

Estudios de incidencia y prevalencia en la planificación de ensayos clínicos. Consideraciones de su utilidad actual

Incidence and prevalence studies in the planning of clinical trials. Considerations of its current utility

Beatriz Rodríguez Alonso¹* Rosa María Alonso Uría²*

Yamilé Cachimaille Benavides³ Jacqueline Santos Ravelo⁴

Eugenio Castillo Isaac⁵ María Amparo Pascual López⁶

Resumen

Los ensayos clínicos forman parte del eje de clasificación más común para agrupar la investigación experimental. Constituyen el patrón de oro de los estudios de causalidad. Para el desarrollo de los mismos es determinante la realización de un tipo de estudio descriptivo específico, los estudios de incidencia y prevalencia de la enfermedad o problema de salud. Constituye objetivo del presente artículo reflexionar en el proceso de ejecución de estas investigaciones descriptivas como una de las acciones importantes y definitorias en la etapa de planificación dentro de la organización de los ensayos clínicos; así como identificar algunas dificultades y valorar la aplicación de pautas o alternativas estratégicas en los procedimientos habituales para la ejecución de ensayos clínicos. Se necesita la elaboración de un plan de actividades detallado en las diferentes etapas del ensayo clínico, con énfasis en la de planificación, que define el resto del ensayo. Es en esta fase cuando se realizan los estudios de incidencia y prevalencia, que contribuyen a la identificación real de la población diana, a conocer la factibilidad del ensayo clínico y al diseño de propuesta para el proceso de reclutamiento, inclusión y retención de pacientes. Esto permite incrementar la velocidad de conducción e incrementar la calidad en la ejecución de los ensayos clínicos en Cuba. Los estudios de incidencia y prevalencia eficientes favorecen la factibilidad y el mercadeo del futuro ensayo clínico, las estrategias de reclutamiento de pacientes y la ejecución del mismo, contribuyendo exitosamente a su desarrollo e introducción a la práctica médica de los resultados.

Palabras clave: Estudios transversales; epidemiología descriptiva; ensayo clínico; selección de pacientes; estudios de factibilidad.

Abstract

Clinical trials are part of the most common classification axis for grouping experimental research. They are the gold standard for causality studies. For their development, it is essential to carry out a type of specific descriptive study, the incidence and prevalence studies of the disease or health problem. The objective of this article is to reflect on the process of executing these descriptive investigations as one of the important and defining actions in the planning stage within the organization of clinical trials; as well as, identify some difficulties and assess the application of guidelines or strategic alternatives in the usual procedures for the execution of clinical trials. It is necessary to develop a detailed activity plan in the different stages of the clinical trial, with emphasis on planning, which defines the rest of the trial. It is in this phase when incidence and prevalence studies are carried out, which contribute to the real identification of the target population, to know the feasibility of the clinical trial and to the design of the proposal for the process of recruitment, inclusion and retention of patients. This allows to increase the driving speed and increase the quality in the execution of clinical trials in Cuba. Efficient incidence and prevalence studies favor the feasibility and marketing of the future clinical trial, patient recruitment strategies and its execution, successfully contributing to its development and introduction to medical practice of the results.

Keywords: Cross-sectional studies; descriptive epidemiology; clinical trial; patient selection; feasibility studies.

*Dirección para correspondencia: rosemary@infomed.sld.cu

Artículo recibido el 20-11-2019 Artículo aceptado el 14-04-2020 Artículo publicado el 15-05-2020

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez", La Habana, Cuba

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez", La Habana, Cuba, rosemary@infomed.sld.cu

³ Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba

⁴ Hospital Docente Gineco-obstétrico de Guanabacoa. La Habana, Cuba

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez", La Habana, Cuba

⁶ Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

Introducción

Los estudios epidemiológicos clásicamente se dividen en experimentales y no experimentales. En los primeros, se produce manipulación de la exposición en un grupo de personas, que se compara con otro grupo en el que no se intervino, o al que se expone a otra intervención. Los ensayos clínicos son el estudio experimental más frecuente y constituyen una experiencia científica que, cuando se llevan a cabo de manera adecuada, proporcionan el máximo grado de evidencia para confirmar la relación causa efecto entre la exposición y el evento en estudio. Se erigen como el patrón de oro en la evaluación de la eficacia y la seguridad¹⁻³.

