

Antecedentes en la formación del investigador en ciencias médicas y la evolución de los ensayos clínicos en Cuba

Historical background in the investigator's training on medical sciences and the development of the clinical trials in Cuba

Dra. Tatiana Marañón Cardonne^{1*}

Dra. C. María Eugenia García Céspedes¹

Dra. C. Rosario León Robaina²

¹Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

²Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: tatianamaranon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Desde sus inicios, en Cuba se le ha otorgado gran importancia a los ensayos clínicos. El gobierno ha dedicado innumerables recursos para el desarrollo de la industria biofarmacéutica y la obtención de nuevos productos farmacológicos empleados para tratar disímiles enfermedades. Debido a la relevancia científica y la ética que poseen estos ensayos clínicos, resulta necesario que sean conducidos por profesionales con una calificación científica apropiada. Ante tal situación, ha sido necesario formar a dichos profesionales desde los puntos de vista científico e investigativo. Por ello, en este artículo se exponen elementos relacionados con los antecedentes históricos de esa formación y su dinámica como un primer acercamiento al tema tratado.

Palabras clave: investigación clínica; ensayo clínico; formación científica; formación investigativa; investigador clínico.

ABSTRACT

Since their beginnings, great importance has been granted to the clinical trials in Cuba. The government has dedicated countless resources for the development of biopharmaceutical industry and the elaboration of new pharmacological products for treating different illnesses. Due to the scientific relevance and the ethics of these clinical trials, it is necessary that are conducted by professionals with an appropriate scientific qualification. In such a situation, it has been necessary to train these professionals from the scientific and investigative points of view. That is why, elements related with the historical background of that training and its dynamics are exposed in this work, as a first approach to the treated topic.

Key words: clinical investigation; clinical trial; scientific training; investigative training; clinical investigator.

Recibido: 09/05/2018

Aprobado: 15/06/2018

Introducción

En el siglo XX, los avances en distintas ramas científicas favorecieron el surgimiento de un nuevo paradigma relacionado con la práctica médica. Este paradigma se basó en evidencias científicas y permitió ofrecer servicios médicos de mayor calidad con costos menores asociados; estimuló además, la introducción sistemática del conocimiento científico a la práctica profesional, la educación continua y el desarrollo de la investigación clínica. Se considera que el ensayo clínico (EC) aleatorizado es el pilar metodológico más importante sobre el cual se sustenta la investigación clínica moderna y constituye un motor impulsor para la medicina basada en evidencias, así como uno de los primeros niveles de obtención de resultados científicos.⁽¹⁾

Asimismo, constituye la metodología idónea para evaluar una terapéutica o intervención en seres humanos, comúnmente conocido como el estándar de oro.^(2,3)

De igual forma, los EC favorecen el seguimiento poscomercial de un producto médico, la introducción de nuevas modificaciones a las terapéuticas en las prácticas médicas, la educación de los médicos para fomentar el sentido crítico y la correcta evaluación del uso de medicamentos, de otras terapias médicas, así como de medios para el diagnóstico. También contribuyen a elevar la calidad de los servicios médicos mediante la aplicación de métodos más avanzados en el diagnóstico, el tratamiento y la evaluación de las enfermedades en estudio.⁽⁴⁾

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo y su evaluación clínica es uno de sus componentes fundamentales. En Cuba, existe un desarrollo importante de la biotecnología y de centros de investigación que producen novedosos productos, los cuales necesitan de la evaluación clínica según los estándares nacionales e internacionales.⁽⁵⁾

Así, en 1981 nació la biotecnología cubana. En la década de 1990, se evidenció que esa biotecnología podría impactar positivamente no solo en la salud de los cubanos, sino también en el extranjero. Conseguir este logro requirió una infraestructura eficiente y segura para hacer EC de acuerdo con los protocolos internacionales y las mejores prácticas clínicas.⁽⁶⁾

En el país siempre se le ha otorgado gran importancia a los EC, pues su realización favorece la educación de los galenos con sentido crítico, la correcta evaluación del uso de nuevos medicamentos y de otras terapias médicas, así como de medios de diagnóstico, todo lo cual contribuye a elevar la calidad de los servicios médicos.

