

Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica

Harmonization of quality standards for clinical trials. ISO-9001 standard and Guide of Good Clinical Practice

Sandra Álvarez Guerra

Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacia Clínica. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. (CENCEC). La Habana, Cuba.

RESUMEN

El proceso de ensayo clínico necesario para autorizar el uso de nuevos medicamentos en humanos es extenso y complejo. Para garantizar la calidad y estandarizar este proceso, la Conferencia Internacional de Armonización ha establecido la Guía E6 para la Buena Práctica Clínica, la cual ha sido asumida y adaptada por las agencias reguladoras nacionales para estandarizar este proceso en sus países. Otra norma que permite garantizar calidad es la ISO 9001:2008, que establece requisitos para implementar Sistema de Gestión de Calidad. El objetivo de este trabajo consistió en establecer elementos comunes que demuestren la armonización entre la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, la Buena Práctica Clínica cubana y la ISO 9001:2008 para su implementación en sistemas de calidad para los ensayos clínicos. Para ello se realizó el estudio de estos estándares analizando qué tienen en común en su aplicación para el proceso de ensayo clínico. Se determinó que el cliente, los proveedores, el enfoque de proceso, la documentación, la dirección, las revisiones, la forma de realización de la investigación y la mejora de la calidad son puntos comunes para los cuales se establecen requisitos a cumplir. Esto permitió afirmar que los estándares estudiados al ser usados de conjunto en el proceso de ensayo clínico, contribuyen a elevar la calidad, pues no existe ningún aspecto contemplado en ellos que refleje contradicción sino aspectos comunes que permiten su armonización y uso.

Palabras clave: armonización, ensayos clínicos, Buena Práctica Clínica, ISO.

ABSTRACT

A clinical trial is an extensive, complex and necessary process to authorize the use of new medications in humans. For the purpose of assuring the quality and the standardization of this process, the International Conference of Harmonization (ICH) set the Guideline E6 for Good Clinical Practice, which has been adopted and adapted by the national regulatory agencies. There also exists another standard to guarantee quality in the organizations, namely the ISO 9001:2008 that establishes requirements for Quality Management System. The objective of this paper was to determine common elements showing the harmonization among the Good Clinical Practice of the ICH, the Cuban one and the ISO 9001:2008 in order that they can be implemented in the clinical trials. To this end, one study was performed on the Good Clinical Practice of the ICH, the Cuban and the ISO 9001:2008 standards to find out what they had in common in their use for the clinical trials. It was determined that the clients, the suppliers, the process approach, the documentation, the management, the reviews, the style of conducting the research studies and the quality improvement were common aspects for which there are several requirements set by these standards. The aforementioned allowed stating that the joint use of the studied standards in the clinical trial contributes to raise the quality, since there is not a single aspect that reveals any contradiction whatsoever; there are common aspects that make their harmonization and use possible.

Key words: harmonization, Clinical Trials, Good Clinical Practice, ISO.

INTRODUCCIÓN

Desde épocas remotas ha constituido una preocupación del hombre dar solución a los males de salud que le rodean. Esto ha generado que el proceso de creación de los medicamentos haya alcanzado en la actualidad un desarrollo vertiginoso. Este proceso, extenso y complejo, destinado a la investigación en seres humanos para introducir nuevos productos farmacéuticos que además del efecto buscado pueden tener múltiples eventos adversos, ocasionó que se exigiera por parte de las autoridades sanitarias de cada país que la investigación en humanos (ensayos clínicos), se desarrollara bajo requisitos rigurosos que aseguraran la calidad y credibilidad de los resultados obtenidos. Por esto comenzaron cambios en las leyes de cada país con respecto a los ensayos clínicos, lo que propició el desarrollo de normas de Buena Práctica Clínica (BPC) para evitar el fraude en la investigación y también por la necesidad de asegurar el respeto a los derechos de los pacientes.¹ Ya en 1997 la Junta Directiva de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), emitió la Guía E6 Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica la cual considera las normas actuales de BPC de la Unión Europea, Japón y EE. UU, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de Salud (OMS).

