

Multimed 2015; Supl (1)

JUNIO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La investigación clínica. Manzanillo. 2014

The clinical investigation. Manzanillo. 2014

Ing. Control Autom. Nora María Piquet Roca, Ms. Salud. Bucal. Comun. Olga Roselló Salcedo, Ms. Metodol. Invest. Educat. Onelia Méndez Jiménez, Dr. C. Pedag. Eduardo Gutiérrez Santisteban.

Universidad de Ciencias Médicas. Manzanillo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el desarrollo acelerado de la Industria Médico Farmacéutica cubana impuso la necesidad de crear estructuras que garantizaran la evaluación clínica de productos para su introducción a la práctica médica y posterior comercialización.

Objetivo: describir los principales avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y su Red Nacional de Coordinación en relación al diseño y conducción de los ensayos clínicos, así como las principales líneas de trabajo coordinados por esta institución.

Método: se realizó una revisión bibliográfica en artículos científicos, capítulos de libros, documentos y sitios Web relacionados con el tema de la conducción de los ensayos clínicos, así como informes técnicos y datos inéditos, generados en el proceso de trabajo de la coordinadora provincial en Granma en el año 2014.

Resultados: los más relevantes son el registro sanitario de un grupo importante de productos biotecnológicos y farmacéuticos desde que se inició esta actividad en 1991 en la provincia, la participación activa del sistema de salud en el programa de ensayos clínicos y la modificación de indicadores de salud.

Conclusiones: la muestra más fehaciente del logro de los objetivos trazados desde el inicio es el total de ensayos clínicos terminados, la participación activa del sistema de salud en el programa de ensayos clínicos y la modificación de indicadores de salud.

Descriptor DeCs: ENSAYO CLÍNICO; INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA; INVESTIGACIÓN.

ABSTRACT

Introduction: the accelerated development of the Cuban Medical Pharmaceutical Industry imposed the need to create structures that guarantee the clinical evaluation of products for its integration to the medical practice and posterior commercialization.

Objective: to describe the main advances of the National Coordinating Center of Clinical Trials (NCCCT) and the National Coordinating Net in relation to the design and performance of the clinical trials, as well as the main work directions coordinated by this institution.

Method: it was accomplished a bibliographic revision in scientific papers, chapters of books, documents and websites related with the performance of clinical trials, as well as technical reports and unpublished data, generated in the process of work of the provincial coordinator in Granma in the year 2014.

Results: the most relevant are the sanitary registers of an important group of biotechnological and pharmaceutical products since this activity started up in 1991 in the provinces; the active participation of the health system in the program of clinical trials, and the modification of health indicators.

Conclusions: the most authentic sample of the objectives achievement since the beginning is the amount of finished clinical trials, the active participation of the health system in the program of clinical trials and the modification of health indicators.

Subject heading: CLINICAL TRIAL; BIOMEDICAL RESEARCH; RESEARCH.

INTRODUCCIÓN

Ante los enormes retos del siglo XXI es imprescindible situar el conocimiento, la ciencia y la tecnología en lo más alto de la escala del saber y la inteligencia, por lo que el desarrollo científico y tecnológico es uno de los factores más influyentes en la sociedad contemporánea.

Durante la última década del siglo XX y la primera del siglo XXI las inversiones en la investigación biomédica han aumentado de forma vertiginosa, con fondos provenientes tanto de instituciones privadas como gubernamentales. Entre el año 1994 y el 2003, por sólo citar un ejemplo, en los Estados Unidos de América el financiamiento destinado a investigaciones biomédicas aumentó. Actualmente, la industria médico-farmacéutica constituye la industria con mayor porcentaje de obtención de fondos, para un 57 por ciento.¹

Cuba, como todo país en vías de desarrollo, enfrenta un extraordinario desafío científico y tecnológico que ha estado asociado a prioridades políticas muy evidentes bajo un comportamiento ético que convierta el trabajo que realizan en beneficios sociales.