Por la relevancia científica y ética que poseen dichos EC resulta necesario que sean conducidos por profesionales con una calificación científica apropiada, puesto que la responsabilidad de la protección de los sujetos del estudio recaerá siempre en un médico u otro profesional competente y nunca en quienes participan en la investigación; por tanto, el investigador debe estar apto, por su formación académica y su experiencia, para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada de dicho estudio.

Ante tal situación, ha sido determinante organizar la formación de investigadores clínicos en Cuba, lo cual constituye un reto de una actualidad innegable; es por ello que los autores de este artículo se propusieron exponer elementos relacionados con

los antecedentes en dicha formación y su dinámica como un primer acercamiento al tema tratado.

Ensayos clínicos y buenas prácticas en Cuba

En 1981, científicos cubanos entrenados por colegas finlandeses, aislaron grandes cantidades de interferón alfa leucocitario humano; así nació la biotecnología en Cuba. En una década, el gobierno de la isla destinó 1 000 millones de dólares para el establecimiento de 52 instituciones de investigación científica en los alrededores de la Habana para desarrollar vacunas, terapias y otras aplicaciones médicas que permitieran satisfacer las demandas del Sistema Nacional de Salud.

Los logros iniciales de la industria biotecnológica cubana incluyeron la primera vacuna mundial contra el meningococo B, el PPG (fármaco reductor natural del colesterol derivado de la caña de azúcar) y otra vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) creada por primera vez en el mundo a partir de antígenos sintéticos. La Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) otorgó a cada una de estas innovaciones medalla de oro: MENGOC-BC en 1989, PPG en 1996 y Quimi-Hib en 2005.⁽⁶⁾

Mientras que en las décadas de 1980 y 1990 continuaban los avances científicos en el sector de la biotecnología cubana, los institutos de investigación que desarrollaban nuevos tratamientos trabajaban directamente con los hospitales para realizar los ensayos clínicos. La institución responsable del desarrollo también debía supervisar esos ensayos y, una vez aprobadas las nuevas aplicaciones médicas, introducirlas en el sistema de salud en coordinación con la agencia reguladora del país y el Centro para el Control de Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). De manera general, este enfoque presentó dificultades en el diseño de los ensayos clínicos y su implementación; además, transcurría mucho tiempo entre el descubrimiento científico y el momento en que los tratamientos eran accesibles a los pacientes. Por otra parte, a escala mundial, los EC evolucionaron rápidamente a lo

largo de este periodo, se priorizaba la eficiencia y calidad del ensayo, y se estandarizaban los protocolos.

Internacionalmente, el diseño, la organización y la ejecución del EC se transferían cada vez más a empresas comerciales conocidas como organizaciones de investigación por contrato (CRO), las cuales fueron contratadas por las compañías farmacéuticas con el objetivo de comercializar rápidamente los medicamentos innovadores. Los científicos cubanos sabían que su modelo de implementación de los EC necesitaba ser revisado y buscaron la oportunidad de aprender de estas nuevas empresas.⁽⁷⁾

Ahora bien, desde la década de los 80, es bien conocido el desarrollo de la biotecnología y la obtención de productos médicos y farmacéuticos en Cuba. Estos requerían EC para ser registrados y comercializados dentro y fuera del país. Tradicionalmente cada centro productor asumía la evaluación preclínica y clínica de sus productos directamente con los hospitales. Algunos ensayos clínicos se realizaron con éxito, tuvieron la calidad requerida en el diseño y la conducción, así como aportaron resultados válidos; sin embargo, la mayor parte de ellos confrontaron dificultades desde los puntos de vista científico y organizativo, puesto que se dilataban en tiempo y al final no alcanzaban los resultados exigidos por los registros sanitarios, aunque tuvieran posibilidades reales de ser registrados y comercializados.

Las exigencias cada vez mayores para el registro sanitario de los fármacos y productos biotecnológicos, particularmente en países desarrollados, obligaron a que en Cuba se trazara una estrategia que contribuyera al registro y comercialización para lograr lo antes posible, a partir del momento de la obtención del producto, su rápida introducción en la práctica médica y la entrada de dividendos por su exportación.