En Cuba, las directrices de BPC se comienzan a aplicar conjuntamente con el surgimiento de la Autoridad Reguladora de Medicamentos Cubana, el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED), que en 1992 edita por primera vez las normas de BPC. En 1999 conjuntamente con la Comisión Nacional de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud Pública realiza una nueva actualización de las BPC tomando como patrón la Guía de la ICH y en el 2000 edita la última versión de las

directrices de BPC cubanas con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el país.^{2,3}

Por otra parte, en 1979 se constituyó el Comité Técnico No. 176, que emitió la primera versión de las normas ISO 9000 publicada en 1987. En 1990, se elaboró un plan estratégico para su revisión que tuvo como resultado, la simplificación y reducción de la anterior familia de normas, a las normas ISO 9000, ISO 9001 e ISO 9004, con la ISO 19011 que permite a las organizaciones de cualquier tipo y tamaño contar con sistemas de calidad para sus diversos procesos y obtener un máximo beneficio,⁴ por lo que su uso para los ensayos clínicos está justificado. La Norma ISO 9001:2008 "Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos" surgió de la revisión que se hace periódicamente a las normas la cual en este caso emitió en el 2008 su versión más reciente. En ella se establecen los requisitos para implementar Sistemas de Gestión de Calidad.

Partiendo de estos elementos y de la necesidad de que los ensayos clínicos se realicen con un máximo de calidad se decide emplear como normativas aplicables para la realización de un ensayo clínico la Guía de Buena Práctica Clínica según ICH, la regulación de BPC cubana y la Norma ISO 9001:2008.⁵ La fundamentación del uso de estos estándares en los ensayos clínicos constituye el punto de partida para este trabajo, donde se pretende establecer elementos que demuestren la armonización entre la BPC de la ICH, la BPC cubana y la ISO 9001:2008 para su uso en los ensayos clínicos.

MÉTODOS

Para este trabajo se realizó un estudio de la forma y contenido de 3 estándares de calidad: la Guía E6 Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica, las Directrices de Buena Práctica Clínica y la Norma ISO 9001:2008 "Sistemas de Gestión de Calidad. Requisitos". Posteriormente se aplicaron los 3 estándares al proceso de ensayo clínico y se establecieron los puntos o aspectos importantes a tener en cuenta para garantizar la calidad del proceso. Estos fueron: el cliente, la dirección, los proveedores, la documentación, el enfoque de proceso, la realización de la investigación, las revisiones y la mejora de la calidad. Partiendo de estos puntos se realizó un análisis valorando si se tienen en cuenta o no, a través de requisitos definidos en los estándares, para su cumplimiento en el proceso de ensayo clínico.

RESULTADOS

Guías de Buena Práctica Clínica. Elementos que contempla

Se debe aclarar que entre La Guía E6 Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica y Las Directrices de Buena Práctica Clínica de Cuba no hay diferencias significativas. Recordemos que la primera es una normativa internacional que cada país debe adoptar y adaptar a sus condiciones para tener la suya propia. Es por ello que la principal diferencia está dada por el total de capítulos. La cubana tiene un capítulo adicional donde establece los requisitos que debe cumplir la institución que participa en el ensayo. En la de ICH se contemplan estos requisitos pero en el mismo capítulo donde se establecen los que debe cumplir el investigador que participa. Atendiendo a estos elementos al mencionar la BPC estaremos refiriéndonos a ambas, la emitida por la ICH y la emitida por Cuba.

La Guía de Buena Práctica Clínica cuenta con una introducción que está seguida de 8 capítulos. Comienza por el glosario de términos (capítulo uno), donde se muestran alrededor de 160 términos (según especificaciones de cada país) que permiten la mejor comprensión de la guía. Le sigue el de los principios de las BPC (capítulo dos), donde aparecen 13 principios que fundamentan las bases de las investigaciones clínicas con los cuales se garantiza la protección de la integridad de los pacientes.

