

OPINIONES, DEBATES Y CONTROVERSIAS

TRATAMIENTO DEL CÁNCER CON AGENTES CITOSTÁTICOS: UN PROGRAMA REGRESIVO DE INVESTIGACIÓN

Cancer treatment with cytostatic agents: a regressive investigation program

Resumen

La oncología ha llamado de regreso a la medicina mecanicista y a la causalidad determinista para orientar su quehacer investigativo en la terapia antineoplásica. A lo que ha llevado esta postura epistemológica, es a un cambio regresivo del programa de investigación terapéutica en cáncer, manifiesto por las modificaciones introducidas en los desenlaces de los ensayos clínicos con agentes citostáticos ante el fracaso del desenlace esperado de regresión tumoral y curación. Ya en estudios fase II con agentes citostáticos no se habla de tasas de remisión tumoral sino de mediciones subrogadas, muchas aún no validadas, del efecto citostático sobre el marcador molecular, y en los desenlaces de estudios fase III se incluye como criterio de respuesta la estabilización o no progresión tumoral. Todo un fracaso del prometido y anhelado “proyector mágico” de la terapia orientada a blancos moleculares en cáncer.

Palabras clave: terapia, cáncer (neoplasias), agentes antineoplásicos, oncología médica.

Martínez O. Tratamiento del cáncer con agentes citostáticos: un programa regresivo de investigación. *Rev.Fac.Med.* 2007; 55: 270-277.

Summary

Oncology has called the return of the mechanistic medicine and deterministic causality to orient investigative tasks in cancer therapy. Due to failure in cancer regression and healing as expected end points in clinical trials with cytostatic, researchers had introduced these epistemology modifications. Already ongoing studies in phase II with cytostatic agents don't talked of rates of tumor remission but the do of subrogated measurements, many not yet validated, like the effect of cytostatic on molecular scoreboard. In the phase III ongoing studies these results are included like criterion of answer instead of failure cancer progression or healing. A true disappointment of cancer molecular therapy .

Key words: therapy, neoplasms, antineoplastic agents, medical oncology.

Martínez O. Cancer treatment with cytostatic agents: a regressive investigation program. *Rev.Fac.Med.* 2007; 55: 270-277.

Introducción

Los llamados esquemas “empíricos” de tratamiento antineoplásico basados en agentes citotóxicos se han diseñado y probado en términos de las máximas dosis toleradas de los diferentes agentes, aislados y en combinación, en el supuesto de una relación lineal directa dosis-respuesta antitumoral, específicamente muerte celular. La utilidad de tales esquemas para los diferentes tumores ha sido demostrada tras el cumplimiento de las diferentes fases de aprobación para su uso en humanos, pero en las fases preclínicas, la noción de efectividad se establece mediante el ensayo y el error, al someter diferentes tejidos tumorales a la acción inespecífica de los citotóxicos. La acción sistémica sobre el ciclo celular de los agentes citotóxicos conlleva necesariamente efectos tóxicos sobre los diferentes sistemas orgánicos, efectos que limitan no solamente la dosis de los medicamentos sino también la periodicidad de su aplicación. Administrar cíclicamente la dosis máxima tolerable de medicamentos citotóxicos implica períodos de recuperación entre los ciclos con soporte y manejo de los efectos tóxicos y de las potenciales complicaciones, y eventualmente la suspensión definitiva de algún agente antineoplásico. El uso clínico con intención curativa de esquemas citotóxicos se establece a partir de estudios clínicos controlados prospectivos realizados en grandes cohortes de pacientes y luego inferidos a la totalidad de enfermos del cáncer estudiado, que consideran como desenlace primario optimizar las medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad, sin desconocer el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y otros desenlaces secundarios. No obstante, la utilidad del medicamento en un único paciente depende de su probabilidad que esté más o menos cerca de las tendencias centrales de la población general, de manera que la predicción de respuesta para los tratamientos convencionales antineoplásicos en el paciente único es difícil. Así, en el paciente único la efectividad puede ser solamente definida después de administrar el esquema medicamentoso.