En los inicios de los años 40 del siglo pasado se abría para la humanidad un camino en el que el avance de la ciencia iba a ser capaz de encontrar, gradualmente, un remedio para cada mal y comienza una búsqueda de introducción de nuevos medicamentos tras el descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos con el fin de incrementar el arsenal terapéutico y así poder combatir, entre otras, las infecciones que de forma general daban al traste con la vida de los pacientes. La historia demostró que ese sendero no estaba exento de riesgos; sucesivamente fueron apareciendo productos, que no solo fueron eficaces, sino que, además, producían graves efectos adversos (por ejemplo, el shock anafiláctico por penicilina, la aplasia medular por cloranfenicol).

Estos sucesos determinaron la necesidad de establecer pruebas cada vez más complejas, sofisticadas, costosas y de larga duración, para introducir un nuevo producto en el mercado. Los requisitos se hicieron aún más necesarios con la llamada "tragedia de la talidomida" en Europa a comienzos de los años 60. Las disposiciones legales favorecieron, entre otros estudios, el perfeccionamiento de una metodología de investigación clínica, el ensayo clínico controlado, se convirtió en el patrón de oro para las evaluaciones de los nuevos productos ensayados en humanos.²

Los progresos en las ciencias médicas facilitan logros espectaculares, pero enfrentan a los médicos con situaciones inéditas que provocan conflictos jurídicos y morales.³

Si hemos avanzado en la medicina es gracias a la audacia de haber franqueado la barrera tradicional de la inocuidad. Médico y enfermo aceptaron correr riesgo, con tal de que fuesen razonables y en consecuencia con el beneficio que se espera de los ensayos.⁴

Países como Cuba, que enfrentan problemas económicos y donde los recursos financieros son escasos, es obligatorio encontrar y adoptar nuevas formas de realizar los ensayos clínicos, cumpliendo además con las normas de calidad exigidas en el ámbito internacional, pero en nuestro contexto. En los próximos años, la necesidad de seguir desarrollando nuestros propios productos farmacéuticos y equipos médicos continuará aumentando. Las crecientes demandas reguladoras, nuevas modalidades de tratamientos y el ambiente competitivo, también acelerarán la demanda en este campo.

Se realizó este trabajo de revisión con el objetivo de describir los principales avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y su Red Nacional de Coordinación en relación al diseño y conducción de los ensayos clínicos, así como las principales líneas de trabajo coordinados por esta institución, dedicado a todos los

profesionales de la salud, y muy especialmente, a quienes laboran en éste perfil en la red nacional.

Se revisaron artículos científicos publicados, capítulos de libros de texto y de otros documentos internacionales y artículos registrados en los sitios Web relacionados con el tema de la conducción de los ensayos clínicos, así como informes técnicos realizados por la coordinadora provincial en Granma desde sus inicios.

DESARROLLO

La ciencia en Cuba entre 1902 y 1958 fue débil y dispersa, con escasos presupuestos, muchas veces auspiciada por patronatos y esfuerzos particulares. No obstante, en ese período descollaron algunos científicos que hicieron aportes de repercusión universal a la ciencia cubana.

La medicina actual no puede prescindir de la investigación clínica organizada, convirtiéndose en una herramienta esencial del avance científico y médico. Para las instituciones innovadoras es el "cuello de botella" principal o la "ventaja comparativa" fundamental según el criterio de análisis utilizado. Por ejemplo, ensayos para evaluar la eficacia de una intervención médica han existido desde hace siglos; pero no es hasta fines de la década de los 40 del siglo XX que tales estudios, como regla, utilizan grupos control y se pre-establece una hipótesis a testar. Antes de implementarse dichas regulaciones el avance científico estaba limitado, solamente, a la identificación de intervenciones que producían cambios grandes (la penicilina, la vacuna contra la polio, etc.), lo que implicaba el riesgo de introducir prácticas médicas de eficacia dudosa o a veces negativa.