Es conocido el largo camino que debe transitar toda molécula o compuesto con potencialidades terapéuticas. Las investigaciones básicas toman, por lo general, entre 3 y 7 años de estudios preclínicos, entre 4 y 8 años de estudios clínicos y entre 1 y 2 años para lograr el registro del medicamento. Significa que, de los 20 años concedidos en la patente, se emplean entre 10 y 14 en el empeño por obtener las aprobaciones necesarias para la venta del medicamento⁴.

En los últimos años, en Cuba se ha producido el desarrollo acelerado de la industria médico-farmacéutica y biotecnológica y, por ende, el incremento del número de ensayos clínicos. Para dar respuesta a esta problemática, el Ministerio de Salud Pública creó en noviembre de 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), entidad rectora de la evaluación clínica en Cuba. De ahí que sea de extraordinaria importancia el papel que realizan las instituciones que integran el Sistema Nacional de Salud (SNS), al corresponderles la evaluación de la evidencia de cada uno de estos fármacos y lograr resultados certeros en el tiempo adecuado^{5,6}.

En este sentido, el objetivo de este trabajo fue reflexionar en el proceso de ejecución de estas investigaciones descriptivas como una de las acciones importantes y definitorias en la etapa de planificación dentro de la organización de los ensayos clínicos; así como identificar algunas dificultades y valorar la aplicación de pautas o alternativas estratégicas en los procedimientos habituales para la ejecución de ensayos clínicos.

Desde su organización se garantiza la calidad del ensayo clínico

En la organización del ensayo clínico (Figura 1) se debe garantizar la adecuada conducción de cada uno de los procesos, enfatizando en la calidad y velocidad con que se realicen y para ello, se requiere de la ejecución de actividades previas al inicio (etapa de planificación), durante (etapas de ejecución, manejo de datos, procesamiento estadístico) y posteriores al cierre del ensayo (informe final)⁷.

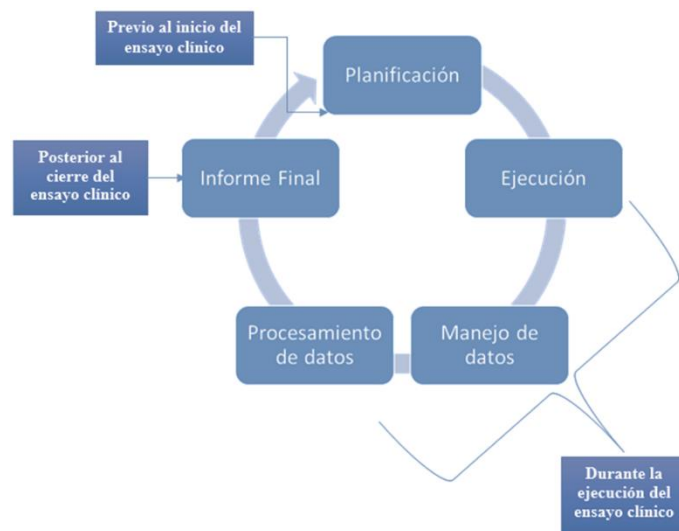


Figura 1. Organización del ensayo clínico.