La oncología ha entendido muchas de las anormalidades genéticas y moleculares responsables de las transformaciones malignas y el crecimiento tumoral, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas moleculares de identificación de marcadores tumorales que posibilitan la reclasificación del cáncer en nuevos subgrupos moleculares y pronósticos, y la definición de blancos celulares y extracelulares objetivos de terapia. Así pues, estos nuevos conocimientos tecnológicos y moleculares en oncología pueden ayudar a seleccionar los pacientes a quienes aplicar las terapias específicamente orientadas a las células malignas, terapias concebidas como más “racionales” que las convencionales o empíricas. La naturaleza de los agentes dirigidos a blancos moleculares ofrece el potencial de menor toxicidad en la medida en que, por definición, actúan de una manera más específica, inhibiendo vías metabólicas y procesos selectivamente desregulados en los tumores. Con esta aproximación terapéutica, el reto entonces es definir para cada paciente antes del tratamiento, la terapia más apropiada basada en las características moleculares de la enfermedad.

No obstante los objetivos terapéuticos esperados de reducción tumoral, los resultados logrados con la administración única de agentes antineoplásicos específicos dirigidos a blancos moleculares tumorales hablan de un efecto “citostático” con inhibición del crecimiento tumoral, excepción hecha del imatinib en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica y en tumores estromales gastrointestinales, y del ácido *all-trans*-retinoico en leucemia promielocítica aguda. De hecho, se

emplea el término citostático para referirse a agentes en los cuales la regresión tumoral no es el efecto anticipado predominante (1).

El objetivo de este trabajo es reflexionar sobre las transformaciones conceptuales negativas que la oncología ha de enrostrar con la llegada de los antineoplásicos citostáticos. El advenimiento de la terapia antineoplásica con blancos moleculares tumorales específicos como la nueva frontera de la oncología actual y venidera, no es el anhelado “proyectil mágico” que todo lo cura. Lo favorable que puede acarrear es un cambio del concepto del cáncer como enfermedad terminal por un concepto de enfermedad crónica con posibilidades de estabilización o no progresión, que no se aparta del discurrir clínico de otras enfermedades crónicas, que más que un progreso es una frustración para una disciplina que busca la curación del cáncer. Por otra parte, la transformación conceptual negativa en oncología es la inversión de la perspectiva epistemológica al llamar de regreso a la medicina mecanicista y a la causalidad determinista para orientar su quehacer investigativo, relegando voluntariamente los modelos estocásticos de causalidad con los que podría ser más comprensible la multicausalidad del cáncer con una mejor justificación para la acción multifactorial. Si con este cambio de paradigma se rentaran resultados superiores hasta los ahora logrados con los esquemas citotóxicos, entraríamos en una verdadera época revolucionaria del tratamiento del cáncer. Por el contrario, lo que se ve es una heurística negativa y un cambio regresivo del programa de investigación terapéutica en cáncer, puesto que ya en estudios Fase II con agentes citostáticos no se habla de tasas de remisión tumoral sino de mediciones surrogadas, muchas aún no validadas, del efecto citostático sobre el marcador molecular, y en los desenlaces de estudios fase III se incluye como criterio favorable de respuesta la estabilización o no progresión tumoral al no lograrse el resultado esperado de reducción tumoral (2-9).

Terapia molecular determinista en cáncer

Un blanco molecular en cáncer susceptible de terapia dirigida se considera válido en la medida que es sobre-expresado exclusivamente o marcadamente en el tipo específico de cáncer (criterio de especificidad tumoral), y si es esencial para la supervivencia del cáncer en cuestión (criterio de tasa limitante). La presencia de vías celulares redundantes o compensatorias, la resistencia adquirida al medicamento o la inestabilidad genética del tumor hacen que el blanco molecular pierda valor clínico (10).

La interacción entre los medicamentos específicos de acción y sus blancos moleculares se describe por la teoría clásica medicamento-receptor. Los medicamentos con blanco molecular específico se clasifican de acuerdo al mecanismo de acción en inhibidores de factores de crecimiento/receptores y de transducción de señales, inhibidores del ciclo celular e inhibidores de metástasis y angiogénesis. El concepto de medicamentos citotóxicos inespecíficos que «no buscan y destruyen» ha cambiado con el advenimiento de los agentes citostáticos que “encuentran el blanco y controlan” y el tamizaje de medicamentos potencialmente efectivos como antineoplásicos ha virado desde el “tamizaje aleatorio contra tumores” a “tamizaje de moléculas tumorales específicas como objetivos terapéuticos” (11). Si un ensayo clínico fase III muestra resultados negativos con un medicamento con blanco molecular específico, la posible explicación es que el blanco molecular no es esencial para el

crecimiento, la invasión o la metástasis del tumor. Otra posibilidad es que el tumor no contenga o solo cuente con un bajo nivel de blancos moleculares. Así pues, es esencial que para asegurar el éxito de los ensayos clínicos, se incluyan pacientes con tumores con alta expresión del blanco molecular (11).