Otro capítulo que contempla la Guía sobre el Comité de Revisión y Ética (capítulo tres). Dicho Comité debe ser un cuerpo independiente constituido por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos implicados en un ensayo, así como velar por su validez científica y justificación ética y social. Esta actividad se realiza, mediante, la revisión, aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas. Por lo que además se definen las responsabilidades, composición, funciones y operaciones que debe tener.

Un cuarto capítulo que establece los requisitos para el investigador, quien debe estar calificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del ensayo y reunir todas las calificaciones especificadas por los requisitos reguladores vigentes. También se declaran los acuerdos que deben ser establecidos y por ende, cumplidos entre las partes participantes en la investigación. Se tratan aspectos vinculados con los recursos y la asistencia médica de los sujetos del ensayo, la comunicación con el Comité de Revisión y Ética, el cumplimiento del protocolo, el producto en investigación, el cumplimiento con los procedimientos de aleatorización y apertura de códigos, el proceso de obtención del consentimiento informado de los sujetos que participarán y el completamiento de toda la información referida al ensayo avalada mediante registros e informes. A partir de este capítulo en la BPC cubana se corre la numeración, pues aparece a continuación un quinto dedicado a los requisitos de la institución, a lo cual se hizo referencia con anterioridad.

El capítulo cinco de ICH corresponde a los requisitos que se deben cumplir por el promotor como responsable de instaurar y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad, establece requisitos para delegar funciones o responsabilidades en centros de investigación por contrato como una alternativa de realizar un proceso con personas especializadas en estas actividades. Aquí se muestran requisitos a cumplir por el personal que diseña el protocolo, lo ejecuta, realiza el manejo de los datos y su procesamiento. También sobre la información del producto en investigación, su manejo, lo referido a la información de seguridad del producto, el monitoreo del estudio, las auditorías realizadas, el tratamiento de los incumplimientos y a la finalización prematura o suspensión del ensayo.

En el capítulo seis de ICH se contempla todo lo relacionado con el protocolo del ensayo clínico y las enmiendas a este. Establece aspectos que no deben faltar para que la investigación cumpla con el rigor científico, ético y teniendo en cuenta los pacientes, documentos, recursos, estadística, calidad y manejo de los datos, entre otros.

Un capítulo siete para los requisitos del Manual del investigador, donde se establece la recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que pueden ser relevantes para el estudio del producto en sujetos humanos. En este caso la guía establece requisitos para confeccionarlo y garantizar que queden plasmados aspectos sobre el producto que dan mayor información.

Por último el octavo capítulo referido a los documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico, donde se establece cuál y en qué momento deben ser archivados para su custodia y archivo.