Durante la etapa de planificación, y para el diseño, se necesita definir la población a estudiar que debe ser representativa de la que se harán referencia los resultados. En un ensayo aleatorizado no suele haber sesgos de selección que amenacen su validez interna, pues la selección será independiente de la asignación a cada grupo. Pero, en ensayos largos se pueden perder con el tiempo, selectivamente, ciertos participantes y esto sí podría dar lugar a sesgos de selección, sobre todo si hay más pérdidas en una rama del ensayo que en otra. Por tanto, el seguimiento exhaustivo de los participantes es crucial para la validez de los ensayos prolongados. Esta es la mayor limitación en el diseño de muchos ensayos por estrategias de reclutamiento fallidas, que en ocasiones parten de deficiencias en los estudios de incidencia y prevalencia, lo que ocasiona el reclutar pocos participantes, y la poca

potencia estadística. Estas situaciones atentan contra la validez científica y ética de estas investigaciones⁸⁻¹⁰.

Lograr resultados eficientes en el proceso de reclutamiento, inclusión y retención de pacientes en los ensayos clínicos requiere, por tanto, de la elaboración, para cada uno, de un plan o programa de actividades cuidadosamente detallado en correspondencia con las diferentes etapas del ensayo clínico^{8,11-14}.

Necesidad de los estudios de incidencia y prevalencia para el aseguramiento de la calidad del ensayo clínico

Los estudios de incidencia y prevalencia forman parte del eje de clasificación de los estudios observacionales descriptivos. Esta condición significa que están destinados a la descripción de variables en un grupo de personas por un período corto de tiempo, sin incluir el grupo control, o sea, a la “descripción de las características generales de la distribución de una enfermedad o situación de salud”, particularmente en relación a las personas, lugares y tiempo.

Los estudios de incidencia y prevalencia constituyen uno de los aspectos básicos para la realización de los experimentos. Con la finalidad de detectar las dificultades y valorar la aplicación de medidas o alternativas estratégicas en los procedimientos habituales, se presenta una reflexión acerca de la realización de estos estudios para la ejecución de ensayos clínicos.

Estudios de incidencia y prevalencia

Constituyen la fase inicial de la investigación causal, o sea, es el primer eslabón que se coloca cuando se intenta establecer una relación causa-efecto entre un factor de riesgo y una enfermedad. Cuando un proceso de estudio es desconocido, se necesita identificar las características de su desarrollo en las personas y es, precisamente, la descripción del mismo lo que determina el conocimiento de los grupos de riesgo^{8,11,15}.

Esta caracterización de la población elegida como referencia se centra en tres variables fundamentales: persona, tiempo y lugar¹¹.

Persona: identificar variables que permiten el conocimiento de las personas en la población diana. Entre ellas se encuentran: edad, sexo, raza, etnia, clase social, ocupación, religión, estado civil, estilos de vida.

Tiempo: momento en la ocurrencia de la enfermedad, pues estos estudios comparan la frecuencia de la enfermedad actual y años atrás^{13,16}. Es importante la historia natural de la enfermedad o situación de salud en la comunidad y la variación estacionaria de la misma.

Lugar: donde ocurre la enfermedad geográficamente, sus límites o demarcaciones, pues existe variación de la enfermedad entre países, regiones, localidades; así como, entre sectores urbanos y rurales.

Las medidas de frecuencia más empleadas en los estudios descriptivos y, por tanto, en los de incidencia y prevalencia son la frecuencia absoluta, razón, proporción y tasas.

La tasa constituye un concepto más complicado, pues incorpora una idea dinámica del proceso de enfermar la población a lo largo del tiempo. En este tipo de estudio el análisis del proceso salud-enfermedad gira alrededor de dos indicadores, la incidencia y prevalencia¹¹.

El término incidencia significa in sensu stricto. Los estudios de incidencia son los que cuantifican la ocurrencia de casos nuevos que se producen de una determinada enfermedad, problema de salud o característica en cierto periodo de tiempo y para una población específica en riesgo^{11,15}.