Los criterios para seleccionar medicamentos a evaluar en ensayos clínicos combinados, citostáticos con blanco molecular más medicamentos citotóxicos son: cada medicamento debe ser activo independientemente contra el tumor; las toxicidades de los medicamentos no deben superponerse; cada medicamento debe ser empleado según su dosis y esquema más apropiados; el modo de acción de cada medicamento debe ser diferente; y no debe observarse ninguna toxicidad acumulativa y el régimen se debe poder administrar repetidamente. Estos criterios se aplican independientemente que se esperen efectos sinérgicos basados en interacciones bioquímicas o biológicas moleculares, demostrados en estudios preclínicos (11).

Los desenlaces surrogados son mediciones que se emplean como sustitutos de desenlaces clínicamente significativos que miden directamente supervivencia o funcionalidad. Los cambios en los desenlaces surrogados en respuesta a la terapia deben reflejar cambios en el desenlace clínico. Un desenlace surrogado ideal debe anteceder en la línea de causalidad al desenlace clínicamente importante. La medición de efectos surrogados es esencial en la evaluación clínica de los medicamentos antineoplásicos específicos para blancos moleculares, porque su medición directa sobre tejido tumoral se dificulta metodológica y éticamente (11-14).

Sin embargo, muchos desenlaces surrogados pueden fallar por las siguientes razones: el surrogado no está en la vía causal de la enfermedad; hay varias vías causales de la enfermedad, pero el medicamento dirigido contra el blanco molecular específico afecta únicamente la vía mediada por el subrogado; el subrogado es insensible al efecto del medicamento; la intervención terapéutica tiene mecanismos de acción que son independientes del proceso de enfermedad (11). Los agentes citostáticos han de administrarse durante períodos prolongados, lo que obliga que su toxicidad sea mínima, con la posibilidad que al suspender el medicamento, aunque sea transitoriamente, el tumor reinicie su tasa de crecimiento.

Los fracasos observados con monoterapia fundados en agentes citostáticos contra blancos moleculares tumorales se deben a que se desacatan vías redundantes de señalización tumoral, la capacidad del tumor para activar constitutivamente componentes de múltiples vías, y a barreras farmacológicas como la mutación de los blancos moleculares. La solución de la oncología es investigar agentes específicos que afecten sincrónicamente varios blancos moleculares en los tumores, o combinar agentes citotóxicos con el añadido de los citostáticos (15-18).

Agotamiento del determinismo en la terapia molecular del cáncer

El paradigma actual de la medicina con fundamento al cual se desarrollan las terapias antineoplásicas dirigidas a blancos moleculares específicos, emplea un modelo explicativo basado en el positivismo científico que adolece de debilidades inherentes: se basa en el reduccionismo; se fundamenta en el pensamiento lineal para explicar causa y efecto; y falla en incorporar valores humanos.

La explicación en medicina ha sido reduccionista, esperanzada en la promesa del positivismo de entender completamente los sistemas por medio de reducirlos a sus componentes mecánicos y de asumir las interacciones de estos componentes como lineales. La metáfora reduccionista en medicina es ver el cuerpo como una máquina, una estructura que realiza una función en virtud de sus partes y operaciones componentes y de su organización. El funcionamiento orquestado del mecanismo es responsable de una o más funciones. El problema para el clínico es la necesidad de oscilar entre la estructura del sistema y el patrón producido por las conexiones entre las partes componentes. La actitud cognitiva se centra en modelar los mecanismos por medio de la descripción de lo que considera sus partes componentes relevantes, la organización de las partes y las operaciones del sistema, así como la manera como son articuladas dichas operaciones para producir un fenómeno. El médico científico construye una cascada de explicaciones, cada una apropiada para el nivel de reducción logrado, pero siempre con el concepto que las propiedades de cada nivel pueden ser deducidas del nivel inferior y queriendo explicar todo el sistema por sus últimas y más elementales partes constitutivas (19-23).

