

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

*Investigaciones clínicas en el Centro de Investigaciones Médico
Quirúrgicas durante el periodo 2018 – 2020*
*Clinical research in the Surgical Medical Research Center in the period
2018 - 2020*

Roberto Castellanos Gutiérrez,^I Daysi Cruz Estupiñán^I, Isis Belkis Yera Alós^{II}, Anselmo Abdo Cusa^I, Carlos Gutiérrez Gutiérrez^I, Belsis Díaz Rondón^I, Irma Fernández Maderos.^I

I Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana Cuba.

II Oficina Central. BioCubaFarma. La Habana Cuba.

RESUMEN

Introducción. El Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) no es fruto de la casualidad, es causa y consecuencia de la inmensa obra del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz en el campo de la salud. Es la realidad de sus aspiraciones en el proceso de creación de centros hospitalarios que contaran con las técnicas más modernas y las mujeres y hombres mejor preparados profesional y políticamente, con el propósito de describir los principales resultados científicos del CIMEQ en el periodo 2018 – 2020.

Métodos. Se desarrolló una revisión documental de fuentes de información relacionadas con investigaciones clínicas en el CIMEQ, protocolos de ensayos clínicos y Convenio Marco de Colaboración CIMEQ-BioCubaFarma.

Resultados. En el periodo 2018 - 2020 el promedio anual de investigaciones fue de 149 y 24 recibieron premios. Se participó en 18 ensayos clínicos como promedio en esta etapa que involucraron a 19 productos de investigación. El mayor número se ejecutó en oncología y en etapas tempranas de desarrollo.

Conclusiones. Las múltiples fortalezas en el plano científico, asistencial y de recursos humanos, de conjunto con las capacidades diagnósticas y organizacionales, entre las que se destacan la voluntad política a partir de su sistema de mando y organización permitieron alcanzar una significativa producción científica en el periodo evaluado. Las líneas de investigación se correspondieron con los principales problemas sanitarios a nivel nacional.

Palabras clave: investigaciones clínicas, ensayos clínicos, BioCubaFarma.

ABSTRACT

Introduction. The Surgical Medical Research Center (CIMEQ) is not the result of chance; it is the cause and consequence of the immense work of Commander in Chief Fidel Castro Ruz in the field of health. It is the reality of their aspirations in the process of creating hospitals that will have the most modern techniques and the best professionally and politically prepared women and men, and to describe the main scientific results of CIMEQ in the period 2018 - 2020. **Methods.** A documentary review of information sources related to clinical research in CIMEQ, clinical trial protocols and the CIMEQ-BioCubaFarma Framework Collaboration Agreement was developed. **Results.** In the 2018-2020 period, the annual average of investigations was 149 and 24 received awards. An average of 18 clinical trials were participated in at this stage involving 19 research products. The largest number were carried out in oncology and in early stages of development. **Conclusions.** The multiple strengths in the scientific, healthcare and human resources plane, together with the diagnostic and organizational capacities, among which the political will from its command and organization system stand out, allowed to achieve a significant scientific production in the evaluated period. The lines of research corresponded to the main health problems at the national level.

Keywords: clinical investigations, clinical trials, BioCubaFarma.

INTRODUCCIÓN

El Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) fue fundado el 26 de marzo de 1982 como centro de tercer nivel de atención, desde su creación imbrica las funciones asistenciales, docente e investigativa; por su desarrollo en estos ámbitos, la calidad profesional de su colectivo laboral y el compromiso con los principios de la Revolución, se considera de referencia nacional e internacional.

En el acto de celebración por el XX Aniversario del Centro nuestro Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz expresó (...) “hay que dar un gran impulso en lo que se refiere a las investigaciones, hay que incrementar la productividad, además de las investigaciones. Tenemos que incrementar los recursos con una inversión mayor para estos programas de investigación.”¹ Con estas palabras el Comandante traza una estrategia de trabajo la que se ha ido fortaleciendo hasta nuestros días.