El hecho de operar sobre casos nuevos le imprime el carácter dinámico. La incidencia suele expresarse como el resultado de la Ecuación 1, por 100; 1 000; 10 000 o 100 000 personas^{11,15}:

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\# \text{ de casos nuevos en un periodo de tiempo}}{\text{Población total de riesgo}} \quad (\text{Ec. 1})$$

Los estudios de prevalencia son los de corte transversal (*cross sectional*) que cuantifican la proporción de individuos en una población, que presentan la enfermedad o condición en un momento específico. Es una medida de ocurrencia que señala o determina la existencia de casos de enfermedad o de determinada característica o evento en una población (Ecuación 2)^{11,15}:

$$\text{Tasa de prevalencia} = \frac{\# \text{ de casos existentes en determinado tiempo}}{\text{Total de población en este periodo}} \quad (\text{Ec. 2})$$

En ellos se selecciona un intervalo temporal (ventana temporal) y se focaliza la observación en este. No se sigue a los pacientes en el tiempo. Se cuentan los eventos y se relacionan con la población de ese año^{11,15}. Estos estudios son vitales para la realización de ensayos clínicos.

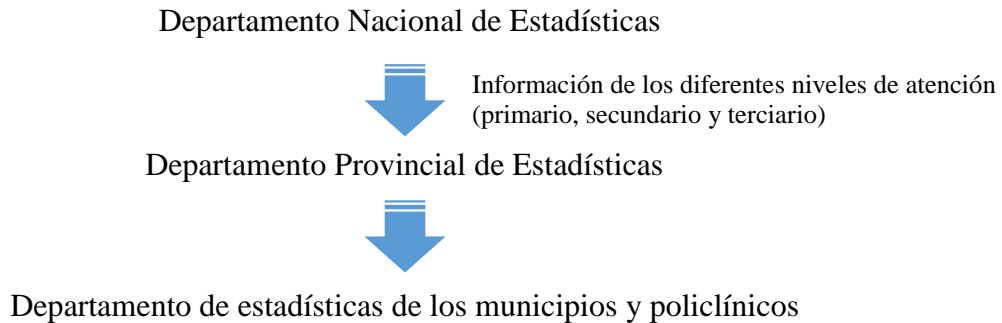
Para realizar los estudios de incidencia y prevalencia se hace necesario identificar la población diana a seleccionar, y surgen las preguntas siguientes:

- ¿Está disponible esta población en nuestro medio?
- ¿Cómo la identificamos?

- ¿Qué tiempo demoraremos en identificarla y posteriormente en incorporarla al ensayo clínico?
- ¿Cómo vamos a incorporarla al ensayo clínico?
- ¿Es factible la realización del estudio?

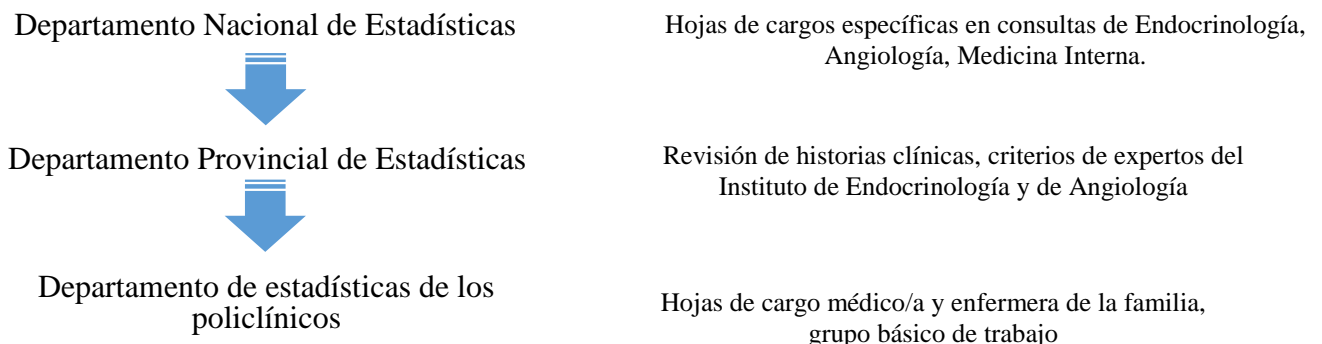
Para un mejor entendimiento de esta problemática, se introducirá el tema a través de ejemplos de estudios de incidencia y prevalencia realizados.