La capacidad para vincular partes con operaciones aporta el sentido de corroboración de cada descomposición. Vincular una operación componente con una parte componente identificada separadamente, aporta la evidencia de que ambas figuran realmente en el mecanismo. Alternativamente, la falla en vincular las operaciones con las partes, puede generar dudas sobre la existencia de la parte o de la operación (22). Aunque usualmente se piensan las operaciones de componentes como lineales en el sentido de que ocurren en forma secuencial, los sistemas vivos emplean formas de organización no lineal en las cuales el “todo es más que la suma de las partes”, al aparecer en el sistema propiedades emergentes propias de los sistemas complejos. A partir de un cierto número de elementos interactivos constitutivos de un sistema biológico, “más es diferente”, lo cual no puede ser explicado ni comprendido con posturas deterministas ante el mundo.

La medicina actual, en cuanto disciplina clínica que investiga empleando el método científico, ya no tiene que justificar el realismo de su objeto de investigación; el proceso salud-enfermedad del paciente, siempre que sea un realismo bajo control empírico. La biología molecular determina perfiles proteómicos (estructura y función) de las células tumorales que puedan eventualmente emplearse para diseñar medicamentos antineoplásicos específicos. Por su parte, empleando el empirismo metodológico, la investigación clínica epidemiológica realiza estudios poblacionales de factores causales, necesarios y suficientes del proceso salud enfermedad, y de factores causales no redundantes en casos singulares, además de realizar ensayos terapéuticos controlados con las nuevas terapias moleculares que dan resultados cuantitativos y estadísticos sobre su utilidad clínica (24-27).

A pesar de los esfuerzos realizados en la reclasificación del cáncer en nuevos subgrupos moleculares y pronósticos con base en los perfiles celulares genómicos y proteómicos, su empleo en la predicción de resultados terapéuticos con blanco molecular no ha sido de utilidad, puesto que no toma en cuenta que el cáncer es una enfermedad genética heterogénea, resultado de alteraciones múltiples, progresivas y cambiantes. Los rearrreglos genéticos involucrados conllevan la desregulación de las vías de control de proliferación, apoptosis, invasividad, angiogénesis, resistencia y metástasis, y la inestabilidad genética incrementa la posibilidad de nuevos cambios genéticos al completarse cada

ciclo celular, confiriendo a las células más potencial de malignización con el tiempo (15, 28-31). Se constituyen vías redundantes de carcinogénesis que se explican mejor por mecanismos dinámicos no lineales de retroalimentación, autoorganización, inestabilidad, evolución y complejidad emergente, más cercanos a los sistemas caóticos que a los sistemas mecánicos deterministas en los que se fundamenta la terapia del cáncer con blancos moleculares específicos (32-37). El empecinamiento de la oncología de acercarse a la terapia molecular del cáncer con herramientas lineales, habla del influjo de corrientes positivistas apoyadas por el comercio indiscriminado de los poderes mercantiles en medicina.

Hablar de modelos mecanicistas de causalidad en biología y medicina es hablar de determinismo biológico, del conocimiento de la causa última sin tener en cuenta la causa esencial (38). El mundo no es determinista; determinista es la actitud científica del médico investigador ante el conocimiento, imbuida por la matriz disciplinar en la cual se encuentra inmerso. Lo que figura en una explicación mecanicista no son los mecanismos causales en el mundo, sino representaciones mentales de quien intenta conocer el mundo a través de herramientas que explican las relaciones causa-efecto en términos lineales. La pregunta por la actitud científica del investigador que asegure el progreso del conocimiento en terapia antineoplásica, obliga una respuesta ensordecedoramente unánime: el investigador debe perder su fe en el determinismo (39).

La postura determinista ante el mundo implica que todos los sucesos deben predecirse con la misma precisión con la que fueron predefinidos. Si algún suceso no es predicho, se pierde la fe en el determinismo como visión científica del mundo capaz de explicarlo. La actitud determinista con la que se ha realizado el trabajo científico de la terapia dirigida a blancos moleculares específicos en cáncer ha mostrado que el desenlace esperado de regresión tumoral y curación ha fracasado, y en su reemplazo se proponen objetivos terapéuticos *post hoc* para aliviar los resultados negativos y salvaguardar la inversión financiera del programa de investigación (22,39).

La versión determinista de la medicina científica implica la noción que el conocimiento es neutral, libre de valores y completamente objetivo. Sin embargo, olvida que el conocimiento médico no puede separarse del contexto cultural de médicos y pacientes. Por otra parte, la medicina clínica es una disciplina de medios y no de fines y, como consecuencia, sólo el paciente puede decidir libremente el paso a seguir de entre varios propuestos (40). Así, desde el punto de vista del paciente, la medicina es una disciplina abierta a futuros posibles, indeterminista.