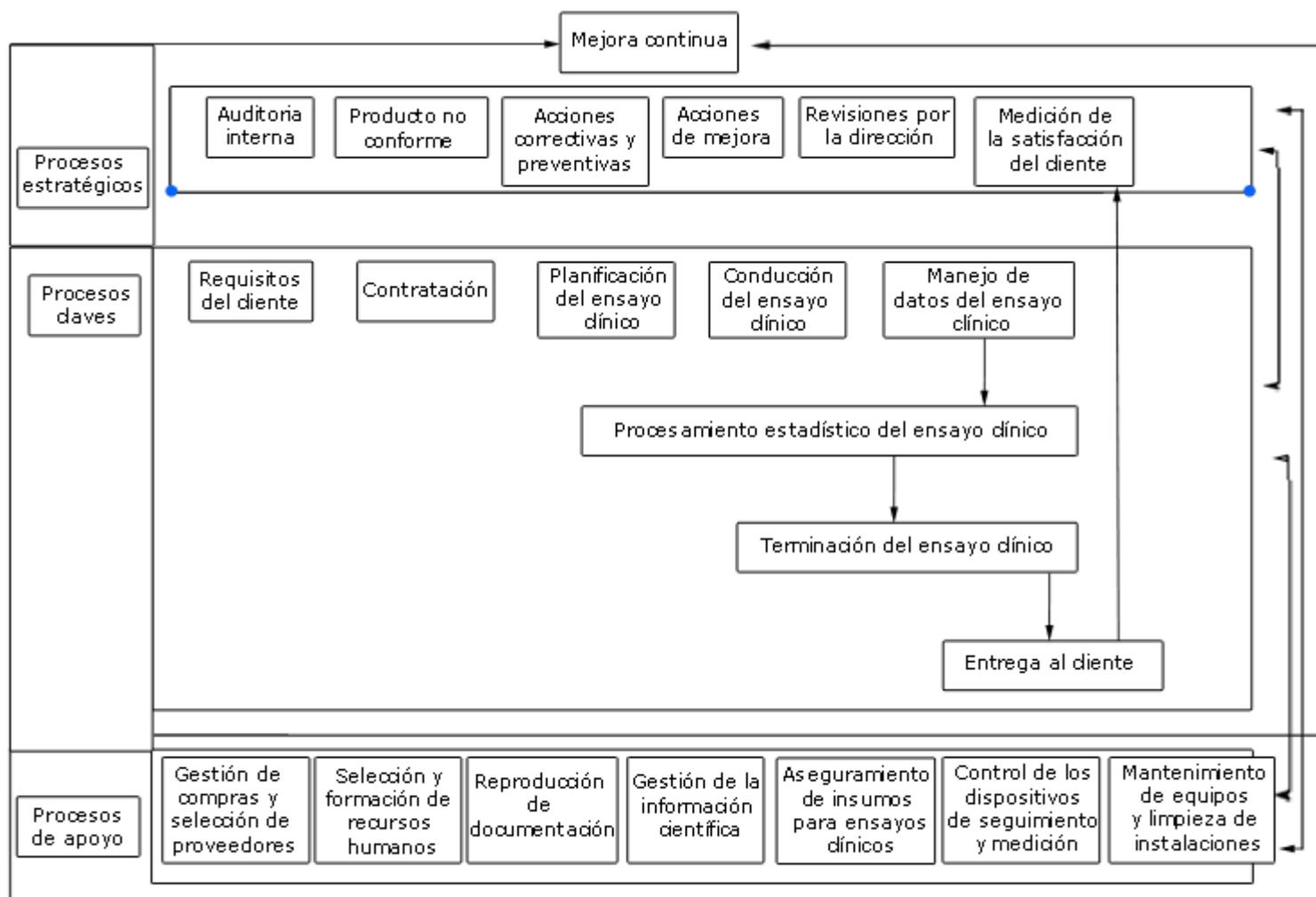


Fig. Mapa de procesos de una organización que realiza ensayos clínicos.

La Norma ISO 9001:2008. Elementos que contempla

Esta norma contempla 8 capítulos, antecidos por una Introducción. En cada uno se establecen los diversos requisitos que debe cumplir una organización para implementar un Sistema de Gestión de Calidad. Un primer capítulo de la norma establece la definición del objeto y campo de aplicación. Un segundo capítulo donde se establecen las referencias normativas. Un tercer capítulo donde se hace referencia a los términos y definiciones que permiten el mejor uso y comprensión de la norma y que se encuentran bien definidos en la Norma ISO 9000:2005.⁶ Un cuarto capítulo que establece los requisitos generales y de la documentación para un Sistema de Gestión de la Calidad. Un quinto capítulo donde se describen los requisitos que debe cumplir la alta dirección, para mostrar evidencia de su compromiso con el desarrollo e implementación del sistema, su responsabilidad y autoridad, las revisiones, la gestión de los recursos tanto humanos como materiales y las revisiones. Un sexto capítulo al tema de gestión de los recursos tanto humanos como materiales, la infraestructura y al ambiente de trabajo. Un séptimo capítulo que establece los requisitos para la realización del producto. Se tratan los aspectos relacionados con el cliente, a las exigencias en sus requisitos y a la comunicación con este. Los requisitos para la planificación del diseño, los resultados, revisiones, verificaciones, validaciones, el control de los cambios durante el proceso de diseño y desarrollo. En este capítulo también se establecen requisitos para un correcto