En el CIMEQ la institución ofrece atención médica especializada, con un enfoque preventivo-curativo y de rehabilitación, de forma ininterrumpida a los pacientes que conforma su universo de trabajo. Dispone de un claustro de profesores conformado por 193 docentes. Está acreditada de excelencia para la carrera de Medicina desde el año 2014, y las especialidades de Medicina Intensiva y Emergencia, y de Anestesiología en el posgrado desde el año 2019. Sus instalaciones funcionan como escenario docente para la formación de estudiantes de medicina, estomatología, enfermería y tecnologías de la salud, así como para la formación de posgrado en diferentes especialidades médicas. La investigación científica y la innovación tecnológica tienen un carácter transversal a la labor asistencial, docente y gerencial del CIMEQ. Actualmente el 79,3 % de sus profesionales ostentan el título de master o el grado científico de doctor en ciencias y tres son miembros de la Academia de Ciencias de Cuba.

La colaboración científica con otras instituciones del sistema nacional de salud y centros del Polo Científico del Oeste de La Habana, hoy pertenecientes al

Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma², distingue el quehacer científico del hospital desde su creación. Un estudio bibliométrico de ensayos clínicos publicados en revistas de impacto internacional en el periodo 1991-2001 señala al CIMEQ entre las instituciones con mayor participación en ensayos clínicos publicados en ese periodo, así como a la Dra. Gladis Castaño Álvarez[†], especialista de este hospital, entre los 13 autores cubanos con mayor participación en estos trabajos.³

Productos biotecnológicos cubanos registrados en Cuba y en diferentes países con alto impacto en la salud de la población tales como: Policosonol (PPG®), Estreptoquinasa recombinante (Heberkinasa®), Factor de crecimiento humano recombinante intralesional (Heberprot-P®), Nimotuzumab (CIMAher®) y Vacuna terapéutica CIMAvax®-EGF entre otros, contaron con el aporte del CIMEQ como institución participante en ensayos clínicos desarrollados en la etapa pre-comercialización, a lo cual se añade los resultados de uso en la práctica médica que avalan su efectividad y seguridad.

En el año 2003, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la República de Cuba (CITMA) otorgó a la entidad la categoría de Centro de Servicios Científicos-Tecnológicos, la cual organiza su actividad científica a través de proyectos de investigación asociados a programas y proyectos no asociados a estos, tal y como lo estipula el CITMA⁴. La participación del CIMEQ en los diferentes proyectos figura tanto como entidad ejecutora principal o como entidad participante.

La calidad, el rigor científico y el cumplimiento de los principios éticos son elementos esenciales en el proceso de investigación científica. El CIMEQ se encuentra dentro de las primeras instituciones de Cuba certificadas en Buenas Prácticas Clínicas por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Por su parte, el Comité de Ética de la Investigación, órgano con más de 20 años de creado se encuentra certificado y mantiene una sostenida labor para el cumplimiento de sus funciones.^{5,6}

El presente artículo tiene como objetivo general describir los principales resultados en materia de investigación científica en el CIMEQ durante el periodo 2018-2020.

MÉTODOS

Se desarrolló una revisión documental del registro de investigaciones clínicas y los informes de balance del hospital en el período 2018-2020, de los cuales se obtuvo la información relacionada con las investigaciones clínicas en curso, participación en eventos científicos, publicaciones y premios otorgados a investigaciones. Los datos relacionados con ensayos clínicos: productos de investigación, fase de ensayo clínico, centro promotor, servicios y profesionales participantes se obtuvieron de los protocolos de investigación de los ensayos clínicos en curso durante el periodo.

La revisión del contenido del Convenio marco de colaboración entre el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y el Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma⁷, de las actas de las reuniones conjuntas de las partes y el intercambio con directivos y especialistas vinculados a la actividad de docencia e investigación del CIMEQ permitieron resumir valoraciones y proyecciones del trabajo del hospital en el área de la investigación científica. La información se presenta en tablas y gráficos, para su resumen se utilizaron números absolutos y porcentos.