Anotaciones finales

Se ha vuelto lugar común hablar de sistemas complejos, caos determinista, dinámicas no lineales, como propuestas alternativas al pensamiento reduccionista y lineal. No obstante, todo queda en genial especulación, retórica convincente, pero sin una aplicación práctica que permita superar el obstáculo epistemológico del paradigma médico actual, ya porque no se dispone de desarrollos prácticos de la formulación matemática no lineal aplicados a la investigación médica, bien porque es difícil de asimilar y practicar, o bien porque simplemente no es el tipo de investigación “normal” en el sentido de Kuhn (41).

La medicina post-normal (supera el relativismo de la medicina postmoderna, sin ser el “giro copernicano” de la medicina moderna), abre el campo de mirada sin fronteras disciplinares. Su postulado es que a menudo es mejor contar con resultados vagamente correctos que estar equivocado con precisión. Legítima el sentido común y la experiencia, y los sienta a cada lado del poderoso conocimiento empírico y especializado. Sus detractores positivistas opinan que se ha filtrado la intuición contenida en las creencias populares (20, 21).

Mientras las matemáticas de la teoría de la complejidad, escritas para el análisis funcional de redes genéticas y de procesos metabólicos redundantes, no nos socorran con ideas importantes sobre estos itinerarios abiertos de numerosos caminos para la carcinogénesis, la conclusión, en palabras de Fritjof Capra, extensiva a la industria farmacéutica, es lapidaria: “La motivación subyacente en la ingeniería genética no es ya el avance científico, la lucha contra la enfermedad o la eliminación del hambre de la faz del globo, sino la carrera por asegurarse unos beneficios económicos sin precedentes” (42).

Octavio Martínez Betancur

*Profesor Asociado
Departamento de Medicina Interna,
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.*

Correspondencia: omartinezb@unal.edu.co

Referencias

1. **Seymour L.** The Design of Clinical Trials for New Molecularly Targeted Compounds: Progress and New Initiatives. *Current Pharmaceut Design* 2002; 8: 2279-2284.
2. **Ratain MJ, Eckhardt SG.** Phase II Studies of Modern Drugs Directed Against New Targets: If You Are Fazed, Too, Then Resist RECIST. *J Clin Oncol* 2004; 22: 442-4445.
3. **Ratain MJ.** Phase II Oncology Trials: Let's Be Positive. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5661-5662.
4. **Stadler WM.** New Targets, Therapies, and Toxicities: Lessons to Be Learned. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4-5.
5. **Kummar S, Gutiérrez M, Doroshow JH, Murgo AJ.** Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 15-26.
6. **Fox E, Curt GA, Balis FM.** Clinical Trial Design for Target-Based Therapy. *Oncologist* 2002; 7: 401-409.
7. **Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, Simon R, Kaplan RS, Christian MC.** Clinical Trial Designs for Cytostatic Agents: Are New Approaches Needed? *J Clin Oncol* 2001; 19: 265-272.
8. **Eisenhauer EA.** Phase I and II trials of novel anti-cancer agents: Endpoints, efficacy and existentialism. *Ann Oncol* 1998; 9: 1047-1052.
9. **Schilsky RL.** End Points in Cancer Clinical Trials and the Drug Approval Process. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 935-938.
10. **Roberts Jr TG, Lynch TJ, Chabner BA.** The Phase III Trial in the Era of Targeted Therapy: Unravelling the Go or No Go Decision. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3683-3695.
11. **Saijo N.** What are the reasons for negative phase III trials of molecular-target-based drugs? *Cancer Sci* 2004; 95: 772-776.
12. **Kelloff GJ, Bast RC, Coffey DS, et al.** Biomarkers, Surrogate End Points, and the Acceleration of Drug Development for Cancer Prevention and Treatment : An Update. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3881-3884.
13. **Park JW, Kerbel RS, Kelloff GJ, et al.** Rationale for Biomarkers and Surrogate End Points in Mechanism-Driven Oncology Drug Development. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3885-3896.
14. **Eastman A, Perez RP.** New targets and challenges in the molecular therapeutics of cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2006;

