

Medicent Electrón. 2017 jul.-sep.;21(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL**Estrategia para fomentar la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en ensayos clínicos****Strategy to promote adverse event detection, management and reporting in clinical trials****Rayza Marrero Toledo¹, Osmany Garcés Guerra², Migdacelys Arbolaez Estrada¹, Migdalia Rodríguez Rodríguez¹, Rayza Méndez Triana¹**

1. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Grupo provincial de Villa Clara. Cuba.
Correo electrónico: osmanygg@infomed.sld.cu
2. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

Introducción: los ensayos clínicos constituyen una oportunidad casi única para establecer la eficacia de un determinado producto, así como, la frecuencia e intensidad con que se presentan los eventos adversos (sic).

Objetivo: para caracterizar la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en los ensayos clínicos y elaborar una estrategia, se realizó una investigación en sistemas y servicios de salud, de tipo observacional descriptivo, de corte transversal, y se analizó la estructura y el proceso del sistema.

Métodos: el contexto espacial fue el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau» de Santa Clara, en el período de marzo de 2014 a junio de 2015, y se utilizó la planificación estratégica como guía metodológica. La muestra estuvo conformada por los investigadores clínicos y los ensayos monitorizados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Resultados: la caracterización evidenció una estructura medianamente adecuada, al resultar parcialmente disponible la documentación y los recursos humanos, parcialmente suficientes los recursos materiales y referir altas necesidades de conocimiento más del 64 % de los profesionales; el proceso se consideró parcialmente adecuado, al constatar que la calidad de las evoluciones médicas no era adecuada, las evoluciones de enfermería se consideraron adecuadas y la calidad de la notificación, medianamente adecuada. Para dar solución a esta problemática y teniendo en cuenta los resultados, se elaboró una estrategia de intervención para fomentar la detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos (sic), la cual fue valorada por los expertos de muy adecuada.

DeCS: ensayo clínico.

ABSTRACT

Introduction: clinical trials are almost a unique opportunity to establish the efficacy of a certain product, as well as, the frequency and intensity in which adverse events occur.

Objective: an observational, cross-sectional descriptive study in health systems and services was carried out, as well as, the structure and process of the system were analyzed in order to characterize adverse event detection, management and reporting in clinical trials and to elaborate a strategy.

Methods: the study was carried out at "Dr. Celestino Hernández Robau" University Hospital from Santa Clara between March, 2014 and June, 2015, and the strategic plan was used as a methodological guide. Clinical researchers and trials monitored by the National Coordinating Center of Clinical Trials were taken as sample.

Results: characterization showed a moderately adequate structure since documentation and human resources were partially available, material resources were partially sufficient and more than the 64 % of professionals refer high learning needs; process was considered partially adequate since quality of medical evolutions was not considered adequate, nurse evolutions were adequate and quality of reporting moderately adequate. To solve this problem and taking into account the results obtained, an interventional strategy was elaborated to promote adverse event detection, management and reporting in clinical trials, which was evaluated by experts as appropriate.

DeCS: clinical trials.

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos (EC) tienen como objetivo proporcionar a los pacientes las terapias clínicas más seguras y potencialmente más efectivas, para lo cual deben cumplir estrictos principios éticos y científicos.¹ La vigilancia de la seguridad del producto en investigación está basada en la notificación de los eventos adversos (sic) ocurridos durante la realización de los estudios clínicos,² ya que todos los medicamentos pueden producir efectos secundarios, y es necesario decidir si este compensa al efecto beneficioso que produce.³

La información necesaria que avala la eficacia (beneficio) y la seguridad (riesgo) en humanos se obtiene durante los ensayos clínicos; de ahí que identificar cualquier evento adverso, relacionado o no con el producto, constituye un objetivo permanente de estos estudios.⁴ La metodología para clasificar la frecuencia, duración, intensidad y gravedad de los eventos adversos en los EC debe ser precisa.^{5,6}