RESULTADOS

En el periodo 2018 - 2020 el CIMEQ mantuvo en ejecución 149 investigaciones clínicas como promedio anual. Cincuenta y tres investigaciones se iniciaron y 37 fueron concluidas. Las tres investigaciones iniciadas en el 2020 se correspondieron con ensayos clínicos asociados al SARS - CoV-2. Figura 1.

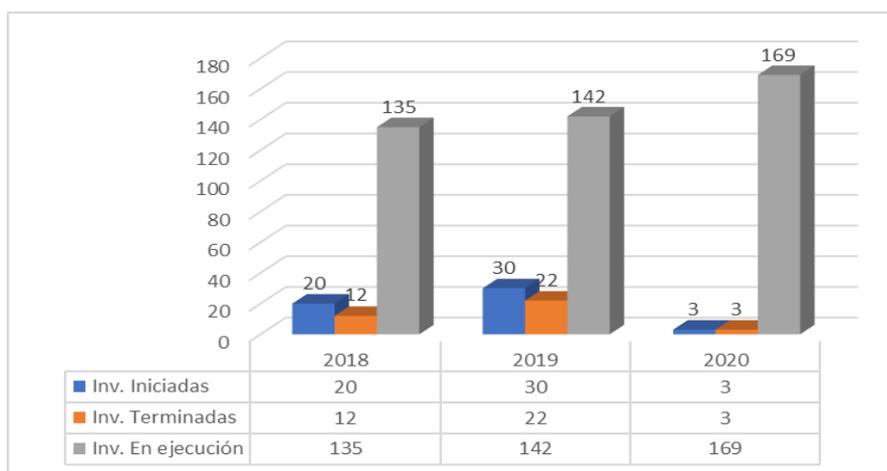


Figura 1. Investigaciones clínicas según estado de ejecución. 2018-2020

Dentro de las investigaciones clínicas, se participó como promedio anual en 18 ensayos clínicos con 19 productos de investigación en los que se agrupan biofármacos, vacunas y productos de origen natural. El mayor número de ensayos se ejecutó en oncología y en etapas tempranas de desarrollo clínico. Ver Tabla 1. Catorce especialidades médicas y 18 servicios se vincularon a la actividad de ensayos clínicos entre los que se destacan Imagenología y Laboratorio clínico.

Tabla 1. Productos de investigación, áreas terapéuticas y centros promotores de ensayos clínicos. Periodo 2018-2020.

Área terapéutica	Productos de investigación	Centro promotor
Oncología	CIMAvax-EGF, Nimotuzumab, CIMABior, Biomodulina T, 14F7, NGcGM3,	CIM
	CIGB 370, CIGB 300, CIGB 247, Heberferón	CIGB
Alergología	Valergen DP/BT, Valergen DP/BT/DS	BioCen
Neurología	CIGB 845, NeuroEPO, Itolizumab	CIGB, CIM
Reumatología	CIGB 814	CIGB
Dermatología	Melagenina Plus	Hisplacen
Ortopedia	Abexol	CNIC
Enfermedades infecciosas	Candidato vacunal profiláctico Finlay-FR-1 anti SARS-CoV-2	IFV

CIM: Centro de Inmunología Molecular, CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, BioCen: Centro Nacional de Biopreparados, Hisplacen: Centro de Histoterapia Placentaria, CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Científicas, IFV: Instituto Finlay de Vacunas.

El ensayo clínico CENTAURO 6, promovido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, realizado en el hospital en este periodo con el objetivo de evaluar la seguridad, inmunogenicidad y evidencias de efecto del CIGB 247 en el carcinoma hepatocelular⁸, durante su ejecución facilitó la creación inicial de una red de trabajo entre especialistas (gastroenterólogos e internistas) que centran su labor en la atención de pacientes cirróticos, de disímiles centros asistenciales y provincias. A punto de partida de la estrategia de reclutamiento de casos para el ensayo clínico, los pacientes procedentes de otros centros se beneficiaron con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular y otras enfermedades malignas. No menos importante fue el vínculo creado con otras investigaciones destinadas a identificar riesgo de carcinoma hepatocelular.