proceso de compras y en cuanto al proceso de producción y prestación del servicio, teniendo en cuenta el control, la validación, la identificación y trazabilidad. Además se incluyen la propiedad del cliente, la preservación del producto, el control de los dispositivos de seguimiento y medición necesarios para proporcionar la evidencia de la conformidad del producto con los requisitos determinados. En el octavo y último capítulo la norma establece los requisitos para la medición, el análisis y la mejora, basado en el seguimiento y medición de los procesos (Fig.), efectuando el control del producto no conforme, el análisis de datos y generando acciones de mejora.⁷

DISCUSIÓN

Para hacer una valoración de si los aspectos o puntos identificados son comunes para definir requisitos en los estándares aplicados al proceso de ensayo clínico se partirá del hecho de que los estándares BPC-ISO 9001 son generales y concebidos con objetivos y aplicación diferentes. La BPC va destinada solo a las investigaciones en salud y la norma ISO 9001:2008 es para el uso en organizaciones de cualquier tipo y tamaño, independientemente de la actividad que realicen. Vale la pena mencionar que son 2 normas internacionales de calidad científica, ética, y van encaminadas a estandarizar metodologías de trabajo cumpliendo con requisitos para lograr la calidad. En ellas se muestra el objetivo de su concepción y se establecen capítulos encaminados a mostrar la terminología relacionada que permiten al usuario comprenderlas de una manera más cómoda. Cada una muestra los principios en que se sustentan sus bases y tienen un espacio destinado a dar una introducción sobre cada tema.

En el análisis y contenido de ambas, BPC-ISO 9001:2008, aplicadas al proceso de ensayo clínico se puede dar como primer elemento común para definir requisitos, el cliente. Se debe partir del concepto de cliente, según la Norma ISO 9000:2005, el cliente es la persona que recibe un producto. El cliente puede ser interno o externo. En el contexto del ensayo clínico los clientes internos son las propias personas de la organización, donde cada una en determinado momento requiere de los servicios o productos generados por otra. Los clientes externos pueden ser los denominados promotores, que son los que reciben el resultado del ensayo clínico realizado, por ejemplo, por Centro de Investigación por Contrato (CRO). En un sistema de calidad todos los esfuerzos están dirigidos a garantizar que el cliente esté satisfecho, se trabaja por cumplir con los requisitos preestablecidos y si es posible lograr superar las expectativas. Este aspecto se pone de manifiesto en la Norma ISO 9001 con un capítulo destinado al cliente y en la BPC con uno destinado al promotor. En ambos casos, de una forma u otra, se establecen los requisitos que deben cumplir los clientes para poder realizar un ensayo con calidad. Para ello se requiere de la firma de acuerdos, de la preparación del personal, la definición de elementos de entrada para la confección del protocolo donde se tienen en cuenta los antecedentes existentes para el caso del producto en estudio. Se proponen los objetivos del ensayo, el diseño del mismo, los criterios para la selección de los sujetos, el cumplimiento de los aspectos éticos y se definen los recursos, entre otros.