El Centro estatal para el control de medicamentos y diagnosticadores (CECMED), como autoridad reguladora de medicamentos (ARM) en Cuba, es el encargado de garantizar la protección, derechos y beneficios de los sujetos (voluntarios sanos y pacientes) involucrados en los ensayos clínicos.⁷ El número, complejidad y desarrollo de los estudios clínicos, en la actualidad, exigió el establecimiento de los requerimientos para el control, por la ARM, de los eventos adversos que se presentan durante la ejecución de los ensayos clínicos (Fases I, II, y III), y para esto estableció la Regulación no. 45-2007 del CECMED.⁸

Aunque la información sobre la seguridad de un medicamento constituye un asunto de vital importancia, existen evidencias bibliográficas actuales de que los reportes de eventos adversos (sic) en los EC son a menudo inadecuados, lo que hace extremadamente difíciles las búsquedas sistemáticas de reacciones adversas o, incluso, que sea casi imposible hacer comparaciones entre EC diferentes.^{9,10} La revisión de las visitas de control de la calidad a los EC ejecutados en el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», evidenció problemas con la detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos. Hasta el presente no se ha desarrollado ninguna estrategia hacia esta problemática, por lo que se hace necesario buscar herramientas científicas que permitan realizar un diagnóstico, a partir del cual se propondrán acciones para su solución. Es por ello que se decide realizar esta investigación, con el objetivo de caracterizar los elementos estructura y proceso en el sistema detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en los

ensayos clínicos en el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», que permita diseñar una estrategia de intervención.

MÉTODOS

Se realizó una investigación en sistemas y servicios de salud (ISSS), con enfoque sistémico. El tipo de estudio fue observacional descriptivo, de corte transversal, que utilizó los enfoques cuantitativo y cualitativo, según las diferentes fases y etapas de la investigación. El contexto espacial fue el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau» en el municipio de Santa Clara, en el período de marzo de 2014 a junio de 2015. El universo estuvo constituido por la totalidad de investigadores y ensayos clínicos que son monitorizados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

A nivel empírico, fueron utilizados los métodos de: encuesta, observación, análisis de información, revisión de contenido y el criterio de expertos.

Las técnicas empleadas fueron: observación directa, entrevista estructurada, entrevista en profundidad, cuestionario, lluvia de ideas.

Fase I. Caracterización de los elementos *estructura* y *proceso* en el sistema detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos (sic) en ensayos clínicos: se realizó la caracterización de los elementos *estructura* y *proceso* en los ensayos clínicos desarrollados en la institución, en los que fueron involucrados prestadores y servicios de salud.^{11,12}

Fase II. Estrategia de intervención para la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos (sic) en los ensayos clínicos: se obtuvieron opiniones sobre posibles propuestas de solución a la problemática analizada. Posteriormente, participaron los actores involucrados en el proceso de superación profesional y detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en los ensayos clínicos, así como diferentes especialistas relacionados con la actividad. Se definieron las líneas de acción a incluir en la estrategia y, finalmente, se elaboró el plan de acción, teniendo en cuenta los resultados del diagnóstico. Se elaboró el sistema de evaluación y los indicadores para medir la efectividad de la estrategia propuesta.

Fase III. Valoración de la estrategia: se realizó mediante el método cualitativo específico de pronóstico «criterio de expertos» a través del porcentaje de aceptación.^{13,14}

A la hora de instrumentar científica y metodológicamente la propuesta, el equipo de investigación obtuvo el consentimiento informado de las profesionales incluidos en el estudio.

RESULTADOS

Fase I. Análisis de la estructura Análisis de documentos: Se realizó un análisis de la información de los documentos contentivos de la actividad de detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos en los ensayos clínicos. Fueron revisados los cinco procedimientos normalizados de operación (PNO) existentes, de los dos centros promotores que desarrollan EC en la institución, y el procedimiento normalizado de operación de la institución disponible.