La capacitación al personal vinculado a la investigación científica en Normas de Buenas Prácticas Clínicas es utilizada de manera sistemática en el CIMEQ, específicamente en el 2019 se efectuó un curso en esta temática en el que participaron 140 profesionales.

Trece profesionales expusieron resultados de las investigaciones con productos de BioCubaFarma en los procesos de obtención de categorías docentes, médicas, científicas e investigativas. Por otra parte, se presentaron 339 trabajos en la XXXVII Jornada Científica del CIMEQ 2019, de ellos 18 relacionados a ensayos clínicos y nueve de los 189 trabajos de la XXXVIII Jornada Científica 2020 tenían vínculo con temas a los ensayos clínicos. Las jornadas estudiantiles (CIENCIMEQ) también contaron con la temática de ensayos clínicos en su programa científico. En la Jornada CIENCIMEQ 2020 se presentaron 92 trabajos, y se le otorgó mención al trabajo con el producto de investigación en ensayo clínico NGcGM3 en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.

Entre los años 2018 y 2020 recibieron premios un total de 24 investigaciones realizadas en el CIMEQ en las cuales se involucraron de manera directa especialidades clínicas, quirúrgicas y de medios diagnósticos. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Investigaciones premiadas en el período 2018-2020.

No.	Título de la investigación
ESPECIALIDADES CLÍNICAS	
1	Estudio de hemodinamia cerebral por Doppler transcraneal en pacientes con diagnóstico de fallo hepático agudo.
2	Vigilancia microbiológica de la colonización de microorganismos multirresistentes en pacientes con trasplante hepático por medio de exudados nasofaríngeo y rectal.
3	Neuromonitoreo no invasivo por ecografía transcraneal en pacientes graves.
4	Seguridad y eficacia de interferón alfa 2b humano recombinante intranasal como profilaxis de la Covid-19 en pacientes de riesgo en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
5	Valor del ultrasonido endoscópico en la diferenciación de la neoplasia pancreática
6	Valor del ultrasonido endoscópico en el manejo de lesiones subepiteliales del tractus digestivo.
7	Actuación ante los portadores humanos de drogas.
8	Estudio y seguimiento de una cohorte de pacientes con VIH/SIDA en la era pre y pos de la terapia de alta eficacia.
9	Impacto de la oxigenación hiperbárica en pacientes con angina microvascular.
10	Efectividad de la intervención coronaria percutánea con stent liberador de paclitaxel frente a stent convencional
11	Intervencionismo percutáneo en la enfermedad arterial coronaria compleja.
12	Valor pronóstico de la variación del segmento ST en aVR en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
13	Factores de riesgo para la supervivencia de pacientes con trasplante renal.
14	Actualización e implementación de las guías nacionales de osteoporosis en Cuba. 2018-2019.
15	Una intervención preventiva en salud ocupacional.
16	Consenso sobre violencia de género a partir de la Reunión de Investigadores en violencias de género. Texto Salud, malestares y problemas sexuales. Volumen VIII.
ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS	
1	Modificación de la técnica quirúrgica para el embarazo ectópico.
2	Modificación a la técnica quirúrgica de extracción de órganos en el trasplante
3	Complicaciones posquirúrgicas en la cirugía de la estenosis traqueal.

4	Eficacia de la aplicación Intradiscal de factores de crecimiento derivados del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) como tratamiento del dolor discogénico lumbar.
MEDIOS DIAGNÓSTICOS	
1	Imagenología en el diagnóstico de lesiones nodulares sólidas mamarias. Valor de la resonancia magnética funcional.
2	Reseña histórica de la prótesis buco maxilofacial en Cuba.
3	Prevalencia de anomalías dentomaxilofaciales en adultos. Tratamientos con técnicas fijas y variaciones de la densidad ósea por tomografía axial computarizada.
4	Programa educativo interdisciplinario para el mejoramiento del comportamiento profesional y humano del médico fisiatra.