La dirección es otro punto en común de ambas normas. En la Norma ISO 9001:2008 se dedica el capítulo cinco para establecer requisitos. En la BPC se establece en el capítulo que corresponde al promotor. Aquí la dirección del promotor es la máxima responsable de dirigir el proceso, planificarlo, asegurar los recursos y controlarlo. Cabe señalar que es permitido por esta norma que el promotor puede delegar sus funciones o responsabilidades en un CRO como una alternativa realizar el proceso con personas especializadas en estas actividades, por lo cual si este fuese el caso,

la máxima dirección del CRO es a la que le corresponde tener en cuenta durante el proceso el cumplimiento de los requisitos establecidos. Para un ensayo clínico la función de la alta dirección es muy importante pues es la encargada de garantizar que se aseguren los recursos, se planifique el proceso, se realice, revise y controle con la calidad establecida y cumpliendo con los requisitos preestablecidos. En estos procesos se incluye la evaluación de las oportunidades de mejora y la necesidad de efectuar cambios en el sistema de gestión de la calidad, por lo que realizando una revisión periódica de la marcha del ensayo, midiendo indicadores de eficacia y tomando acciones se garantiza la calidad de este.

Otro elemento común de las normas son los proveedores. En el caso de la Norma ISO 9001:2008 lo hace declarando todo un acápite para el aspecto referido a las compras, el control del medicamento adquirido y la selección, evaluación y reevaluación de los proveedores. En la BPC se dedica en diversos capítulos un espacio referido a establecer requisitos que deben cumplir los proveedores. En un ensayo clínico un proveedor no es solo el encargado de suministrar productos sino también quien da servicios, por lo que las instituciones hospitalarias donde se ejecuta el ensayo, son también proveedores. En la BPC se establecen los requisitos que deben cumplir el investigador y la institución a la que pertenece para realizar la investigación de manera correcta. Para ejemplificar lo plantado en un ensayo clínico es necesario garantizar todos los recursos de la investigación en el tiempo necesario y con la calidad requerida, por lo que se hace imprescindible efectuar una correcta selección, evaluación y reevaluación de los proveedores dentro de los que se encuentran los sitios clínicos y los investigadores; en este proceso se evalúa el sitio y por ende todos los servicios participantes para decidir o no su participación en el ensayo, atendiendo a que los estos cumplan con los requisitos preestablecidos. Además se deben planificar y controlar los productos empleados y sus proveedores. Aquí se encuentra el producto en investigación, en el que se debe prestar especial cuidado en que el proveedor establezca las pautas para su uso, conservación y manipulación por personal autorizado para ello. Estos aspectos se deben describir en el Manual del investigador y para éste la BPC establece también requisitos.

La documentación es un aspecto común entre ambas normas. La ISO 9001:2008 establece todo un capítulo para los requisitos de la documentación y establece cuáles deben ser los documentos para implementar un sistema de gestión de calidad. La BPC establece todo un capítulo de documentos esenciales para la realización del ensayo, además hay otro destinado a los requisitos del Manual del investigador que exige documentar los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación. A modo de ejemplo se puede mencionar que en un ensayo clínico la documentación que se genera es consistente con procedimientos de trabajo, instrucciones, diagramas de flujo, manuales, registros del ensayo, protocolo de la investigación que se van originando antes, durante y al finalizar el ensayo y que deben archivar para dar evidencia de los resultados y trazabilidad de la investigación.

En ambas normativas se trabaja también con un enfoque de proceso. En la Norma ISO 9001:2008 se destina un espacio para explicar el enfoque basado en procesos. En los puntos que trabaja la BPC tienen en cuenta todos los elementos del proceso de ensayo clínico y su interacción con otros factores para los que se establecen requisitos, tal es el caso del investigador, el Comité de Ética, la institución, el consentimiento informado, el protocolo de la investigación, etc. Estos elementos no se pueden ver aislados sino dentro de procesos de planificación, ejecución, revisión, verificación y control, actividades que en su conjunto y con interacción representan el ciclo de la calidad. Un ejemplo general de ello es que en el ensayo clínico se hace necesario definir los elementos de entrada para la confección del protocolo, llevar a cabo su diseño, ejecución, manejo de datos, procesamiento estadístico hasta concluir con su terminación y cada una de estas etapas requiere de controles,

revisiones y verificaciones (Fig.). También se analizan los cambios, los recursos humanos y materiales, la preparación del personal, la documentación que se genera, se planifica y realiza el monitoreo del ensayo como forma de asegurar la calidad, todos aspectos importantes donde se transforman elementos de entrada en elementos de salida y donde todos son necesarios para garantizar la calidad y la transparencia que debe primar en las actividades. Por lo cual se puede decir que se refuerza el concepto de proceso definido en la Norma ISO 9000:2005 donde se define que un "proceso es el conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados", lo cual garantiza la calidad.⁶