La investigación médica con seres humanos es uno de los problemas donde la medicina tiene sus mayores retos. Los ensayos clínicos son investigaciones que se realizan en seres humanos para decidir sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos evaluados, de modo que resultan indispensables para desarrollar la industria médico-farmacéutica, actualizar las terapéuticas disponibles y confeccionar protocolos y normas de actuación médica; por tanto, constituyen un buen ejemplo de cómo la ciencia se inserta con impacto en la economía nacional al permitir el registro sanitario de los productos médicos y farmacéuticos para su comercialización.⁵

A partir de la última década del siglo pasado se produjo un incremento de los ensayos clínicos conducidos en Cuba. Consecuentemente se incrementó el desarrollo científico en el diseño, ejecución, evaluación y regulación de los estudios en humanos. También se

implementaron los procedimientos necesarios para la protección de sujetos incluidos en los ensayos clínicos. ⁶

Después de la Segunda Guerra Mundial la práctica médica comenzó a cambiar radicalmente, el mercado farmacéutico comenzó a invadirse por diferentes medicamentos, y con ello también comienzan a aparecer accidentes fatales como lo fue la epidemia de focomelia atribuida al uso de la talidomida en mujeres embarazadas en Europa. Este dramático hecho conllevó a la necesidad de comprobar y demostrar la eficacia y seguridad de los medicamentos antes de su comercialización, llevando como estandarte los códigos históricos de Nuremberg (1947) y la Declaración de Helsinki (1964). Luego, en 1977, la FDA (Food and Drug Administration) publica las primeras disposiciones relacionadas a las obligaciones de promotores y monitores de ensayos clínicos, las cuales fueron completadas en 1978 con las obligaciones relativas a los investigadores clínicos. Estas disposiciones constituyen el primer documento legal que se conoce como Good Clinical Practice (GCP), o lo que es lo mismo, en su traducción. Buenas Prácticas Clínicas.

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son estándares nacionales e internacionales con que se realizan los ensayos clínicos, dan credibilidad y confiabilidad a los datos de la etapa de desarrollo clínico de un producto en investigación y protección a los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo. Las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH, Internacional Conference of Harmonization), y por su parte en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad y los Medicamentos (CECMED) quien emitió la Regulación 165/2000 como Guía de Buenas Prácticas Clínicas, son ejemplos de estos estándares a seguir. ⁶

Conducir un ensayo clínico siguiendo las normas de buenas prácticas clínicas, requiere de un sistema para comprobar que el estudio se ha efectuado siguiendo criterios científicos estrictos y respetando los principios éticos internacionalmente aceptados. Esta comprobación debe hacerse revisando la documentación generada durante el estudio y efectuando inspecciones/auditorías internas y externas al promotor del ensayo y al investigador clínico, siendo este último el máximo responsable de que estas normas se cumplan en todos los servicios y departamentos involucrados en el estudio en el sitio de investigación. El conducir ensayos clínicos con Buenas Prácticas Clínicas no pretende lograr ensayos libres de errores, sino comprobar que los mismos estén dentro de los límites clínicos y estadísticamente aceptables. ⁷

A fines de 1991, se crea una organización para el diseño y conducción de los ensayos clínicos concebida como centro nacional y red de coordinación: el Centro Nacional

Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), que es una institución subordinada al Ministerio de Salud Pública de Cuba, siendo uno de sus objetivos el asegurar la evaluación clínica de los productos médico-farmacéuticos y biotecnológicos en el diseño y conducción de ensayos clínicos para la evaluación de nuevos tratamientos farmacéuticos, biotecnológicos y equipos médicos, para la creciente industria de la Biotecnología y Farmacéutica en el país, donde es necesario aplicar conceptos novedosos y conocer las tendencias actuales en el campo de los ensayos clínicos, así como propiciar la integración al proceso de desarrollo de fármacos de disciplinas como la Farmacocinética, la Farmacodinamia, la Toxicocinética y la Estadística, que brindan un enfoque más racional a la evaluación de nuevos productos.⁸