En los 12 protocolos de ensayos clínicos que se ejecutan, se constató que en tres de ellos solo se nombraba el algoritmo para determinar causalidad, y predominó el de la Administración de alimentos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Para determinar la intensidad en nueve protocolos, se siguieron los criterios establecidos en la terminología de Criterios Comunes de Toxicidad de eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de EUA versión 3.0.¹⁵ En los restantes, se utilizaron los criterios de la versión 4.0.¹⁶

Recursos humanos: En la entrevista realizada a la responsable de la docencia en el grupo provincial de ensayos clínicos, se pudo determinar que tres cursos tienen un tema de eventos adversos en los ensayos clínicos, pero por solo contar con cuatro horas de duración, son tratados aspectos generales y no se realiza actividad práctica. Hasta el momento han sido capacitados solo el 70 % de los investigadores, y por la cantidad de estudios que se desarrollan en el centro, un investigador es el responsable de varios estudios a la vez.

Recursos materiales: Mediante una guía de observación directa, se comprobó que la institución dispone de un sector diferenciado para la consulta médica previa y posterior a la administración del producto de investigación; no están disponibles inmediatamente los modelos para el reporte y notificación de los eventos adversos durante la administración, o los ocurridos entre dos inmunizaciones. Existe el carro de paro con todos los documentos pertinentes.

Identificación de las necesidades de conocimiento expresadas por los profesionales

Se aplicó un cuestionario a 14 profesionales de Investigación Clínica, de los cuales nueve son especialistas en Oncología Clínica y los restantes, residentes. Los resultados de los cuestionarios aplicados a estos profesionales se muestran en el gráfico 1: nueve (64,3 %) manifestaron altas necesidades de conocimiento y solamente uno (7 %) declaró bajas necesidades.

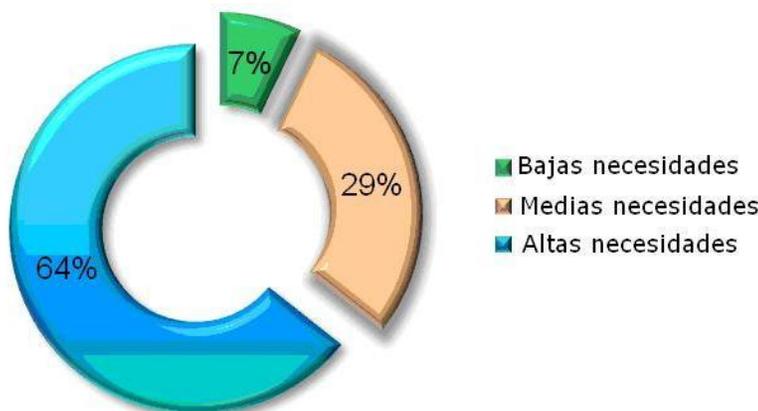


Gráfico 1. Necesidades expresadas de conocimiento general de los investigadores. Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», septiembre de 2014.

Análisis del proceso

Calidad de las evoluciones médicas y de enfermería: En el estudio se revisaron 75 historias clínicas, que representan la totalidad de los ensayos coordinados por el CENCEC, en las cuales se detectaron 361 eventos adversos por el personal médico y seis por el personal de enfermería. En la tabla 1 se muestran las características de las evoluciones médicas de cada uno de los eventos adversos detectados en las historias clínicas, en las cuales la conducta ante estos, la relación de causalidad y la fecha de inicio no fueron definidas en un 43,5 %, 38 % y 37,4 %, respectivamente.

Tabla 1. Evolución médica de los eventos adversos en las historias clínicas. Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», octubre de 2014.

Evento adverso	Definido		No definido	
	No.	%	No.	%
Descripción detallada	277	76,7	84	23,3
Fecha de inicio	226	62,6	135	37,4
Fecha de terminación	289	80	72	20
Conducta ante el EA	204	56,5	157	43,5
Descripción de la conducta	198	97,05	6	2,95
Clasificación CTC	249	69	112	31
Causalidad	224	62	137	38

Fuente: Historias clínicas.

