Latin American Journal of Pharmacy
(formerly *Acta Farmacéutica Bonaerense)*
Lat. Am. J. Pharm. **27** (1): 144-50 (2008)

Notas al Editor

Recibido el 14 de mayo de 2007
Aceptado el 10 de noviembre de 2007

Conocimiento y Desempeño de Buenas Prácticas Clínicas en Equipos de Investigación en Santiago de Cuba

Lisset ORTIZ *[1], Elsa MORA [2], Doris PERDOMO [3] & Yaimarelis SAUMELL [3]

[1] *Universidad de Oriente, Departamento de Farmacia. Patricio Lumumba s/n. Código Postal: 90500. Santiago de Cuba. Cuba.*

[2] *Laboratorio Oriente. Calle M s/n entre 4 y 5, Sueño. Código Postal: 90400, Santiago de Cuba. Cuba.*

[3] *Instituto Superior de Ciencias Médicas, Departamento de Ensayos Clínicos. Ave. Las Américas s/n entre E e I, Sueño. Código Postal: 90400, Santiago de Cuba. Cuba.*

RESUMEN. Se evaluó el nivel de conocimiento y desempeño de Buenas Practicas Clínicas de los investigadores participantes en ensayos clínicos en ejecución en 5 centros asistenciales, desde febrero a abril de 2006. El nivel de conocimiento se evaluó mediante una encuesta, clasificándose en conocedor, poco conocedor y no conocedor. El desempeño se evaluó en adecuado e inadecuado, a través de entrevistas y Visitas de Control de Calidad (VCC). Se realizó una evaluación general teniendo en cuenta las entrevistas y las VCC. El 67% de la muestra clasificó como conocedor. Con respecto al desempeño, el 57,6% fue inadecuado. Estos resultados demuestran, pese a lo hecho hasta el presente, una preparación insuficiente de estos profesionales en el tema y la inminente necesidad de capacitación de los mismos.

SUMMARY. "Knowledge and Performance of Good Clinical Practices in Investigation Equipments". The level of knowledge and performance of Good Clinical Practices of the participant investigators in clinical tests was carried out in five hospitals, on February-April, 2006. The knowledge level was evaluated by means of an inquiry, classifying the investigators as expert, scanty expert and not expert. The performance was evaluated as adequete or inadequate, by means of interviews and Quality Control Visits (QCV). According to the results of interviews and QCV 67% of the participants were classified as experts. With respect to performance, 57.6% were inadequate. The results demonstrate that the preparation of these professionals in this mater is still insufficient and that is imminent the necessity of a qualification.

INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico se considera el patrón de oro para las evaluaciones de los nuevos productos y constituye actualmente la mejor herramienta para evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento. La frase *Ensayo Clínico* aparece por primera vez en una publicación anónima de la revista británica Lancet en 1931 y coincide con la constitución del Comité de Ensayos Clínicos por el Medical Researh Council del Reino Unido. Más tarde Sir Austin Bradford Hill, considerado el padre del ensayo clínico moderno, publicó el primer libro sobre el tema, denominado Principles of Medical Statistic. El concepto sobre ensayos clínicos ha sufrido transformaciones a través del tiempo, encontrándose diferentes limitaciones en muchos de estos conceptos, quedando aprobada una definición mucho más amplia que dice: "Un ensayo clínico/estudio clínico es cualquier investigación en sujetos humanos, dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto, con el objetivo de determinar su seguridad y/o eficacia" [1,2].

Para lograr que el estudio sea seguro y garantizar el buen estado de las personas incluidas en esta investigación, la estructura científico-metodológica necesita apoyarse en la ética de la investigación clínica, representada por un tipo específico de metodología que son las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Las BPC son estándares nacionales e internacionales éticos y de calidad

PALABRAS CLAVE: Buenas Prácticas Clínicas, BPC, Conocimiento, Desempeño, Ensayos clínicos.
KEY WORDS: Clinical Trials, Good Clinical Practices, GCP, Knowledge, Performance.

