Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;57:58-66. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.05.002.
- Timmers L, Swart E, Boons C, Mangnus D, van de Ven P, Peters G, et al. The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Preference and Adherence*. octubre de 2012;741. DOI: 10.2147/PPA.S36757.
- Hall AE, Paul C, Bryant J, Lynagh MC, Rowlings P, Enjeti A, et al. To adhere or not to adhere: Rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;97:247-262. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.025.
- Thivat E, Van Praagh I, Belliere A, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Durando X, et al. Adherence with Oral Oncologic Treatment in Cancer Patients: Interest of an Adherence Score of All Dosing Errors. *Oncology*. 2013;84(2):67-74. DOI: 10.1159/000342087.
- Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist*. marzo de 2016;21(3):354-76.
- Pop F, Postolica R, Lupău C, Dégi CL. *Clinical Practice Guide in Psycho-oncology*. Cognition, Creier, Comportament/Cognition, Brain, Behavior. 2016;20(4).
- Kajioka EH, Itoman EM, Li ML, Taira DA, Li GG, Yamamoto LG. Pediatric prescription pick-up rates after ED visits. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2005;23(4):454-458. DOI: 10.1016/j.ajem.2004.10.015.
- Shafirin J, Sullivan J, Chou JW, Neely MN, Doan JF, Maclean J. The effect of medication nonadherence on progression-free survival among patients with renal cell carcinoma. *Cancer Management and Research*. noviembre de 2017; Volume 9731-9.
- Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient Adherence and Persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in Clinical Practice. Eaves CJ, editor. *PLoS ONE*. 20 de febrero de 2013;8(2):e56813. DOI: 10.1371/journal.pone.0056813.
- World Health Organization. Génova: WHO. [citado 22 de agosto de 2017]. WHO Essential medicines. Disponible en: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/.
- World Health Organization. 2017 [citado 22 de agosto de 2017]. WHO Model List of Essential Medicines: 20th list (March 2017) Report No.: 20. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
- Caja Costarricense de Seguro Social, Dirección de Farmacoepidemiología, editor. *NORMATIVA LOM 2016*. Caja Costarricense de Seguro Social; 2016.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos - Ministerios de Salud, Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud. 2015. Mortalidad por los Diez Tumores más Frecuentes en Hombres por Grupos de Edad 2015. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/mortalidad?limit=20&limitstart=0>.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos - Ministerios de Salud, Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud. 2015. Mortalidad por los Diez Tumores más Frecuentes en Mujeres por Grupos de Edad 2015. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/mortalidad?limit=20&limitstart=0>.
- Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. 1era ed. Washington, D.C.: Organización Mundial de la Salud; 2004.
- Cancer Research UK. 2014 [citado 1 Junio 2017]. Cancer survival for common cancers. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/common-cancers-compared#heading-Zero>.
- Cruz UH, Dueñas DM, Martínez KY, Polo YP, Sánchez LA, Perdomo-Romero AY. Adherencia al tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer gástrico y colorrectal en las unidades oncológicas. *RFS Revista Facultad de Salud*. 2014;6(1):14-19.
- Organización Panamericana de la Salud. Costa Rica. En: *Salud en las Américas Panorama regional y perfiles de país* [Internet]. Ed 2012. Washington, D.C.: OPS; 2012 [citado 21 de agosto de 2017]. p. 96-99. Disponible en: http://www.paho.org/salud-en-las-americas2012/index.php?option=com_content&view=article&id=31:costa-rica&Itemid=141&lang=es.