DISCUSIÓN

La voluntad política del estado cubano para el desarrollo científico, tecnológico, de formación de capital de humano y en materia de salud pública constituyen fortalezas en la ejecución de investigaciones clínicas. Martínez y colaboradores⁹ señalan la madurez de la industria biofarmacéutica nacional, estatal, con capacidad científica e innovadora insertada en redes de colaboración multisectorial como una de las tantas fortalezas de nuestro país para enfrentar la pandemia de Covid-19.

Las históricas relaciones en el ámbito científico entre el CIMEQ y los centros de BioCubaFarma anteceden a la firma en el 2018 de un Convenio marco de colaboración entre ambas partes, el cual destaca entre sus principales áreas de colaboración la docencia y la investigación científica, en particular los ensayos clínicos han sido objeto de una atención especial⁷. De manera específica, el CIMEQ también establece convenios de colaboración particulares para cada ensayo clínico con seis empresas de BioCubaFarma: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Centro de Inmunología Molecular, Centro de Investigaciones Científicas, Centro Nacional de Biopreparados, Centro de Histoterapia Placentaria y el Instituto Finlay de Vacunas.

El mecanismo de gestión del Convenio marco se caracteriza por potenciar la integración entre el CIMEQ, las empresas de BioCubaFarma y el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, así como sistematizar las actividades que tributan al desarrollo de los ensayos con las correspondientes implicaciones en el trabajo del Comité de Ética de Investigación.

El desarrollo constante de las capacidades diagnósticas y de tratamiento que tiene el CIMEQ ofrece un escenario favorable para la ejecución de ensayos clínicos en etapas tempranas de investigación, con diseños novedosos y en áreas terapéuticas como la oncología.¹⁰⁻¹²

Diversos autores¹³, destacan el rol integrador entre los estudiantes de pregrado, de post-grado, los docentes y el resto del personal sanitario que labora en las instituciones de salud, de la investigación científica y sus potencialidades para los procesos formativos y asistenciales, lo cual en el CIMEQ se refleja entre otros indicadores en la cantidad de investigaciones y trabajos premiados cuyos autores son estudiantes de pregrado y profesionales del centro.

La temática de ensayos clínicos está presente en el perfil profesional y los objetivos terminales del médico general cubano de forma implícita, diversa y pertinente¹⁴. La participación de estudiantes de pregrado en actividades relacionadas con ensayos clínicos es una de las vertientes que se impulsa en el CIMEQ, así como la capacitación en esta temática a partir de las potencialidades científicas, organizativas del centro.

En materia de publicación científica los resultados del CIMEQ en diferentes especialidades figuran en revistas nacionales¹⁵⁻²¹ e internacionales^{22,25} algunos de los cuales como parte de redes de colaboración²⁶⁻²⁸. Además, el hospital cuenta con la Revista Investigaciones Medicoquirúrgicas de frecuencia bimestral y visualización nacional e internacional²⁹.

CONCLUSIONES

Las múltiples fortalezas en el plano científico, asistencial y de recursos humanos, de conjunto con las capacidades diagnósticas y organizacionales, entre las que se destacan la voluntad política a partir de su sistema de mando y organización permitieron alcanzar una significativa producción científica en el periodo evaluado. Las líneas de investigación se correspondieron con los principales problemas sanitarios a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fidel Castro Ruz. Discurso pronunciado por el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz en el Acto por el XX Aniversario del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Ubicado en Memorias del Hospital CIMEQ.
2. Gaceta Oficial de la República de Cuba no. 052 (extraordinaria). Decreto no. 307. La Habana: Ministerio de Justicia; 7 diciembre de 2012. Acceso 9 de febrero de 2021. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/org_s_up_ind_biotech-farm.pdf
3. Araujo Ruiz JA, Arencibia Jorge R, Gutiérrez Calzado C. Ensayos clínicos cubanos publicados en revistas de impacto internacional. Rev. Esp. Doc. Cient. 2002; 25(3): 254-66. Disponible en: <http://redc.revistas.csic.es> › redc › article › viewFile
4. Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación. Dirección de Programas y Proyectos Estratégicos. Dirección General de Ciencia, Tecnología e Innovación. Indicaciones metodológicas para la actividad de programas y proyectos de ciencia, tecnología e innovación. La Habana, 2020. Acceso 9 de febrero de 2021. Disponible en: <http://www.redciencia.cu/uploads/CITMA%20INDICACIONES%20METODOLOGICAS%20SPP.pdf>
5. Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011; 45(1): 4-18. Acceso 4 de marzo de 2021. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n1/far02111.pdf>
6. Hernández Perera JC. El Cimeq, después de 10 años de ser certificado como sitio de ensayo clínico. Invest Medicoquir. 2012;4(2):122-124. Acceso 4 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2012/cm-q122a.pdf>