Si se desea conocer la disponibilidad de pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo II en Cuba y por provincias, para un ensayo clínico, no sería tan complicado, pues el sistema de información estadístico cubano aporta los datos a través del siguiente algoritmo:



En cada departamento se encuentran los registros con la información necesaria para conocer la población con diabetes mellitus tipo II.

Sin embargo, la situación se dificulta al hacerse más estrictos y modificarse los criterios de inclusión; por ejemplo, si se necesita conocer los diabéticos tipo II en Cuba y por provincias con pie diabético, el algoritmo sería otro:



El proceso de obtención de la información se complejiza, pues se debe identificar los datos de los registros establecidos por los sistemas de estadísticas, donde no siempre aparece como pie diabético, por tanto, dónde buscarlo y hasta dónde estaría el dato más completo.

Se requiere de la revisión de hojas de cargo emitidas por clínicos, angiólogos, endocrinólogos, médicos de la familia fundamentalmente, independientemente del diagnóstico de cierre, que en la mayoría de los casos pudiese ser como diabetes tipo II y no como su complicación.

Se hace necesario, entonces, solicitar todas las historias clínicas de los pacientes diabéticos tipo II y mayores de 18 años, para revisarlas detenida y cuidadosamente en busca de la complicación: pie diabético. Profundizar en el motivo de consulta, de ingreso, el examen físico, la discusión diagnóstica, los comentarios diarios, las interconsultas con otras especialidades, el diagnóstico al egreso, el cierre de la historia clínica.

No obstante, en ocasiones se requiere no solo de la revisión de hojas de cargo e historias clínicas, sino de la ubicación de consultas para la atención especializada a estas personas que, posteriormente, se analizarían estadísticamente y unidas al criterio de expertos, permitirá considerar una cantidad de población a incluir, el ritmo de inclusión, y una propuesta certera del programa de reclutamiento de estos pacientes. Un ensayo clínico bien concebido es éticamente seguro y científicamente admisible^{6,16,17}.

Teniendo en cuenta lo acontecido y en aras de buscar alternativas que permitieran realizar mejor los estudios de incidencia y prevalencia; se enunciaron por el CENCEC una serie de pautas o alternativas a seguir por el personal que labora en la Red de Ensayos Clínicos de Cuba.

Pautas a seguir para realizar estudios de incidencia^{11,12}:

1. Revisión bibliográfica actualizada en el ámbito internacional, nacional y local.
2. Criterios de expertos.
3. Comportamiento de la enfermedad en la localidad (persona, lugar y tiempo).
4. Revisión de fuentes de información en:
 - Departamento Nacional de Estadísticas.
 - Departamento Provincial de Estadísticas.
 - Departamento Municipal de Estadísticas.
 - Departamentos de Estadísticas de centros asistenciales: policlínicos, hospitales, institutos de investigación, hogares, y otras instituciones de salud.
 - Historias clínicas e historias de salud familiar.
 - Registro de Anatomía Patológica y otros departamentos involucrados.
 - Hojas de cargos.
 - Certificados de defunción.
 - Encuestas elaboradas por los investigadores para ser aplicadas a los potenciales pacientes a incluir en las consultas de atención médica tradicionales.
 - Hojas de cargo especiales a llenar en las consultas tradicionales con los criterios de inclusión para conocer realmente de la existencia de la población a incluir.
 - Consulta especial de atención a potenciales pacientes con hojas de cargo específicas que incluyan las variables de los criterios de inclusión estrictos.
 - Otras.

La preselección de pacientes: ¿una solución real?