En la primera mitad de la década de los 80 Cuba se destacó en la producción de interferones. En 1986 se logró con una nueva tecnología, la vacuna contra la Meningitis Meningocócica, única efectiva en el mundo contra la meningitis producida por los meningococos B y C. También, el desarrollo de los sistemas ultramicroanalíticos (SUMA), la obtención de la vacuna contra la hepatitis B, del policosanol (PPG) y de la Estreptoquinasa recombinante, así como la producción de una variada nomenclatura de anticuerpos monoclonales, de preparados radiactivos para el diagnóstico médico y la investigación.⁶ Entre 1991 y 1992 se creó el Polo Científico del Oeste de la capital dedicado a la Biotecnología e Industria Farmacéutica. A partir de los resultados satisfactorios de esta experiencia como vía integradora, se adoptó la decisión de crear nuevos polos en la esfera industrial y de las humanidades, así como en las provincias.

En la actualidad, uno de los mayores retos que enfrenta la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica una vez transcurrida la etapa de investigación preclínica, es justamente la etapa de evaluación clínica.

La aplicación de un fármaco en la práctica médica requiere el desarrollo y evaluación previa de este, primero en animales (evaluación preclínica) y luego en sujetos humanos (evaluación clínica). La etapa preclínica incluye estudios de química-farmacéutica, farmacología y toxicología animal que aportan suficientes elementos de calidad, seguridad y eficacia para avalar el paso a la investigación clínica.⁸

La investigación clínica comprende todo estudio que involucre pacientes, ya sea en la elucidación de aspectos etiológicos, diagnósticos, terapéuticos o pronósticos. Aquellas investigaciones clínicas que permiten evaluar la utilidad y seguridad de agentes para el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades, se conocen como ensayos clínicos terapéuticos y/o diagnósticos respectivamente; y son considerados estudios prospectivos en

seres humanos, que comparan el efecto y valor de una intervención nueva con una intervención control. ⁹

El ensayo clínico, es un experimento diseñado en cuidadosa observancia de la ética, en el que los sujetos se asignan a las diferentes intervenciones de manera aleatoria y simultánea (en un mismo período de tiempo), son supervisados también simultáneamente. Este tipo de estudio que permite la evaluación de la eficacia y seguridad de un fármaco o producto en sujetos humanos, se fundamenta en: comparaciones con el patrón terapéutico o diagnóstico; la existencia de al menos 2 grupos concurrentes de pacientes a comparar entre sí; con tratamientos aleatorizados y enmascarados; con un diseño muestral específico y el posterior análisis estadístico de los datos obtenidos.

La evaluación clínica, etapa previa al registro, se compone de varias fases: ¹⁰

Fase I. Seguridad y tolerancia. Farmacocinética y Farmacodinámica.

Fase II. Efectos, seguridad, tolerancia y otros aspectos farmacológicos.

Fase III. Eficacia, seguridad y tolerancia.

Una vez que se registra el producto en investigación se desarrolla, por lo general, una cuarta fase:

Fase IV. Estudios post registro y farmacovigilancia.

El desarrollo de la Biotecnología y la obtención de productos médico farmacéuticos desde la década de los 80 en Cuba es bien conocido.^{11, 12} Estos productos han requerido ensayos clínicos para ser registrados y comercializados tanto dentro como fuera del país. ^{11,12}

Tradicionalmente cada centro productor asumía no solo la evaluación preclínica, sino también la evaluación clínica de sus productos, de forma directa con los hospitales. Algunos ensayos clínicos se realizaron con éxito, con la calidad requerida en el diseño y conducción, y aportaron resultados válidos; pero la mayor parte confrontaba grandes dificultades desde el punto de vista científico y organizativo, 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.¹³