* Autor a quien dirigir la correspondencia- *E-mail:* lisset@cnt.uo.edu.cu

ISSN 0326-2383

científica para diseñar, conducir, registrar y reportar los ensayos clínicos. El cumplimiento de estas proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles. Las BPC son un conjunto de normas para el diseño, dirección, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos, que aseguran que los datos obtenidos son correctos y verdaderos, además de proteger los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo [1-3].

Para que un medicamento, después de registrado en su país pueda ser comercializado en otro, debe cumplimentar los requisitos de la Agencia Reguladora del mismo y por ende de las buenas prácticas de ese país. Para disponer de una norma unificada entre los países de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, con el objetivo de facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades de estas jurisdicciones, tuvo lugar la Conferencia Internacional de Armonización, conferencia tripartita en la que participaron los centros productores y agencia reguladoras de estos países [4,5].

La Agencia Reguladora de Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), estableció en 2000 las Directrices de BPC Cubanas las cuales cuentan, al igual que sus similares, con un glosario detallado de todos los términos que se manejan en un ensayo clínico, los principios básicos y las responsabilidades de cada integrante del proceso y del equipo de investigación. En el año 1992 Santiago de Cuba se vinculó a los ensayos clínicos terapéuticos, a raíz de la creación de la Red Nacional por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Actualmente en Santiago se encuentran en ejecución 20 ensayos clínicos y 3 en planificación [6,7].

Los ensayos clínicos son relativamente jóvenes pero en razón de los frecuentes errores cometidos es necesaria la estricta y correcta selección de los investigadores que participaran en los mismos, que deben tener amplio conocimiento de las BPC [8]. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar el nivel de conocimiento y de desempeño en Buenas Prácticas Clínicas de los miembros de los equipos de investigación para ensayos coordinados por el CENCEC, de diferentes hospitales de Santiago de Cuba.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo para evaluar el nivel de conocimiento y desempeño en BPC de los miembros de los equipos de investigación de diferentes ensayos clínicos que se están ejecutando en los hospitales: Provincial Docente "Saturnino Lora", Clínico Quirúrgico "Juan Bruno Zayas", Oncológico "Conrado Benítez", Infantil Sur e Infantil Norte, en el período comprendido entre Febrero y Abril de 2006. El universo de estudio coincide con la muestra que estuvo constituida por todos los profesionales de salud pública de la provincia de Santiago de Cuba, pertenecientes a los equipos de investigación de ensayos clínicos coordinados por el CENCEC [9].

Caracterización de la población

Para ello se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: 1) Formación profesional y especialidad (Médico, Licenciado, Técnico; en el caso de los médicos se tuvo en cuenta además la 1ra y 2da especialidad); 2) Grado Científico (Médico, Licenciado, Master, Doctor en ciencias); 3) Categoría Investigativa (Aspirante de Investigador, Investigador Auxiliar, Investigador Agregado, Investigador Titular); 4) Función en el equipo de investigación (Investigador responsable, Co-investigador, Farmacia, Coordinador de la investigación clínica, Enfermera).

Evaluación del nivel de conocimiento

Se realizó a través de un test de competencia (Fig. 1) diseñado por los autores. De acuerdo a los resultados los participantes se clasificaron en tres categorías: a) Conocedor (80 puntos o más), b) Poco conocedor (entre 79 y 60 puntos) y c) No conocedor (menos de 60 puntos).

Evaluación del desempeño

El desempeño se evaluó por una entrevista (Fig. 2) confeccionada por los autores y por el resultado de las Visitas de Control de Calidad realizada por los Asistentes de Investigación Clínica, cumpliendo con los Procedimientos Normalizados de Operación del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Con estos datos se realizó una evaluación final y se clasificó según criterio de los autores en: a) Adecuado (cuando obtenga calificación excelente, muy bien o bien) y b) Inadecuado (cuando obtenga calificación regular o mal).