El establecimiento de una consulta específica para determinados problemas ha resultado de gran utilidad para la realización de los estudios de incidencia y prevalencia en ensayos clínicos con criterios de inclusión muy estrictos. A esta consulta creada solo para dar respuesta a esta necesidad de conocimiento, los facultativos del territorio envían los casos pertinentes al perfil de la población objeto de estudio, según las variables establecidas para tiempo, espacio y persona, que van a determinar su correspondencia con los criterios de inclusión y exclusión.

Con esta estrategia se realiza la caracterización de pacientes y contribuye favorablemente al estudio de mercado y de factibilidad del ensayo clínico (Figura 2), pues se identifican los posibles casos potenciales y permite conocer la existencia real de personas que cumplan con los criterios de inclusión^{11,12}.

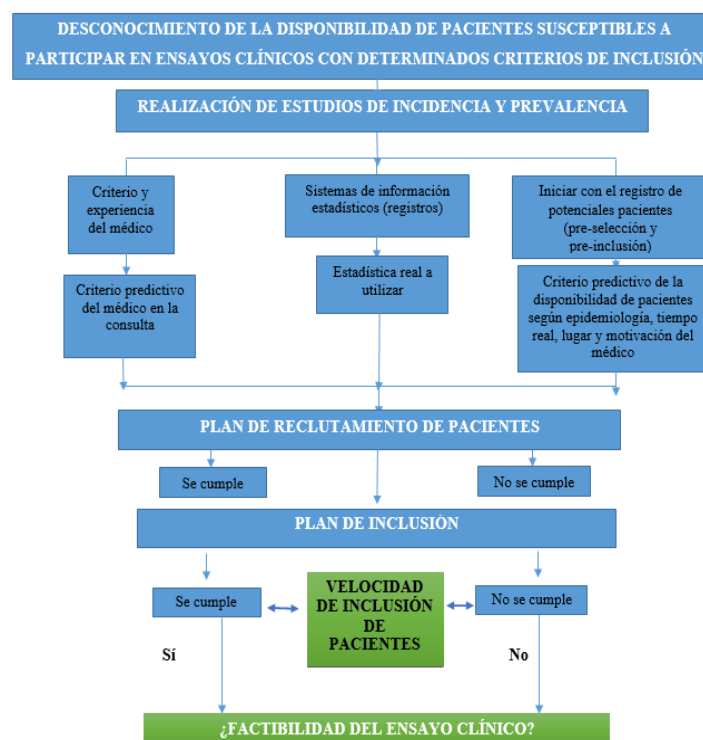


Figura 2. Manejo de los estudios de incidencia y prevalencia.

Por otra parte, los ensayos clínicos con criterios de inclusión muy estrictos ponen en juego la factibilidad del estudio al no contar con la cantidad de población necesaria para el análisis y esto prolonga la velocidad de inclusión y la ejecución, lo que conspira con la oportunidad para obtener los resultados. Desde el punto de vista subjetivo, los criterios muy estrictos condicionan cierta predisposición por parte del personal de salud, genera desmotivación en muchas ocasiones, limita la posibilidad de realizar el llenado de la hoja de cargo especial o del registro de potenciales pacientes y una adecuada pre-selección de ellos a partir de la consulta médica¹⁸.

Esto se complica cuando este registro depende no solo de la evaluación que realiza el médico en el momento de la consulta; porque no está condicionada por criterios médicos exclusivos, sino por estudios especiales de carácter obligatorio (radiológicos, anatomopatológicos, test de cualquier naturaleza) que definen la condición del paciente dentro del proceso salud-enfermedad y son realizados por otro personal, en otro local y en diferente fecha y/o momento, donde la labor del médico está sujeta a la “captura del resultado” y la “búsqueda a tiempo del posible paciente a registrar”¹⁸.