7. Convenio marco de colaboración entre el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y el Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma.
8. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Registro público de ensayos clínicos. Ensayo Clínico CENTAURO-6. Acceso 12 de febrero 2021 Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000237-Sp>
9. Martínez-Díaz E, Pérez-Rodríguez R, Herrera-Martínez L, Lage-Dávila A, Castellanos-Serra L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [revista en Internet]. 2020 [citado 1 marzo 2021]; 10(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/906>
10. Guerrero Cancio M. Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia: un sueño hecho realidad. Invest. Medicoquir. 2019 (marzo-abril); 11 (2). Acceso 12 de febrero 2021. Disponible en <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/issue/view/31>
11. Janiauda P, Serghiou S, Loannidis JPA. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. Cancer Treatment Reviews. 2019; 73; 20–30. Acceso 1 de marzo 2021. Disponible en <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2019/04/Janiaud-et-al-2019.pdf>
12. Schwaederle M, Zhao M, Lee J, Eggermont AM, Schilsky R, Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32): 3817–3825. Acceso 13 de febrero 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737863/>
13. Serra Valdés MA, González de la Oliva G. La investigación en la formación de profesionales y en el profesorado de las ciencias médicas. Educación Médica Superior [Internet]. 2017 [citado 12 febrero 2021]; 31(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/1194>
14. Barcos Pina I, Díaz Corbea A, Domínguez Otero R, Salgado Uranga M. Los ensayos clínicos en el plan de estudio de Medicina en Cuba. Revista

- Habanera de Ciencias Médicas [revista en Internet].2017 [Acceso 3 de febrero 2021];16(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en:
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1748/1765f>
- 15.Aroche Aportela R, Obregón Santos ÁG, Aldama Pérez LI, Hernández Nava M, García Hernández RA, Rodríguez Navarro ÁY. Registro de coronariografía e intervención coronaria percutánea del CIMEQ de 1997 a 2019. Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc. [Internet]. 2020 [citado 9 febrero 2021]; 26(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en:
<http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1029>
 - 16.Martínez LT, Bravo AT, Martín CJ, et al. Efectividad de las ondas de choque o iontoforesis en la tendinitis calcificada del supraespinoso. Rev Cub de Med Fis y Rehab. 2019;11(2):1-18. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedfisreah/cfr-2019/cfr192a.pdf>
 - 18.Barroso Marqués L, Chao González L, Samada Suárez M, Rodríguez Rodríguez H, Tusen Toledo Y, Pérez González T, et al. Caracterización clínica de pacientes con estenosis de vías biliares diagnosticada por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Archivos Cubanos de Gastroenterología. 2020; 1(3). Septiembre- Diciembre. Acceso 4 de febrero 2020. Disponible en:
<http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/viewFile/59/138>
 - 19.Abdo-Cuza A; Suárez-López JM, Machado-Martínez RE. Neuromonitoreo no invasivo en pacientes críticos. Rev Cuba Med Int Emerg [revista en Internet]. 2018 [citado 15 febrero 2021], 17(0):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/446>
 - 20.Cruz Estupiñán D, Soto Cantero LA, Fernández Maderos I, Díaz Rondón B, Ugarte Moreno D, Soto Rodríguez PL. Prevalencia de anomalías dentomaxilofaciales y sus factores de riesgo en una población adulta cubana. Invest Medicoquir [revista en Internet]. 2018 [citado 15 febrero 2021]; 10(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en:
<http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/407>