Se utilizó una clave para calificar la entrevista empleando la siguiente escala, establecida

La presente encuesta tiene por objeto determinar el nivel de conocimiento que poseen los investigadores vinculados a ensayos clínicos, con el fin de dirigir los cursos de postgrado a esas dificultades específicas.

1. *Seleccione la mejor respuesta que complete el enunciado en cada caso.*
   a. Las Buenas Prácticas Clínicas aseguran ....
      o La calidad científica y ética de los ensayos clínicos.
      o La Credibilidad y confiabilidad de los resultados.
      o La venta de medicamentos.
   b. Los Comités de Ética de la Investigación Científica son los responsables de velar por ....
      o Los intereses del centro promotor.
      o Los intereses del sujeto de la investigación.
      o Los intereses del hospital.
   c. Cuando se elabora un modelo del Cuaderno de Recogida de Datos se debe garantizar ....
      o La protección de la identidad del investigador.
      o La protección de la identidad del enfermo.
      o No hay nada que proteger.
2. *Clasifique las siguientes afirmaciones en verdaderas(V) o falsas (F).*
   a) ____ El procedimiento del Consentimiento Informado termina con la firma del modelo por el investigador, el voluntario y el testigo.
   b) ____ Los sujetos humanos en investigación solo tienen derecho a recibir la información que contiene el modelo del Consentimiento Informado.
   c) ____ El sujeto debe recibir y conservar una copia firmada del Consentimiento y de la información escrita.
   d) ____ La revisión y aprobación del protocolo y del modelo de consentimiento por los Comités de Ética permite asegurar que el procedimiento se ejecuta correctamente.
   e) ____ En los ensayos a ciegas no se debe informar al paciente que tanto él como su médico no conocerán el tratamiento que recibirá. Esto se hace con el objetivo de no asustar al paciente injustificadamente.
3. *Marque con una X los elementos que considera principios básicos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).*
   a) ____ Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con las BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
   b) ____ Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar y estar descritos en un protocolo claro y no detallado.
   c) ____ Cada individuo implicado en la realización de un ensayo clínico debe ser cualificado por educación, formación y experiencia para realizar su labor.
   d) ____ No será necesario obtener un consentimiento informado de cada sujeto previamente a su participación en la investigación.
4. *Marque con una X los pilares de las BPC*
   a) ____ El producto de la investigación
   b) ____ La documentación
   c) ____ El Consejo Científico Institucional
   d) ____ La ética
   e ____ El Comité de Ética
   f) ____ El aseguramiento de la calidad
   g) ____ El manual del investigador
   h) ____ La estadística
5. *Seleccione con una X el enunciado que complete cada información*
   a) Las BPC son estándares ....
      ____ nacionales e internacionales de ética y calidad científica.
      ____ de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) que sólo se acepta en la Unión Europea.
      ____ para el diseño, conducción pero no para el monitoreo de los ensayos clínicos.
   b) Para corregir un error usted ....
      ____ lo tacha, de tal forma que no puede verse el dato errado.
      ____ le pasa una línea que se pueda ver el dato corregido, fecha y firma.
      ____ le hace una cruz encima y lo firma.

Figura 1. Test para evaluar el nivel de conocimiento de Buenas Prácticas Clínicas.

A- Caracterización de los investigadores

1. Formación profesional
   a) Médico: ___ b) Licenciado: ___ c) Técnico: ___
   Para el caso de los médicos se definirá además:
   1ra especialidad _____
   2da especialidad _____

2. Grado científico:
   Master _____ Doctor en Ciencias_____

3. Categoría investigativa:
   Aspirante a investigador _____ Investigador agregado ____
   Investigador auxiliar _____ Investigador titular _____

4. Función en el equipo de investigación:
   * Investigador responsable ___
   * Co-investigador ___
   * Farmacia ___
   * Coordinador de la Investigación Clínica ___
   * Enfermera ___