Cabe preguntarse entonces, esta consulta especial:

¿Con qué tiempo de anticipación hay que establecerla?, porque es sabido el carácter estacionario de algunas enfermedades, la influencia de factores ambientales, psicológicos, sociales en que está inmersa la persona y por qué no, el médico. Claro, para ello hay que conocer con tiempo suficiente los posibles criterios de inclusión y las características del ensayo clínico.

¿Por qué tiempo hay que establecerla, será suficiente o se corre el riesgo de tener sub-registros si se cierra “tempranamente”?

¿Dónde hay que establecerla?, pues todos los centros no reúnen las mismas condiciones y no deben tener la misma afluencia de pacientes.

¿Quiénes la realizarán, el mismo médico que está sobrecargado en la consulta tradicional, que puede olvidar la “hoja de cargo específica para la preselección” o un personal específico con una consulta especial solo para estos casos que se encargue de este rol el tiempo que sea necesario? ¿Este personal existe o hay que crearlo puntualmente?

Es conocido que algunos ensayos clínicos demoran su periodo de ejecución por ineficiencia de los estudios de incidencia y prevalencia, la planificación irreal del plan de inclusión, la inclusión tardía y fallos en las estrategias de reclutamiento de pacientes. Por tanto, la inclusión de pacientes es un factor clave en el éxito de un ensayo clínico porque una vez concluida esta fase crítica del estudio, surge otro reto de igual importancia, la retención de los sujetos incluidos y la recolección de datos, que solo es adecuada si se cumple con la cantidad necesaria y suficiente de personas seleccionadas que continúan participando en toda la duración del ensayo^{11,14}.

Lo anterior determina la importancia de la realización de estos estudios para el establecimiento objetivo del plan de inclusión y la terminación del mismo. Es también significativo lograr una relación lógica entre el tamaño de muestra determinado para el estudio y la distribución de la enfermedad en la población^{8-10,19}.

La solución se establece de acuerdo a la enfermedad, su epidemiología, los antecedentes históricos en los sitios clínicos y las características de la localidad, además de lo establecido en el ensayo clínico. Las preguntas antes emitidas pueden tener sus respuestas en dependencia de las necesidades y condiciones.

No se puede olvidar que de cómo se ejecuten estos procesos, así será la calidad del ensayo clínico y la confiabilidad de los resultados para contribuir a cambios en patrones de manejo de enfermedades; a modificar -en ocasiones- indicadores importantes de salud, aumentar la satisfacción de la población con el producto de investigación y la capacidad de Cuba para generar recursos válidos para el mejoramiento de la economía nacional y, por ende, del estado de salud de la población^{6,20}.

Conclusión

Los estudios de incidencia y prevalencia eficientes favorecen la investigación de factibilidad y de mercado del futuro ensayo clínico, las estrategias de reclutamiento de pacientes y la ejecución del mismo, contribuyendo exitosamente a su desarrollo e introducción a la práctica médica de los resultados.