De carácter general se evaluó la evolución médica, según la descripción detallada de cada evento adverso en las historias clínicas (Gráfico 2): resultaron adecuadas 123, medianamente adecuadas 96 y no adecuadas 142. En las evoluciones de enfermería (tabla 2), solo se detectaron seis. La totalidad de las evoluciones tenían la descripción detallada y la conducta a seguir; solo tres tenían plasmado el resultado del evento adverso.

■ Adecuadas ■ Medianamente adecuadas ■ No adecuadas

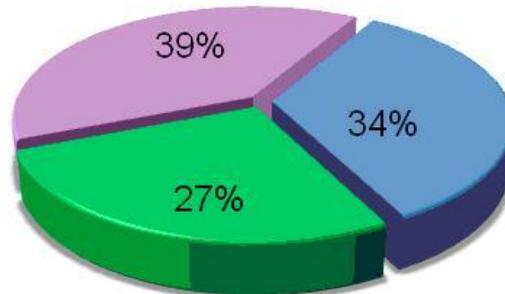


Gráfico 2. Evolución médica según la evaluación de los eventos adversos. Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», octubre de 2014.

Tabla 2. Evolución de enfermería en las Historias clínicas. Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», octubre de 2014.

Evento adverso	Definido		No definido	
	No.	%	No.	%
Descripción detallada	6	100	-	-
Conducta	6	100	-	-
Resultado	3	50	3	50

Fuente: Historias clínicas.

Calidad de la notificación y los reportes: En la revisión de los reportes expeditos se constató que se habían realizado dos, los cuales habían sido llenados correctamente y enviados en tiempo. Las notificaciones eran 16 en total, las cuales también fueron llenadas correctamente, pero 10 (62,5 %) fueron enviadas después del tiempo determinado.

Estrategia de intervención para la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en los ensayos clínicos

Los resultados obtenidos en la fase de diagnóstico justificaron la necesidad de proponer una estrategia de intervención para la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en los ensayos clínicos. Dicha estrategia constó de introducción, diagnóstico, objetivo, visión, resultados generales esperados, análisis del ambiente, líneas de acción y el plan de acción como complemento a dichas líneas.

Valoración de la estrategia

El panel de expertos sesionó con un total de siete miembros, entre médicos, farmacéuticos y enfermeros. Dicho panel estuvo compuesto por maestros en ciencias y profesores, con categoría docente principal e investigadores. Esta distribución garantizó una adecuada evaluación de la estrategia desde el punto de vista científico, metodológico y de aplicación. Los resultados de dicha evaluación se registran en la tabla 3; como se puede observar, los expertos que evaluaron la estrategia de intervención emitieron criterios muy favorables, y le confirieron un porcentaje de aceptación superior al 97 %.

Tabla 3. Resultados de la evaluación de la estrategia de intervención.

Aspectos a evaluar	Puntos a otorgar	Puntos otorgados	% aceptación
Los aspectos estructurales y metodológicos facilitan el logro del objetivo de la estrategia.	35	34	97,1
Secuencia lógica de las acciones a realizar.	35	35	100
Correspondencia de las acciones de superación profesional con el objetivo de la estrategia.	35	34	97,1
Sistema de control y evaluación viables.	35	33	94,3
Solución por parte de la estrategia de la problemática que le dio origen.	35	35	100
Total	175	171	97,7

DISCUSIÓN

Los estudios que involucran a sujetos humanos se desarrollan según documentos de alcance nacional e internacional, como regulaciones, normativas y leyes que tienen como objetivo proteger al individuo incluido en estudios experimentales y que contemplan principios universales, los cuales no deben ser violados.

El CECMED establece las buenas prácticas clínicas en Cuba mediante la Regulación 165-2000;¹⁷ en ella se expresa que el promotor es el responsable de instaurar y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad, con procedimientos normalizados de operación (PNO), escritos a fin de asegurar que los ensayos realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, las buenas prácticas clínicas y los requisitos reguladores vigentes.