B- Preguntas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

1. Las Buenas Prácticas de Documentación definen que debe registrarse en la historia clínica en cada consulta. Asigne un número de acuerdo a la consulta que le corresponde.
   Considere el orden siguiente:
   1 Primera consulta
   2 Consulta de inicio del ensayo
   3 Consulta donde se decide la inclusión
   ___ Discusión de cada criterio de inclusión y exclusión
   ___ Confección del cronograma
   ___ Historia de la enfermedad actual
   ___ Discusión diagnóstica
   ___ Análisis de los resultados de laboratorio
   ___ Se entrega el consentimiento informado

2. Seleccione si es verdadero (V) o falso (F)
   ___ El responsable de recoger el Producto de Investigación en farmacia y devolver el vacío es el médico.
   ___ Si el paciente está en la fecha límite para su administración y el producto llega con una temperatura superior a la establecida se debe recibir para evitar la salida del paciente del ensayo.
   ___ Existe un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) accesible sobre como operar con el producto de investigación en caso de emergencia o en ausencia del farmacéutico de la investigación.

3. La carpeta del investigador debe contener (Marque con una X)
   ___ Registro de auditoria al ensayo
   ___ Autorización de la Agencia Reguladora
   ___ Las historias clínicas de los pacientes incluidos
   ___ Registro de pacientes incluidos y no incluidos
   ___ Registro de resultados de laboratorio clínico

4. Marque con un X los planteamientos que usted considera se corresponden con una auditoria.
   ____ Son un tipo de visita de monitorización a un ensayo clínico
   ____ Son una entrevista que hace el auditor al investigador clínico
   ____ Se hace de manera sorpresiva a los sitios clínicos
   ____ Dejan constancia en el sitio clínico

5. ¿Qué haría usted si un paciente presenta un evento adverso que provoque su hospitalización? (Marque con una X)
   ____ Suspende el tratamiento que le fue asignado al paciente
   ____ Llena el Reporte Expedito debido a la gravedad del evento
   ____ Se comunica inmediatamente con: Agencia reguladora ____
   Centro promotor _____ Centro coordinador del ensayo____
   ____ Califica el evento como ligero

Figura 2. Entrevista al equipo de investigación para evaluar el desempeño.

por el Ministerio de Educación 10: Excelente (90-100), Muy bien (80-89), Bien (70-79) Regular (60- 69) y Mal (0-59).

Obtención de la Información

La caracterización de la muestra se realizó mediante la entrevista a los investigadores. En aquellos casos que no estuvieron completos se revisaron los *curriculum vitae* de los investigadores presentes en las carpetas de los Ensayos Clínicos en los cuales participan. La evaluación del nivel de conocimiento se hizo a través de un test tipo encuesta confeccionado y aplicado por los autores con ese fin. El desempeño se evaluó considerando los resultados de la entrevista diseñada y aplicada por los autores y los resultados de las Visitas de Control de Calidad realizadas por los Asistentes de Investigación Clínica del Subcentro de Ensayo Clínicos del Instituto Superior de Ciencias Medicas de nuestra provincia, a los sitios clínicos [11].

Procesamiento de la información

Por su diseño este estudio es plenamente descriptivo; su análisis estadístico se sustentó en la determinación de porcentajes y frecuencias relativas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización de la Población

La población en estudio estuvo compuesta por 33 profesionales miembros de los equipos de investigación, de los cuales 15 son médicos, 15 licenciados y 3 son técnicos. En la Tabla 1 se muestra la distribución por especialidades médicas, con predominio de la Oncología (33,3%) y en segundo lugar la Medicina Interna, la Hematología y la Imagenología, con un valor de 13,3% cada uno. Estos resultados obedecen a que en nuestra provincia predominan los ensayos clínicos oncológicos (12 de los 20 ensayos en ejecución en el momento de realizada la investigación). Los especialistas en Medicina Interna son investigadores de ensayos de oncología específicamente para cáncer de pulmón.