Corresponde al sector salud demostrar cuán importantes y definitorios son los estudios de incidencia y prevalencia para el buen desarrollo de los ensayos clínicos en Cuba y la posibilidad de solucionar problemas de salud.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Bakke OM, Carné X, García AF. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos. En: Bakke OM, Carné X, García AF (ed.). Ensayos clínicos con medicamentos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994: 45-55. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/co/general/papel>
2. Díaz L, García C, Seguro A. El ensayo clínico en Radiología: claves para su interpretación. Radiología [Internet]. 2015;57(1):29-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-el-ensayo-clinico-radiologia-claves-S003383381400201X>
3. Laporte JR. La observación clínica y el razonamiento causal. En: Principios básicos de investigación clínica. 2nd ed. Barcelona: Editorial AstraZeneca. 2001. Disponible en: <https://philarchive.org/archive/JOAPBD>
4. Schenk J, PharmaProjekthaus GmbH & Co. KG, Hajos AK. Measures of success. Appl Clin Trials [Internet]. 2005;14(4):50-8. Disponible en: http://www.pph-plus.com/sites/pph-plus.com/files/pictures/2005-04-14_act5-08.pdf
5. Hernández A, Rodríguez B, Parra J, Cachimaille Y. Metodología para la formación de recursos humanos del sistema nacional de salud en ensayos clínicos. Educ Med Super [Internet]. 2008;22(3):1-11. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ems/v22n3/ems09308.pdf>
6. Alonso L, García AJ, López P, Palomino L, Marrero MA, Álvarez A. Dificultades percibidas por expertos relacionadas con la ejecución de ensayos clínicos en Cuba. Rev Cub Salud Públ [Internet]. 2015;41(2):227-38. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v41n2/spu05215.pdf>
7. Rodríguez B, Uranga R, Fariñas AT, Alonso RM, Santos J, Castillo E. Papel del especialista en Higiene y Epidemiología en los estudios experimentales. Salud(i)cienza [Internet]. 2015;21(6):622-626. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-785432?lang=en>
8. Robaina M, Fors MM. Función de la estadística en el contexto de los ensayos clínicos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011;45(4):575-85. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n4/far12411.pdf>
9. Salvá A, Rojano X, Coll-Planas L, Domènech S, Roqué M. Ensayo clínico aleatorizado de una estrategia de prevención de caídas en ancianos institucionalizados basada en el Mini Falls Assessment Instrument. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2016;51(1):18-24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-ensayo-clinico-aleatorizado-una-estrategia-S0211139X15000256>
10. Dal-Ré R. ¿Es éticamente aceptable invitar a una embarazada a participar en un ensayo clínico con dTpa si ello pudiera conllevar no vacunarse con dTpa antes del parto? Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017;35(2):116-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X15002487>
11. Monterola C, Quiroza G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2019;30(1):36-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300057>
12. Cachimaille BY, Monterrey CD, Rodríguez AB, López ZI. Valoraciones y acciones estratégicas para perfeccionar la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos. MEDISAN [Internet]. 2005;9(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_4_05/sansu405.htm
13. Robaina M, Uranga R, Fors MM, Viada C. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de los datos incompletos en ensayos clínicos. VacciMonitor [Internet]. 2014;23(1):32-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v23n1/vac06114.pdf>
14. Mezquita P, Reyes R, Torres A. Estrategias de retención de pacientes en ensayos Clínicos. Endocrinol Nutr [Internet]. 2015;62(10):475-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-estrategias-retencion-pacientes-ensayos-clinicos-S1575092215001977>
15. Arguedas-Arguedas O. Tipos de diseño en estudios de investigación biomédica. Acta Méd Costarric [Internet]. 2010;52(1):16-8. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v52n1/art04v52n1.pdf>
16. Mazzetti P, Silva-Paredes G, Cornejo-Olivas M. Rol del estado en los ensayos clínicos. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2012;29(4):509-15. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a14v29n4.pdf>
17. Reveiz L, Saenz C, Murasaki RT, Cuervo LG, Ramalho L. Avances y retos en el registro de ensayos clínicos en América Latina y el Caribe. Rev Peru Med Exp Salud Públ. [Internet]. 2011;28(4):676-81. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a17v28n4.pdf>
18. Riquelme I, Álvarez S, González Z, Saborido L. Sitios clínicos, eslabón fundamental en la calidad de un ensayo clínico. Rev Cub Farm [Internet]. 2014;48(4):582-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v48n4/far07414.pdf>

19. Roberto AT, Ripollés J, García AC, Casans R. Comentario a la carta «Cuidado con los problemas de multiplicidad en ensayos clínicos. Rev Españ Anesthesiol Reanim [Internet] 2016;63(2):123-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-comentario-carta-cuidado-con-problemas-S0034935615001759>
20. Fors MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Rev Cub Salud Públ [Internet]. 2012;38(5):771-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v38s5/sup10512.pdf>