En los cuatro procedimientos normalizados de organización del Centro Promotor 1, se establecen cada una de las funciones de los investigadores, médicos y enfermeros, para la detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos (sic) en los ensayos clínicos. Dada que su elaboración fue en el 2005 y no han existido actualizaciones hasta el momento, no se rige de manera exacta por la Regulación 45 del 2007.⁸ El PNO del Promotor 2 está elaborado en el 2008,

por lo que cumple cada una de las orientaciones del CECMED en la Regulación establecida al respecto.

En la institución, solo está archivado el PNO Manejo de los eventos adversos (sic) por el personal de enfermería; quedó pendiente la elaboración por los responsables de la actividad de los referidos al investigador clínico y el reporte de estos.

Es de vital importancia para el investigador contar con el algoritmo establecido por el protocolo para la determinación de causalidad, que combina criterios cronológicos con manifestaciones clínicas, lo cual es determinante para establecer una relación entre el producto en investigación y el evento adverso. Por otra parte, el uso de dos versiones de CTC para realizar la calificación de la intensidad, podría ocasionar confusión entre los investigadores, los cuales participan en varios ensayos clínicos al mismo tiempo.

Como resultado general del análisis de la disponibilidad de los documentos, se consideró *parcialmente disponible*, pues existen los documentos, pero no están actualizados y no contienen todas las orientaciones de forma adecuada para realizar la actividad. Por tanto, el intercambio con cada uno de los centros promotores, el CENCEC y la institución, debe ser un elemento a tener en cuenta en la elaboración de una estrategia que facilite el desarrollo de esta actividad.

Los resultados del cuestionario mostraron, de manera general, que los investigadores clínicos necesitan ser informados sobre este tema, ya que el mayor porcentaje de los profesionales refiere tener altas necesidades expresadas de conocimiento. En la evaluación por núcleo temático, la identificación de eventos adversos y reporte expedito, el 64,3 % de los profesionales refirieron altas necesidades de conocimiento. Necesario es, entre los investigadores, la búsqueda y reconocimiento de los eventos adversos (sic) que suelen presentarse, así como, de sus signos y síntomas.

El investigador debe estar calificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo, por lo que debe conocer y cumplir las BPC, así como los requisitos reguladores vigentes; asimismo, debe reunir todas las calificaciones especificadas por estos requisitos y disponer de suficiente tiempo para realizar adecuadamente el ensayo y completarlo en el período establecido.^{6,8}

Teniendo en cuenta la información obtenida, se determinó la *disponibilidad parcial de los recursos humanos*, relacionados con la detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos en los ensayos clínicos, en cuanto a tiempo disponible y actualización en la temática.

El sitio clínico no cuenta con privacidad, lo que pudiera interferir en la calidad de las evoluciones médicas en el interrogatorio sobre signos y síntomas referidos por los pacientes desde la consulta anterior. Además, se determinó que no hay un ambiente agradable por la falta de climatización y hacinamiento de los pacientes. Se pudo constatar que hay disponibilidad de los insumos de enfermería y medicamentos necesarios para tratar el acontecimiento adverso que se presente durante la administración del producto en investigación.

Los modelos para el reporte y notificación de los eventos adversos se encuentran en el local de los coordinadores de la investigación clínica. Existe el cronograma con las acciones establecidas para médicos y enfermeros, en caso de ocurrir un evento adverso, pero con escasa visibilidad. Estos datos caracterizan los recursos materiales en función del tema en cuestión como *parcialmente suficientes*.

La caracterización evidenció una estructura medianamente adecuada, al existir una disponibilidad parcial de la documentación, recursos humanos parcialmente disponibles y más del 64 % de los profesionales con altas necesidades de conocimiento; asimismo, los recursos materiales se consideraron parcialmente suficientes y el organigrama de la actividad parcialmente disponible.