La especialidad de Imagenología comparte el segundo lugar porque está presente en 9 ensayos. La frecuencia de aparición de la especialidad de Hematología se justifica porque en este servicio hay un total de 4 ensayos clínicos.

Las especialidades con grado científico de licenciados se muestran en la Tabla 2: hay 6 profesionales en ciencias farmacéuticas y 9 en enfermería. Esto puede deberse a que las 3 coordinadoras de sitio entrevistadas son licenciadas en enfermería y a que los farmacéuticos están vinculados a varios ensayos por haber menor disponibilidad del personal farmacéutico que de enfermería en los hospitales.

Especialidad	Nº de individuos	Porcentaje
Medicina Interna	2	13,3
Urología	1	6,7
Anatomía Patológica	1	6,7
Oncología	5	33,3
Hematología	2	13,3
Pediatría	1	6,7
Dermatología	1	6,7
Imagenología	2	13,3
Total	15	100

Tabla 1. Médicos por Especialidad.

Especialidad	Nº de individuos	Porcentaje
Farmacia	6	40
Enfermería	9	60
Total	15	100

Tabla 2. Licenciados por Especialidad.

Teniendo en cuenta el Grado Científico y la Categoría Científica de los médicos, solo uno resultó ser Doctor en Ciencias e Investigador Titular. El resto de la muestra carece de ambas. En la Tabla 3 se puede observar que los técnicos se distribuyen en dos especialidades, un 66.7% en farmacia y un 33.3% enfermería.

Especialidad	Nº de individuos	Porcentaje
Farmacia	2	66,7
Enfermería	1	33,3
Total	3	100

Tabla 3. Técnicos por Especialidad.

Con respecto a la función en el equipo de investigación, en la Tabla 4 se puede apreciar la distribución de frecuencias relativas. Predominando los investigadores responsables para un total de 11, seguido de farmacia con 8 miembros y en tercer lugar enfermería con 7 miembros. En relación con los sitios clínicos, 3 Investigador Responsables se desempeñaban en los Hospitales Provincial, Infantil Sur y Oncológico. Los farmacéuticos predominaron en el Oncológico con un valor de 4 al igual que enfermería, hecho que se justifica porque en este sitio se es-

Hospital	IR	Co-I	CIC	F	E
Provincial	3	3	1	2	2
Clínico Q.	2	0	0	1	0
Infantil Sur	3	0	1	0	1
Infantil Norte	0	0	0	1	0
Oncológico	3	1	1	4	4
Total	11	4	3	8	7

Tabla 4. Función en el Equipo de Investigación Según Sitio Clínico. IR: Investigador Responsable. Co-I: Co-investigador. CIC: Coordinador de la Investigación Clínica. F: Farmacia. E: Enfermería.

taban ejecutando 8 ensayos clínicos durante la investigación.

Evaluación del Grado de Conocimiento de Buenas Prácticas Clínicas de los Miembros de los Equipos de Investigación.

Del total de los profesionales encuestados, 22 resultaron conocedores, 10 poco conocedores y 1 no conocedor, con porcentajes de 67%, 30% y 3%, respectivamente. Estos resultados coinciden con estudios que reportan un 62.8% de conocimiento adecuado [12].

La Fig. 3 muestra el grado de conocimiento sobre las BPC con respecto a los sitios clínicos. En el Hospital Provincial, 6 de las 11 personas encuestadas se comportan como conocedoras y 5 como poco conocedoras. En el Hospital Juan Bruno Zayas 2 investigadores se evalúan como conocedores y 1 como poco conocedor. En el Hospital Infantil Sur la distribución fue de 4 conocedores y uno no conocedor y en el Oncológico esta relación fue de 10 a 3. Finalmente, en