- 62: 5-14.
15. **Gasparini G, Longo R, Torino F, Gattuso D, Morabito A, Toffoli G.** Is tailored therapy feasible in oncology? *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006; 57: 79-101.
 16. **Jackman AL, Kaye S, Workman P.** The combination of cytotoxic and molecularly targeted therapies – can it be done?. *Drug Discov Today*. 2004; 11: 445-454.
 17. **Jimeno A, Hidalgo M.** Multitargeted therapy: Can promiscuity be praised in an era of political correctness?. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006; 59: 150-158.
 18. **Dittrich Ch.** Targeted therapy – How successful has it been. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2016-2021.
 19. **Sweeney K, Kernick D.** Clinical evaluation: constructing a new model for post-normal medicine. *J Eval Clin Pract* 2002; 8: 131-138.
 20. **Gray JAM.** Postmodern medicine. *Lancet* 1999; 354: 1550-1553.
 21. **Kernick D, Sweeney K.** Post-normal medicine. *Family practice* 2001; 18: 356-358.
 22. **Bechtel W, Abrahamsen A.** Explanation: a mechanist alternative. *Stu Hist Phil & Biomed Sci* 2005; 36: 421-441.
 23. **Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R.** El modelo mecánico. En: Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R. Introducción a la filosofía de la medicina. Madrid: Editorial Triacastella; 2002: 79-95.
 24. **Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R.** Empirismo y realismo: dos tendencias opuestas en medicina. En: Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R. Introducción a la filosofía de la medicina. Madrid: Editorial Triacastella; 2002: 61-78.
 25. **Lagious P, Adami HO, Trichopoulos D.** Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 565-574.
 26. **Coggon DIW, Martyn CN.** Time and chance: the stochastic nature of disease causation. *Lancet* 2005; 365: 1434-1437.
 27. **Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R.** La causalidad en medicina. En: Wulff HR, Pedersen SA, Rosenberg R. Introducción a la filosofía de la medicina. Madrid: Editorial Triacastella; 2002: 97-109.
 28. **Swanton C.** Cell-cycle targeted therapies. *Lancet Oncol* 2004; 5: 27-36.
 29. **Baak JPA, Janssen EAM, Soreide K, Heikkilae R.** Genomics and proteomics – the way forward. *Ann Oncol* 2005; 16: 30-44.
 30. **Ebert BL, Golub TR.** Genomic approaches to hematologic malignancies. *Blood* 2004; 104: 923-932.
 31. **Burczynski ME, Oestreicher JL, Cahilly MJ, et al.** Clinical Pharmacogenomics and Transcriptional Profiling in Early Phase Oncology Clinical Trials. *Curr Mol Med* 2005; 5: 83-102.
 32. **Caicedo JC.** Cáncer y teorías sobre la causalidad: una discusión en torno a las limitaciones conceptuales de la mirada alopática. En: Wiesner C. Encrucijadas epistémicas de la medicina. El problema del cáncer. Bogotá: Universidad Externado de Colombia; 2005: 45- 82.
 33. **Petros P.** Non-linearity in clinical practice. *J Eval Clin Pract* 2003; 9: 171-178.
 34. **Holm S.** Does chaos theory have major implications for philosophy of medicine? *J Med Ethics* 2002; 28: 78-81.
 35. **Plsek PE, Greenhalgh T.** The challenge of complexity in health care. *Br Med J* 2001; 323: 625-628.
 36. **Wilson T, Holt T.** Complexity and clinical care. *Br Med J* 2001; 323: 685-688.
 37. **Goldberger A.** Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-1314.
 38. **Quevedo E.** El proceso salud-enfermedad: hacia una clínica y una epidemiología no positivistas. En: Cardona A. Sociedad y Salud. Bogotá: Editorial Zeus Asesores; 1992: 5-85.
 39. **Wagensberg J.** El indeterminismo es la actitud científica compatible con el progreso del conocimiento del mundo (O el determinismo es la actitud científica compatible con la descripción del mundo). En: Wagensberg J. Ideas sobre la complejidad del mundo. Barcelona: Tusquets Editores; 1998: 71-87.
 40. **Soriguer FJC.** El código de Nuremberg, sesenta años después. En: Soriguer FJC. El médico y el científico. Madrid: Díaz de Santos; 2005: 101-104.
 41. **Kuhn TS.** La estructura de las revoluciones científicas. Bogotá: Fondo de Cultura Económica. Cuarta Reimpresión; 1998.
 42. **Capra F.** La biotecnología en la encrucijada. En: Capra F. Las conexiones ocultas. Implicaciones sociales, medioambientales, económicas y biológicas de una nueva visión del mundo. Barcelona: Anagrama; 2002: 205-263.