Otro punto en común entre ambas normas es el relacionado con la realización de la investigación. En el caso de la Norma ISO 9001:2008 se destina un capítulo a establecer los requisitos para la realización del producto. En la BPC se refleja a través del capítulo del protocolo y las enmiendas al mismo. En un ensayo clínico se pone de manifiesto a través de la confección de un protocolo, documento donde se describe y por el que se rige la investigación. Aquí se hace una descripción de los participantes, del diseño del ensayo, recursos, procedimientos, entre otros aspectos y es responsabilidad de cada participante cumplir con lo que en su contenido se establece.

Las revisiones constituyen otro punto en común entre ambas normas. Cabe señalar que existe un punto de la BPC que va dedicado a las revisiones por los Comité de Revisión y Ética del ensayo, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos implicados en un ensayo, así como dar una garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando el protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, las instalaciones, el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo. En este caso se podría establecer una similitud con el capítulo de la Norma ISO 9001:2008 referido al diseño y desarrollo, donde se establece que el diseño y desarrollo debe ser revisado y aprobado, y mantener registros de ello.

El aspecto referido a la mejora de la calidad es también un punto en común. Para la Norma ISO 9001:2008 hay todo un capítulo. En un sistema de calidad es necesario definir indicadores de eficacia que sean medidos frecuentemente y que se establezcan acciones para erradicar las causas de la ineficacia de los procesos. Para ello la norma establece requisitos encaminados a tener herramientas que permitan trabajar con las no conformidades, a través de acciones correctivas y preventivas. En el caso de la BPC en el capítulo correspondiente al Promotor se establece que se deben instaurar y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad. Para ejemplificar esto se puede mencionar el hecho de que el diseño y conducción de un ensayo clínico está expuesto a condiciones externas que pueden traer aparejado dificultades para su realización en el tiempo previsto. El análisis de los posibles problemas y la toma de acciones que permitan su solución generan cambios a estadios superiores de calidad.

En conclusión, los aspectos analizados (cliente, proveedores, enfoque de proceso, documentación, dirección, revisiones, realización de la investigación y la mejora de la calidad) son comunes en los estándares estudiados para establecer requisitos. La Norma ISO 9001:2008, la Buena Práctica Clínica de la ICH y la cubana constituyen estándares de calidad que pueden ser usados de conjunto para elevar la calidad de los ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, Geneva: OMS; 1995.
2. CECMED. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.
3. Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. Madrid: ICH; 1997.
4. Instituto Uruguayo de Normas Técnicas. ISO 9000. [citado May 2010]; Disponible en: <http://www.unit.org.uy/iso9000/iso9000.php>
5. Álvarez, G. S. Estándares de calidad en los ensayos clínicos: ISO 9001- Buena Práctica Clínica. Revista Cubana Farm 2005 [citado Feb 2009]; 39(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. NC ISO 9000:2005. Sistemas de Gestión de la Calidad-Fundamentos y Vocabulario. Traducción certificada. 2da ed. La Habana: ONN; 2005.
7. NC ISO 9001:2008. Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos. 2008. Traducción certificada. 4ta ed. La Habana: ONN; 2008.

Recibido: 15 de febrero de 2011.

Aprobado: 8 de abril de 2011.

MSc. *Sandra Álvarez Guerra*. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. (CENCEC). Calle 200 e/ 19 y 21. Atabey, La Habana, Cuba. Correo electrónico: sandra@cencec.sld.cu