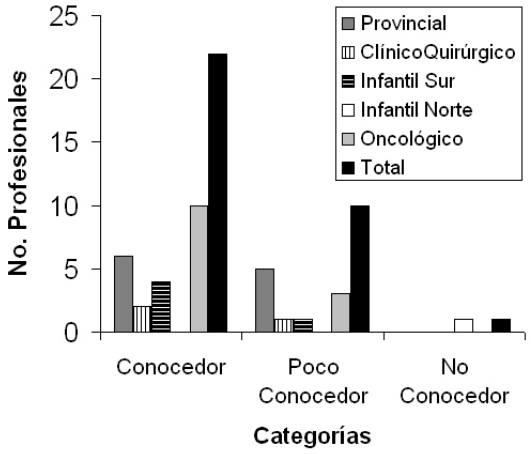

Figura 3. Comportamiento del grado de conocimiento de Buenas Prácticas Clínicas por Sitio Clínico.

el Infantil Norte se entrevistó a un único profesional que resultó no conocedor. El hospital de mejores resultados fue el Infantil Sur con un 80% de conocimiento contrastando con el "Saturnino Lora" que obtuvo un 45.5% en la categoría de poco conocedor.

Evaluación del desempeño mediante la entrevista

En la Fig. 4 se puede apreciar que 17 de los 33 profesionales que constituyeron la muestra tuvieron un desempeño inadecuado. El sitio de mejor comportamiento, de acuerdo a la entrevista, fue el Hospital Infantil Sur, donde el total de sus miembros tuvieron un desempeño adecuado. Los resultados menos satisfactorios se obtuvieron en los hospitales Infantil Norte y Clínico Quirúrgico, con valores de desempeño inadecuado de 100 y 66,7%, respectivamente; hay que considerar que en el Infantil Norte se evaluó un solo miembro.

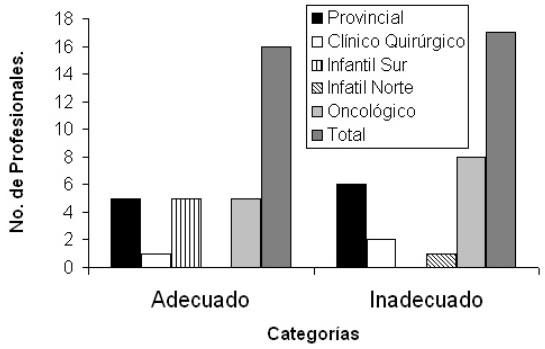

Figura 4. Evaluación del desempeño mediante entrevista por Sitio Clínico.

Evaluación de desempeño mediante visitas de control de calidad

De acuerdo a las realizadas durante el monitoreo de la calidad de los ensayos clínicos (Visitas de Control de Calidad) a los sitios clínicos se obtuvo un predominio del desempeño adecuado para un número de 26 profesionales se muestra en la Fig. 5. El porcentaje de adecuación más alto lo obtuvo el Infantil Norte con 100 y en segundo lugar el Provincial con un 81,8%. El Hospital "Juan Bruno Zayas" mostró un 33,3% de desempeño inadecuado. Los resultados obtenidos indican que la formación práctica de los miembros de los equipos de investigación es superior a la teórica pero aún así es insuficiente.

De acuerdo a los resultados que arrojó este estudio sólo el 42,4% de los investigadores encuestados y visitados se desempeñan adecuada-

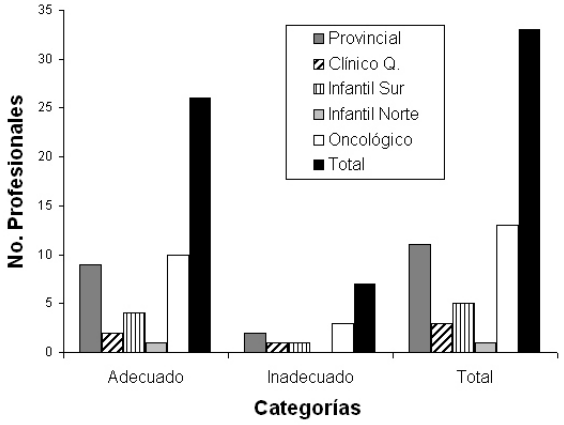

Figura 5. Evaluación del desempeño mediante visitas de control de calidad.