21. Aroche- Aportela R, Rodríguez Navarro AY, Amador García R, Hernández Nava M, Obregón Santos AG, Aldama Pérez L. Efectividad de la intervención coronaria percutánea con stent liberador de paclitaxel frente a stent convencional. 2020. Rev Cuban Cardiol. Volumen 26, No 3. Acceso 4 abril 2021. Disponible en:
a. <http://www.revcardiologia.sld.cu/>
22. Vasallo Prieto R, Sarduy Nápoles MR, Díaz Rondón B, Reyes Llerena GA, del Valle Alonso O, Molina Peñate L. Comparación de embarazos ectópicos tubarios y cirugía laparoscópica por incisión transversal con la incisión longitudinal. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2017 Mar [citado 2021 febrero 10]; 43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100002&lng=es.
23. Estrada-Pablos JD, Pastrana-Lugo CM, Izquierdo-González M, Alonso-Soto G, Jáuregui-Haza U. Caracterización clínica, endoscópica e histológica del cáncer colorrectal en un grupo de pacientes cubanos. Ciencia y Salud. 2020; 4(3). Acceso 12 de febrero 2020. Disponible en <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1920>
24. Fernández E, Bergado-Rosado JA, Rodríguez-Pérez D, Salazar-Santana S, Torres-Aguilar M, Bringas ML. Effectiveness of a Computer-Based Training Program of Attention and Memory in Patients with Acquired Brain Damage. Behav. Sci. 2018, 8(1), 4; <https://doi.org/10.3390/bs8010004> Acceso 2 de febrero 2020. Disponible en: <http://www.sld.cu/noticia/2018/03/22/effectiveness-computer-based-training-program-attention-and-memory-patients-acqui>
25. Abdo-Cuza A, Castellanos-Gutiérrez R, Treto-Ramírez J, Arencibia-Larin S, Gómez-Pariente T, González-Fernández T, et al. Safety and efficacy of intranasal recombinant human interferon alfa 2b as prophylaxis for COVID-19 in patients on a hemodialysis program. J Renal Endocrinol [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 5 de octubre de 2020];7(1):e05-e05. Disponible en: <http://jrenendo.com/Article/jre-5061>

26. Abdo-Cuza A, Leal-Alpizar G, Suarez-López J, Illodo-Hernández OL, Castellanos-Gutiérrez R, Machado-Martínez R, et al. Cerebral hemodynamics by transcranial Doppler and protein S100 β in patients with sepsis-associated encephalopathy. *American Research Journal of Neurology*. 2020; vol 1, no. 1: 1-10. <https://doi.org/10.21694/2693-4795.20001>. <https://bit.ly/2HBbcmA>
27. Miclau T, Chomsky-Higgins K, Ceballos A, Balmaseda R, Morshed S, Bhandari M, de la Huerta F, Building Surgical Research Capacity Globally: Efficacy of a Clinical Research Course for Surgeons in Low-Resource Settings. *Front. Educ.*, 06 November 2017 <https://doi.org/10.3389/feduc.2017.00057>
28. Pons-Estel GJ, Quintana R, Wojdyla D, Alarcón GS, Serrano RM, Manuel Ugarte-Gil, et al. Efecto de los antimaláricos sobre los diferentes dominios del índice de daño SLICC en pacientes de la cohorte GLADEL. *Rev. argent. Reumatol*2018;29(3): 6-10. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/reuma/v29n3/v29n3a02.pdf>
29. Reátegui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open*. 2020; 6(3):e001299. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001299. PMID: 33310863; PMCID: PMC7859505.
30. *Revista investigaciones medico quirúrgicas*. Órgano oficial del CIMEQ. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/about>

Recibido: 2 de marzo de 2021

Aceptado: 22 de marzo de 2021.

Dra.C Daysi Cruz Estupiñán. Calle 216 e/11 y 13. Siboney. Playa. La Habana, Cuba.

ID: 0000-0001-9090-5564

Correo electrónico: daysicruzes@infomed.sld.cu