Entre los objetivos de esta estrategia se encuentra la organización y desarrollo de la actividad reguladora en el país, proceso cada vez más exigente y riguroso, con una aproximación sucesiva a los estándares científicos internacionales. Simultáneamente a la reestructuración del marco regulatorio, se crea la infraestructura de evaluación de productos médico - farmacéuticos y biotecnológicos priorizados para el desarrollo, tales como química farmacéutica, preclínica toxicológica y farmacológica.

Dentro de esta infraestructura surgió la necesidad de una institución que permitiera la evaluación clínica de nuevos productos, que por su carácter priorizado, requerían del

rápido registro sanitario en el país y fuera de él. A fines de 1991, se creó una organización para el diseño y conducción de los ensayos clínicos, concebida como centro nacional y red de coordinación, que se le denominó Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).^(8,9,10)

En el marco del proceso de reestructuración se realizó un estudio en todos los centros de investigación que tenían posibilidades de registrar algún fármaco y arrojó como principales resultados que existían dificultades en su ejecución desde los puntos de vista científico y metodológico, no se aplicaban las buenas prácticas clínicas (BPC) ni se realizaba el aseguramiento de la calidad.

Las BPC son normas para la investigación clínica y farmacológica que deben asegurar la solidez científica y ética del estudio. A su vez, deben establecer pautas que garanticen que los resultados de las investigaciones sean adecuadamente conservados y puedan ser verificados, independientemente del lugar donde se realice dicho estudio. En 1989 se crea el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED); en 1992, el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM) y en 1996 el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BRPS). En junio del 2011, como parte de un proceso unificador de esta actividad, en el país se consolidó la actividad reguladora en el CECMED, que es la autoridad cubana.

En 1992 se realizó en dicho centro la primera edición de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Estas fueron revisadas en 1995 y en 1999, conjuntamente con la Comisión Nacional de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud Pública, se efectuó una nueva revisión y actualización de las BPC y acorde con las Buenas Prácticas Clínicas, documento de las Américas, entra en vigor desde el 2000 hasta la actualidad.^(11,12)

Durante la etapa de evaluación clínica interactúan varios actores y escenarios que juegan papeles decisivos: el promotor de la investigación que representa el producto, la Organización de Investigación por Contrato (CENCEC para Cuba) por las ventajas antes señaladas, los sitios clínicos (instalaciones asistenciales con sus investigadores y coinvestigadores) quienes ejecutan la investigación y la autoridad reguladora, CECMED, quien autoriza la realización de dicha investigación, así como el registro del producto para su comercialización.^(13,14,15)

Para la ejecución de un EC se requiere que las instituciones donde se realizan tengan las condiciones estructurales que garanticen el cumplimiento de las BPC. De ahí que sea de extraordinaria importancia el papel que realiza el Sistema Nacional de Salud (SNS) al que pertenecen dichas instituciones para garantizar los recursos materiales y humanos necesarios que permitan llevar a cabo este tipo de investigación. En la medida en que el sitio clínico se encuentre preparado para cumplir con las exigencias que la investigación le impone, los resultados obtenidos poseerán la validez y confiabilidad necesarias.⁽¹⁶⁾

Entre los numerosos actores que intervienen en la planificación y preparación para la ejecución, realización y control de un EC se encuentran los diseñadores e investigadores clínicos. Los primeros, tienen la tarea de generar el protocolo de la investigación y garantizar su aprobación; de ellos depende la garantía del rigor científico del estudio para el cumplimiento de sus objetivos. Por su parte, los segundos, son los responsables de ejecutar en las instituciones de salud y con estricto apego a las BPC lo previsto en los protocolos.

Al mismo tiempo, los EC pueden constituir una estrategia útil para uniformar la práctica médica, elevar la calidad de la atención al paciente y mejorar la organización de un servicio de salud; es por ello que tienen el potencial de salvar vidas, notificar beneficios en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes, contribuir a cambios en patrones de control de enfermedades, así como modificar ocasionalmente indicadores importantes de salud.^(17,18,19)

Acercamiento inicial en la formación de los investigadores clínicos

Resulta importante señalar que los ensayos clínicos son estudios de intervención, un subtipo de investigaciones experimentales y cuasiexperimentales de gran valor para la salud pública cubana. En este país la formación del médico general tiene bien definido su modelo de profesional y no se puede deslindar el hecho de que la investigación desarrollada comúnmente por estos profesionales es de corte

epidemiológico, debido a la importancia de dichos estudios en la solución de los problemas de salud.