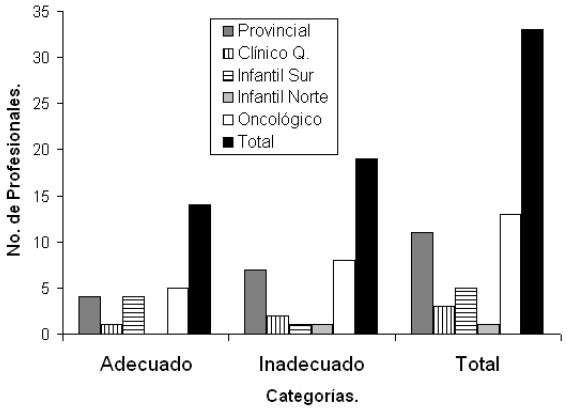

Figura 6. Evaluación final del desempeño.

mente en lo referente a Buenas Prácticas Clínicas, hecho que resulta alarmante, considerando que estas normas son las que garantizan la protección de los individuos incluidos en la investigación. En la Fig. 6 se puede observar que los valores más altos de adecuación los obtuvo el Infantil Sur con 80%, mientras que los peores resultados corresponden al Infantil Norte y al Clínico Quirúrgico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Como resultado del presente estudio pudo comprobarse que el 3% de la muestra posee Grado Científico, al igual que Categoría Científica. Aunque sólo se obtuvo un 3% de no conocedores, consideramos que es insuficiente la preparación sobre el tema. El desempeño fue inadecuado en un 57.6% de los profesionales.

En función de estos resultados, se recomienda; 1) Promover la obtención de Categorías Científicas y Grados Científicos superiores en los profesionales vinculados en investigaciones clínicas; 2) Incrementar la capacitación de los miembros de los equipos de investigación en BPC ya sea mediante cursos, folletos u otros métodos y 3) Realizar un estudio de intervención sobre el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández, A. (2003) *"Fundamento de los Ensayos Clínicos",* en "Farmacología General" (Colectivo de Autores), Ciencias Médicas, Cuba, Vol. I, págs. 36-58.
2. Bakke, O.M, X. Larné Cladellas & F. García Alonso (1994) *"Ensayos Clínicos con Medicamentos. Fundamentos Básicos Metodología y Práctica. Barcelona",* DOXMA, España, págs. 13-4.
3. CECMED (2000) *"Normas de Buenas Prácticas Clínicas Cubanas".* Edición. Ciencias Médicas, Cuba.
4. International Conference on Harmonisation (1996) *General considerations por Clinical Trials.* IFPMA. Suiza. (http: // www.ich.org / pdfich / e6.pdf). Accedido 2006.
5. Peña, L. Torres, OJ. Cevallos, J. Torres, F. Martínez, L. Sancho-Garnier, H. (2002) *Drug Inf. J.* **36**: 743-750.
6. Aspectos Importantes de BPC. Grupo de BPC. Departamento de Inmunofarmacología. Centro de Inmunología molecular. Marzo, 2003.
7. Laporte, J.R. *Principios Básicos de Investigación Clínica.* http://www.icf.uab.es/llibre/Cap-3.htm. Accedido 2006.
8. Janos, D. (2003) *Appl. Clin. Trials* **2**: 56-66.
9. Fernández SP. (2001) *"Tipos de Estudios Clínicos Epidemiológicos".* http://www.fisterra.com/material/investiga/6tipos_estudios.htm. Accedido 2006.
10. MINED, Cuba (1994) Ratificación del Rendimiento Escolar. Educación Preescolar, Primaria y Especial.
11. CENCEC (2002) *Procedimiento Normalizado de Trabajo. Visita de Control de Calidad en el sitio de la investigación.* Cuba.
12. Proveyer, D.S., M.I. Rodrigues & R.R. Ortiz (2003) *Rev. Cubana Med.* **42** (4). Anexo 1.