El proceso de monitorización de los ensayos clínicos permite conocer las desviaciones del protocolo y el incumplimiento de las BPC. También puede lograrse un incremento de la calidad de las historias clínicas, las que, según las necesidades reguladoras, pueden ser auditadas o inspeccionadas por autoridades nacionales y extranjeras.¹⁸

Describir la conducta ante un evento adverso es de suma importancia, porque esta es una información que se recoge en los modelos de los Cuadernos de recogidas de datos, y se determina si este requirió o no tratamiento. Por otra parte, la relación de causalidad establece la implicación del producto en investigación en la ocurrencia del evento adverso, datos que enriquecen el manual del producto y limita su seguridad. Su clasificación correcta, según la intensidad y su adecuada acotación en los documentos, requiere de una consagrada dedicación para el cumplimiento de las

BPC en los ensayos clínicos, por su repercusión ante la seguridad del producto de investigación para la extensión de su aplicación y los beneficios que reporta para el paciente.

Se evaluó la evolución médica, según la descripción detallada de cada evento adverso en las historias clínicas, y fue evaluada de no adecuada, ya que, en el mayor porcentaje de historias clínicas, no estaban descritos tres de los criterios establecidos en las categorías de la variable, por lo que se afecta la información sobre la seguridad del producto en investigación. Durante el proceso de control de la calidad de los ensayos clínicos, son detectadas estas deficiencias, pero su solución ya se aleja de los datos reales, al proporcionarse estos varios días después de la ocurrencia del evento y no en tiempo real.

La institución debe garantizar que el investigador cumpla con los requisitos reguladores vigentes relacionados con la notificación de eventos adversos (sic) inesperados a fármacos a las autoridades reguladoras y al Comité de Ética de Investigación Clínica/Comité de Ética y Revisión (CEIC/CER). La calidad de las notificaciones fue medianamente adecuada, pues estaban correctamente llenados los escaques de los modelos, pero no fueron enviados en la fecha establecida por el CECMED.

Un proceso de notificación permite mejorar e implementar la seguridad de los pacientes en diferentes sentidos: alertando de nuevos riesgos, compartiendo la información sobre nuevos métodos para prevenir errores y creando una cultura de seguridad. El análisis de los datos permite revelar tendencias y riesgos que requieren la atención y también recomendar buenas prácticas a seguir.⁵

El análisis del *proceso*, como un elemento del sistema a caracterizar, se consideró *medianamente adecuado*, al verificar que la calidad de las evoluciones médicas fue *no adecuada*, la de enfermería *medianamente adecuada*, y la calidad de las notificaciones *medianamente adecuada*.

En la estrategia elaborada se establecieron tres líneas de acción a desarrollar: organización, superación profesional y evaluación, que definen claramente las actividades necesarias para dar cumplimiento al objetivo propuesto y aparecen reflejadas con mejor claridad en el plan de acción:

1. Organización: Se establecen de manera ordenada las coordinaciones a realizar con vistas a garantizar la ejecución, control y evaluación de las acciones planificadas, en las cuales están involucrados los coordinadores de la investigación clínica, los coordinadores provinciales de ensayos clínicos, los centros promotores, los directivos involucrados y el equipo de investigación.
2. Superación profesional: Centra sus actividades en la ejecución y evaluación de un curso sobre los eventos adversos en los ensayos clínicos. Dicho curso fue diseñado teniendo en cuenta las dificultades identificadas en la fase de diagnóstico, según los núcleos temáticos evaluados.
3. Evaluación: Se establecen actividades organizadas y sistemáticas que permiten evaluar las acciones a realizar. La efectividad de la estrategia de intervención será medida por indicadores que en ella se establecen, la que será lograda con transmisión de conocimientos y adecuada detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en los ensayos clínicos.