Los comités de revisión y ética de Cuba son multiinstitucionales.¹⁴ Esto corresponde con la necesidad de valorar con alta frecuencia ensayos clínicos multicéntricos y con la conveniencia de buscar expertos en determinadas especialidades y aclarar que cada institución mediante su comité de ética institucional puede aprobar la participación o no en

el ensayo clínico, independiente de que exista un comité de revisión y ética que lo haya evaluado.¹⁵

La etapa de desarrollo clínico constituye uno de los procesos más largos y costosos de la ruta crítica de evaluación de un medicamento. Incluso tras años de investigaciones y pruebas laboriosas, apenas un pequeño por ciento de agentes anticancerígenos que salen de los laboratorios logran llegar al paciente y demostrar ser eficaces y bien tolerados.¹⁶

El objetivo del descubrimiento de nuevos fármacos contra el cáncer en el plano farmacológico se centra en los siguientes elementos: reducción de la toxicidad mediante la búsqueda de fármacos más específicos dirigidos a blancos en las células, una vía óptima de administración, un mejor control de los efectos colaterales y un mayor efecto antitumoral, en términos de aumento de la duración de la respuesta objetiva, supervivencia y posibilidad de curación, sin dejar de incluir el incremento de la calidad de vida con la disminución de los síntomas de la enfermedad y el aumento del bienestar del paciente.¹⁷

Los productos que con mayor tendencia se evalúan clínicamente se dividen en 5 grupos fundamentales: 1) análogos de fármacos ya conocidos, donde se trabaja hacia la búsqueda de una menor toxicidad, mayor espectro de actividad antitumoral y mayor actividad sobre los tumores resistentes; 2) fármacos dirigidos a blancos moleculares (inhibidores de ciclinas y antiangiogénicos); 3) fármacos con marcada actividad antitumoral *in vivo* sobre modelos experimentales resistentes a la quimioterapia; 4) moduladores bioquímicos de drogas conocidas y 5) vacunas terapéuticas, anticuerpos monoclonales y anti-hormonas.¹⁸

El Polo Científico del Oeste de La Habana se presenta como exponente de los logros alcanzados por estos centros productivos. Está especializado en fomentar las investigaciones en la esfera de la Biotecnología con la producción de vacunas y medicamentos así como la creación de la llamada Reserva Científica con los jóvenes que manifiestan cualidades para la investigación científica. Uno de sus mayores logros lo constituyen las vacunas anti-hepatitis B recombinante y la antimeningocócica (Cuba es propietaria de su patente y de su tecnología) cuyos ingresos al país por exportación han alcanzado más de los 400 millones de dólares.

Un propósito importante, a partir de su creación, fue conformar una red de ensayos multicéntricos que contara con un conjunto de instituciones en las diferentes especialidades donde se ejecutaran los estudios.¹⁹ Esta red permite la realización de ensayos clínicos multicéntricos en el país con el fin de aumentar la eficiencia, alcanzar los resultados a

mayor velocidad y con los estándares de calidad requeridos. Todo lo cual fue posible por disponer de un sistema de salud único y contar con la infraestructura y preparación científica adecuada del personal de la salud en todas las provincias.²⁰

La red tiene sus unidades funcionales en las Facultades de Ciencias Médicas del país (Fig.), con más de 30 profesionales, que comparten la docencia con la conducción de los ensayos.



Fig. Red Nacional Coordinadora de Ensayos Clínicos.

Estas investigaciones clínicas se ejecutan en los servicios asistenciales de los hospitales adscritos a las facultades de cada territorio. Para su adecuado funcionamiento la red está estructurada en 3 subcentros y 12 grupos de coordinación provinciales; y todos se encuentran subordinados, en cuanto a metodología, al CENCEC. Tienen como responsabilidad la coordinación, aseguramiento de calidad y formación de recursos humanos para la investigación clínica en su territorio.