La tendencia moderna en la educación de pregrado es asumir con mayor amplitud el concepto de formación básica y en su vinculación con los ensayos clínicos cumplir con la estrategia de investigación e informática, en la cual participan todas las unidades curriculares con sus diferentes niveles de profundidad y pertinencia. Los profesores, directivos y diseñadores de planes de estudio no pueden ignorar que los centros donde se dirigen los ensayos clínicos son instituciones de tercer y/o cuatro nivel. Como ya se ha mencionado, Cuba cuenta con el CENCEC y se apoya en centros promotores para la realización de estos EC, entre los cuales figuran: Centro de Inmunología Molecular, Oficina Técnica del Ozono, Centro de Bioactivos Químicos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.^(20,21,22)

En dichos centros se realizan investigaciones cada vez más complejas y, por tanto, la garantía de la calidad relacionada con la formación especializada de los investigadores es crucial; por ello se requiere de un elevado conocimiento sobre la temática y un buen desempeño de la actividad para certificar que se realiza con la calidad establecida internacionalmente. La participación de profesionales que hayan demostrado altos niveles de desempeño y competencia durante la ejecución de ensayos clínicos, contribuye a garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y permite optimizar sus estándares de calidad.^(23,24)

Desde su creación, el CENCEC identificó como necesidad para el desarrollo perfeccionar los recursos humanos internos y externos, llámese de esta forma al personal investigador que está encargado de la coordinación o conducción de los ensayos clínicos en la red nacional; por tanto, implementó durante la década de los noventa diferentes actividades de capacitación, tales como seminarios y conferencias especializadas, que aunque contribuyeron a la preparación del personal involucrado en la actividad clínica, no fueron suficientes para lograr el desempeño deseado de los investigadores.

Sobre la base de estas experiencias se estructuró la Unidad de Desarrollo Académico del CENCEC, con el fin de garantizar la formación de los investigadores que participarían en los ensayos clínicos diseñados y/o coordinados por esta institución,

teniendo en cuenta una estrategia para el perfeccionamiento de los recursos humanos del sistema nacional de salud cubano que realizan estos ensayos y el diseño de una metodología para implementarla, específicamente para garantizar la calidad de la ejecución acorde con los estándares internacionales.

Dicha estrategia estuvo basada en una formación en cascada y personalizada dirigida a todo el equipo de investigación que participó en el ensayo clínico y a través de la preparación de facilitadores.

La metodología comenzó con la identificación de métodos que permitieron definir las áreas temáticas a perfeccionar, según los recursos humanos diana de capacitación, así como los instrumentos para comprobar las necesidades de aprendizaje del personal de salud. Para determinar las áreas temáticas se creó un grupo de expertos con experiencia en la actividad de ensayos clínicos. Teniendo en cuenta lo anterior se definieron los protagonistas de la capacitación, que eran profesionales de la salud de las instituciones donde se realizarían estos ensayos clínicos: médicos, enfermeros, laboratoristas, farmacéuticos y técnicos de archivo. Junto a ello se exigió el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante todo el proceso investigativo.

Luego, a partir de la identificación de las necesidades de aprendizaje, se elaboraron instrumentos para cada categoría diana de capacitación; se realizó el diseño de cursos específicos para cada integrante del equipo de trabajo y se propuso la implementación de diplomados sobre ensayos clínicos.