Los elementos *estructura* y *proceso* del sistema detección, tratamiento y reporte de los eventos adversos en los ensayos clínicos en el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau» de Santa Clara, se caracterizan por ser medianamente adecuados, por lo que se elaboró una estrategia de intervención que fue evaluada por los expertos como adecuada, para fomentar estas actividades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldo M. Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre. *Leuk Lymphoma Soc.* 2012;1:8.
2. Rangel R. Reporte de eventos adversos serios en estudios clínicos de especialidades farmacéuticas. La Habana: Instituto Nacional de Higiene; 2012.
3. Ugalde A, Homedes N. Four words regarding clinical trials: science/profit, risks/benefits. *Salud Colectiva* [internet]. 2011 mayo-ago. [citado 20 sep. 2014]; 7(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73122320002>
4. Hernández Rodríguez A. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Morón-Levy. *Farmacología General*. La Habana: ECIMED; 2002. p. 44-54.
5. Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas [internet]. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2015 [citado 27 ago. 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
6. Kohl KS, Bonhoeffer J; Steering Committee of The Brighton Collaboration. Safety reporting in clinical trials. *JAMA.* 2001;285(16):2076-8.
7. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Suplemento especial del Boletín INFO CECMED. Anuario Científico. Ciudad de La Habana: Editora PALCOGRAF; 2003.
8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Regulación No. 45. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. La Habana: CECMED; 2007.
9. Seguridad y evaluación farmacológica de la administración endovenosa del CIGB 300 en pacientes con tumores sólidos refractarios al tratamiento oncoespecífico. Estudio TS-FARMEV-300, código IG/CIGB300I/TS/0901. (Informe final del ensayo clínico). La Habana: CIGB; 2014.
10. González Fiallo S, Galindo Santana B, Betancourt Vera R, Bel Morales B. Evaluación del sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en Isla de la Juventud, 2014. *Rev Cubana Med Trop* [internet]. 2016 sep.-dic. [citado 13 dic. 2016];68(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602016000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Fernández Águila JD, García Vega Y, Ríos Jiménez RO, López Sacerio A, Rodríguez Rodríguez CR, Rodríguez Fraga Y, *et al.* Seguridad de la aplicación intravenosa del cigb-300 en pacientes con hemopatías malignas. Estudio EHPMA. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [internet]. 2016 abr.-jun. [citado 5 oct. 2016];32(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Reverol J, Faria J, Parra A. Esperanza activa en la planificación estratégica para la administración de la salud pública. *CICAG* [internet]. 2008 feb.-jul. [citado 24 mar. 2013];5(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://publicaciones.urbe.edu/index.php/cicag/article/view/543/1310>
13. Camacho Assef V. Introducción, objetivos y metódica del Consenso Nacional sobre insuficiencia respiratoria. *Rev Cubana Med Int Emerg* [internet]. 2004 [citado 21 nov. 2015];3(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol3_3_04/mie02304.htm
14. Landeta J. El método Delphi. Una técnica de previsión para la incertidumbre. Barcelona: Ariel; 1999.
15. Terminología de Criterios Comunes de Eventos Adversos. Versión 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. Estados Unidos de América: Instituto Nacional de Cáncer; 2003 jun. 10.
16. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03, NIH [internet]. United States of America: National Cancer Institute (Publication No. 09-5410); 2010 jun. 14 [citado 9 ago. 2015]. Disponible en: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>
17. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. REGULACION-No. 165 - 2000. Actualización de las Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas [internet]. La Habana: CECMED Comisión Nacional Asesora de Ensayos Clínicos; 2000 [citado 6 dic. 2015]. Disponible en:

http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_MINSAP-165-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16

18. Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Rev Cubana Salud Pública [internet]. 2012 [citado 7 nov. 2013];38(Supl. 5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000500010&lng=es

Recibido: 22 de febrero de 2017

Aprobado: 14 de abril de 2017

Rayza Marrero Toledo. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Grupo provincial de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: osmanygg@infomed.sld.cu