Para la realización de ensayos clínicos el CENCEC utiliza, además, la Red Nacional de Unidades Clínicas para la Ejecución de los Ensayos Clínicos, que está conformada por unidades hospitalarias de todo el país con el fin de fomentar el desarrollo de ensayos multicéntricos, cubrir la demanda de solicitudes de ensayos clínicos, acelerar la inclusión de pacientes y por consiguiente el proceso de desarrollo del producto y posterior registro.²⁰ Se han terminado 131 ensayos, cada uno de ellos resultado de tres y cuatro años de trabajo, en los cuales se dan resultados parciales. Están involucrados 435 sitios clínicos de más de 134 instituciones de salud, incluidos unos 72 policlínicos. Uno de los principales logros de esa institución ha sido la creación del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, un trabajo que se inició a finales del año 2006 y que convirtió a Cuba en el primer país de la

región en obtener la categoría de registro primario de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los ensayos multicéntricos se realizan a través de la aplicación de un único protocolo en varios sitios clínicos del país y requiere una coordinación especializada, uniformación de criterios, monitoreo y obtención de datos de forma centralizada. Sus objetivos fundamentales son: lograr una mayor velocidad en la inclusión de pacientes para obtener los resultados, y lograr que la eficacia sea más cercana a la efectividad. ²¹

En nuestra provincia existen dos coordinadoras provinciales de ensayos clínicos, una en la Filial de Ciencias Médicas de Bayamo que atiende la región del Cauto (municipios: Bayamo, Jiguaní, Guisa, Río Cauto, Cauto Cristo y Buey Arriba) que se encarga de controlar y coordinar la ejecución de los mismos en 3 sitios clínicos: Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Policlínico Jimmy Hirzel y Policlínico René Vallejo y otra en la Universidad de Ciencias Médicas Granma que atiende la región del Golfo (municipios: Manzanillo, Yara, Bartolomé Masó, Campechuela, Media Luna, Niquero y Pilón) que se encarga de controlar y coordinar la ejecución de los mismos en 2 sitios clínicos: Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celia Sánchez Manduley y Policlínico Universitario Ángel Ortiz Vázquez.

Los ensayos clínicos en ejecución en el 2014 en la provincia, por la organización teniendo en cuenta los centros promotores, los productos evaluados y sus categorías, los sitios e investigadores clínicos involucrados y los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen general.

2014	Número
Ensayos clínicos en ejecución	12
Centro promotor	3
Productos	8
Sitios-ensayo clínico	2
Investigadores - ensayo clínico	72
Promedio investigadores por ensayo clínico	6
Pacientes incluidos	171

En el periodo de análisis se ejecutan 12 ensayos clínicos, con un total de 8 productos evaluados correspondientes a 3 centros promotores. El número total de sitios clínicos -

ensayos clínicos fue de 2 y participaron un total de 72 investigadores. Se incluyeron 171 pacientes en todo el período.

Si se analizan según el centro promotor (tabla 2), el Centro de Inmunología Molecular (CIM) constituyen el 83.4 % del total de ensayos ejecutados, mientras el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) representan el 16% restante.

Tabla 2. Ensayos clínicos y productos evaluados por promotor.

Centros promotores	Ensayos clínicos	%	Productos evaluados	%
CIGB	1	8.3	1	12.5
CIM	10	83.4	6	75
CENSA	1	8.3	1	12.5
Total	12	100	8	100

La labor de las coordinadoras ha contribuido a la obtención del registro sanitario de los productos en Cuba, y en algunos casos con el registro internacional, lo que repercute en la posible comercialización de los productos fuera del país con el consiguiente impacto económico para el desarrollo integral de la sociedad.

La muestra más fehaciente del logro de los objetivos trazados desde el inicio es el total de ensayos clínicos terminados que contribuyeron al registro sanitario de un grupo importante de productos biotecnológicos y farmacéuticos desde que se inició esta actividad en 1991 en la provincia, la participación activa del sistema de salud en el programa de ensayos clínicos y la modificación de indicadores de salud, de patrones de atención médica y perfeccionamiento de la masa crítica del personal de la salud.