Para darle salida a los cursos y diplomados se diseñaron 2 estrategias de intervención en cascada con alcance nacional. En ambos casos el CENCEC inicialmente centralizó las acciones en Ciudad de la Habana y fueron seleccionados entre los graduados los replicadores de las actividades, que eran facilitadores del proceso docente y permitían la extensión de la formación a las instituciones de salud donde se realizaban ensayos clínicos. Estos facilitadores eran los responsables de la extensión de la estrategia a todos los investigadores del país, en su fase inicial acompañados por los profesores del CENCEC y en segundo orden de manera independiente.⁽²⁵⁾

Sobre la base de lo expuesto anteriormente cabe señalar que la formación científico-investigativa del profesional que realiza ensayos clínicos se ha limitado a la adquisición de conocimientos generales sobre metodología de la investigación,

epidemiología, bioestadística, ética de la investigación, aspectos generales de las buenas prácticas clínicas, conocimientos específicos sobre ensayos clínicos, fases del desarrollo clínico de un medicamento, diseño, pilares y organización. Todo lo cual está centrado en el aprendizaje de un conjunto de procedimientos metodológicos estructurados y relacionados de manera lógica en aras de poder acometer el proceso de investigación científica. Se ha enfatizado más en el aprendizaje de los aspectos técnico y metodológico del proceso de investigación clínica y se ha limitado la aprehensión de un proceso caracterizado por su complejidad; ello ha significado el desarrollo de conocimientos y habilidades de esta naturaleza, insuficientemente apoyados en contenidos axiológicos y epistemológicos sobre la ciencia y la investigación, necesarios para una actuación adecuada. Este aprendizaje no estimula suficientemente la reflexión, la indagación y la argumentación. La particularidad del proceso de formación científico - investigativa del investigador clínico está centrada en el desarrollo de conocimientos y habilidades de manera que en el ejercicio profesional puedan gestar investigaciones para dar soluciones novedosas a situaciones de salud que se puedan presentar, de las cuales se deriven resultados y experiencias concretas con valor profesional y científico para la investigación clínica.

Conclusiones

Los argumentos anteriores revelan que la formación científico - investigativa del profesional que realiza ensayos clínicos debe plantearse en una perspectiva según la cual, el ejercicio investigativo pueda ser contextualizado desde una determinada cultura investigativa hasta una sistematización formativa, que permita consolidar un pensamiento científico de avanzada. Dicha formación se debe concebir como un proceso social y sistematizado dirigido a desarrollar las capacidades intelectuales de los sujetos implicados, en un espacio de construcción de significados y sentidos, con una intencionalidad social e individual, que redunde en la transformación de la realidad y la autotransformación de este profesional.

Referencias bibliográficas

1. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. *Control Clin Trials*. 2002 [citado 09/05/2018]; 23 (4): 380-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161081>
2. Calva Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. *Sal Púb Méx*. 2000 [citado 09/05/2018]; 42 (4): 349-358. Disponible en: <http://www.scielo.org/pdf/spm/v42n4/2883.pdf>
3. Álvarez Guerra S. Acciones para perfeccionar el Sistema de Calidad del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba. *INFODIR*. 2017 [citado 05/07/2018]; 24: 4-12. Disponible en: <http://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/192>
4. Cuevas Pérez OL, Fernández Ruíz DR, Escandón López G, Quirós Enrique M, García Rodríguez Y. Experiencias en la conducción de ensayos clínicos en Cienfuegos. *Medisur*. 2018 [citado 09/05/2018]; 16 (1): 55-62. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n1/ms09116.pdf>
5. Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. *Rev Cubana Salud Pública*. 2012 [citado 09/05/2018]; 38 (5): 771-80. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/spu/vol38_5_12/sup10512.htm
6. Medallas de oro otorgadas. [citado 09/05/2018]. Disponible en: http://www.ocpi.cu/sites/default/files/archivos_a_vincular/medallasoro.pdf
7. Gorry C. El ABC de los ensayos clínicos en Cuba. *MEDICC Rev*. 2016; 18 (3): 9-13.
8. Fors López MM, Costa Castro N, Viada González C, Pérez Rodríguez O. Desde la investigación biomédica a la clínica: avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. *Revista de Ciencias Médicas La Habana*. 2014 [citado 09/05/2018]; 20 (1). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/191/html>

9. Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm. 2011 [citado 14/06/2014]; 45 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100002
10. Cuevas Pérez OL, Molina Gómez AM, Fernández Ruiz DR. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. Medisur. 2016 [citado 04/07/2018]; 14 (1): 13-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000100005&lng=es
11. Rodríguez Feria Z, Madrazo Carnero A, Mariño Cruz D. Necesidad de preparación de los sitios clínicos para la certificación en Buenas Prácticas Clínicas. CCM. 2016 [citado 09/05/2018]; 20 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100001
12. Peña Amador MD, Rodríguez Álvarez J, Álvarez Guerra S, Ballagas Flores C, Pascual López MA, Fors López M, et al. Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas. Rev Cubana Invest Bioméd. 2013 [citado 09/05/2018]; 32 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000200009&lng=es
13. Cuevas Pérez OL, Fernández Ruiz DR, Díaz Díaz J. La certificación de sitios clínicos en buenas prácticas clínicas para la realización de ensayos. Medisur. 2015 [citado 09/05/2018]; 13 (4). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3018/1869>
14. Marañón Cardonne T, Herrera Buch A, Calás Rosales M, Griñán Semanat DY, Vaillant Lora Ll. Certificación en Buenas Prácticas Clínicas de un sitio clínico. Rev Cub Salud Pública. 2014 [citado 09/05/2018]; 40 (4). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000400013&lng=en
15. Marañón Cardonne T, León Robaina R, Fuentes González HC. Manual de procedimientos para salas de hospitalización donde se ejecutan ensayos clínicos. AMC. 2017 [citado 09/05/2018]; 21 (2): 181-90. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000200003&lng=es

16. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad y los Medicamentos (CECMED). Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.

17. Alonso Carbonell L, García Milian AJ, López Puig P, Palomino Machado L, Marrero Miragaya MA, Álvarez Crespo A. Dificultades percibidas por expertos relacionadas con la ejecución de ensayos clínicos en Cuba. Rev Cub Salud Pública. 2015 [citado 09/05/2018]; 41 (2): 227-38. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2015.v41n2/227-238/>

18. Méndez Triana R, Rodríguez Rivas M, Arboláez Estrada M, Marrero Toledo R, Lorenzo Monteagudo G, Garcés Guerra O. Necesidad de capacitación sobre ensayos clínicos en los profesionales de la Atención Primaria de Salud. Edumecentro. 2017 [citado 09/05/2018]; 9 (3): 73-88. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6049922>

19. Brito PK, Cañete VR, del Puerto HM, González LME. Algunas consideraciones relacionadas con los ensayos clínicos. Rev Méd Electrón. 2016 [citado 09/05/2018]; 38 (5). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68413>

20. Barcos Pina I, Díaz Corbea A, Domínguez Otero R, Salgado Uranga M. Los ensayos clínicos en el plan de estudio de Medicina en Cuba. Rev haban cienc méd. 2017 [citado 09/05/2018]; 16 (1): 82-92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000100009&lng=es

21. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional de la Carrera de Medicina. Estrategia curricular de investigación e informática. En: Ministerio de Salud Pública. Carrera de Medicina. Planes D, C y de Transición. Curso 2016-2017. La Habana: MINSAP; 2016.

22. Álvarez Sintés R, Barcos Pina I. Los ensayos clínicos en las carreras de ciencias médicas. Unas reflexiones necesarias. Rev haban cienc méd. 2017 [citado 2018 Mayo 09]; 16 (3): 489-92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300018&lng=es
23. Arbolález Estrada M, Marrero Toledo R, Méndez Triana R, Rodríguez Rivas M. Eficacia de un curso sobre Buenas Prácticas Clínicas para investigadores vinculados a los ensayos clínicos. Edumecentro. 2018 [citado 05/07/2018] ; 10 (2): 126-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742018000200010&lng=es
24. Saumell Nápoles Y, Batista Romagosa M, Torres Gemeil O. Modificación del conocimiento y desempeño de los profesionales sobre la gestión de la seguridad del producto en ensayos clínicos. MEDISAN. 2015 [citado 05/07/2018]; 19 (6): 738-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000600005&lng=es
25. Hernández Rodríguez A, Rodríguez Alonso B, Parra Zabala J, Cachimaille Benavides Y. Metodología para la formación de recursos humanos del sistema nacional de salud en ensayos clínicos. Educ Med Super. 2008 [citado 09/05/2018]; 22 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412008000300009&lng=es