CONCLUSIONES

Actualmente se ejecutan 12 ensayos clínicos nacionales entre el Hospital Celia Sánchez Manduley y el Policlínico Ángel Ortiz Vázquez. Los centros con una mayor contribución son: el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), el Centro de Inmunología Molecular (CIM) y el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suzuki C, Jacobson H, Hatschek T, Torkzad MR, Boden K, Erikson-Alm Y, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations.

-
- Radiographics [Internet]. 2008 [citado 20 Jul 2014]; 28(2). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349443>
2. Armitage P. Bradford Hill and the randomized controlled trial. *Pharmaceut Med.* 1992; 6: 23-7.
 3. Hil TP. Phase 0 trials: Are they ethicalle challenged? *Clin Cancer Research.* 2007; 13: 783.
 4. Humanismo, educación y cultura. México: El Colegio Nacional; 1978.
 5. Perdomo Leyva D. Los ensayos clínicos terapéuticos. *MEDISAN [Internet]* 2004 [citado 24 de abril del 2013]; 8(2). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_2_04/san01204.htm
 6. Simeón R Elena. La ciencia y la tecnología en Cuba. *Rev Cubana Med Trop [Internet].* 1997 Dic [citado 23 de octubre de 2014]; 49(3): 153-160. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601997000300001&lng=es
 7. Aguirre F. Las Buenas Prácticas Clínicas en los sitios de investigación. *Rev Méd Electrón [Internet].* 2008 sept-oct [citado 23 de julio 2013]; 30(5). Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol5%202008/revista%20medica%20vol5%202008.htm>
 8. Pascual López María Amparo, Jiménez Rivero Gladys, Torres Pombert Ania, Fors López Martha María, López Zayas Isabel. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. *Rev Cubana Farm [revista en la Internet].* 2011 Mar [citado 2015 Jun 17]; 45(1): 4-18. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100002&lng=es
 9. Schuchman M. Comercializing Clinical Trials-Risks and Benefits of the CRO Boom. *N Engl J Med* 2007; 357(14): 1365.
 10. Lage A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. *Nature Immunol* 2008; 9(2): 109-12.

11. Pascual M, Jiménez G, Torres A, Fors M, López I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 Mar [citado 2014 Mayo 28];45(1):4-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100002&lng=es
12. Cruz-Coke MR. Introducción de la bioética en la medicina contemporánea. Rev Med Chile 1995; 123(3):363-7.
13. Figueroa CG. ¿Por qué bioética hoy? Rev Med Chile 1995; 123(6):777-84.
14. Patlak P, Nass S. Improving the Quality of Cancer trials summary. Washington: National Academies Press; 2008.
15. Kinders RJ. Preclinical modeling of phase 0 clinical trials. Qualification of a pharmacodynamic assay of poly (ADP-Ribose) polimerase in tumor biopsies of mouse xenografts. Clin Cancer Rerearch 2008; 14(21): 6877-85.
16. Patlak P, Nass S. Improving the Quality of Cancer trials summary. Washington: National Academies Press; 2008.
17. Lage Dávila Agustín. El doble paradigma de la investigación clínica. Rev Cubana Farm [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2015 Jun 17]; 45(1): 1-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100001&lng=es
18. Pocock SJ. Clinical Trial: a practical approach. Chichester: John Wiley and Sons; 2004.
19. La Organización de los Ensayos Clínicos en Cuba. Los Ensayos Clínicos Multicéntricos. Varadero: CENCEC; 2003.
20. Laporte JR. Principios Básicos de Investigación Clínica. Barcelona: Ergon SA; 1993.
21. Patlak P, Nass S. Improving the Quality of Cancer trials summary. Washington: National Academies Press; 2008.

Recibido: 20 de diciembre del 2014.

Aprobado: 25 de abril del 2015.

Nora María Piquet Roca. Universidad de Ciencias Médicas. Manzanillo. Granma, Cuba.

E-mail: piquet@infomed.sld.cu