

Título: “Bases de los estudios de costos de ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud en Cuba”

- **Dra. Amaylid Arteaga García, MsC.** Especialista Segundo Grado en Medicina General Integral. Profesora Asistente UCM La Habana. Directora del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. (director@cencec.sld.cu Calle 5ta A entre 60 y 62 Playa, La Habana, 52170464)
- **DraC. Anais García Fariñas.** Doctora en Ciencias de la Salud. Instituto Finlay de Vacunas / Instituto de Farmacia y Alimentos.
- **Lic. Yamilé Cachimaille Benavides, MsC.** Jefa del Departamento de Ensayos Clínicos CENCEC.

Nota: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Resumen

Introducción: El desconocimiento de los costos que generan los ensayos clínicos para el Sistema Nacional de Salud, y la necesidad de responder esta interrogante, constituyeron las motivaciones para realizar un diagnóstico y proponer las bases para el estudio de los costos de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud. **Objetivo General:** Definir las bases para el estudio de costos de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud. **Objetivos específicos:** Diagnosticar la situación existente en el Sistema Nacional de Salud para la determinación de los costos y definir los elementos que deben tenerse en cuenta para desarrollar estudios de costos de ensayos clínicos en el mismo. **Metodología.** Se analizó el sistema de costos del CENCEC y lo establecido por el MINSAP para todas las instituciones. Se aplicó el diagrama causa-efecto, se identifican barreras relacionadas con el “sistema de información”, la “preparación del personal”, “el desarrollo tecnológico”, “el componente regulatorio” y los “servicios de salud”. Estas fueron ponderadas por los especialistas. Se revisaron los aspectos metodológicos de los costos. **Resultados.** Se definieron como bases, tener implementado el sistema general de costos en la institución, contar con un sistema de información, contar con procedimientos escritos de la metodología de costeo de la actividad, preparación de los recursos humanos, protocolización de la atención médica, así como la observancia de los aspectos metodológicos y regulatorios que amparan este proceso.

Palabras clave: costos en salud, ensayos clínicos, costos de ensayos clínicos,

Introducción: A principios de la década de los 80', se aceleró el desarrollo de la biotecnología, lo que significó la definición de temáticas de trabajo, la formación de recursos humanos y la creación de infraestructura material y de información, que permitieron la incorporación de Cuba al desarrollo de productos de alto valor agregado¹. Fue así como en el año 1991 se funda el primer polo científico del país para el desarrollo de la industria médico farmacéutica y la biotecnología. Para situar los productos médicos en el mercado tanto nacional como internacional, era necesario la realización de ensayos clínicos. Según la Conferencia Internacional de Armonización el ensayo clínico es "cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o cualquier otro efecto farmacodinámico de productos en investigación o identificar cualquier reacción adversa a productos de investigación o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de productos en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad o eficacia"² (Conferencia Internacional de Armonización, 1996).

El servicio médico en el cual se desarrollan estos estudios, está obligado a ser de mayor calidad y cumplir con estándares nacionales e internacionales declarados en las Buenas Prácticas Clínicas³.

De alrededor de 8 mil moléculas que se desarrollan, después de un aproximado de entre 11 a 18 años de investigación, llega a situarse en el uso médico, solo una de ellas. Durante las diferentes etapas de la investigación clínica los investigadores participantes, inician siendo entre 20 a 100 y al final del proceso llegan a ser entre mil y 5 mil ^{4,5}. De ahí que los gastos en los que se incurre para la introducción en la práctica médica o para la utilización de un producto registrado en una nueva indicación, son elevados y en cada contexto puede resultar diferente la forma de financiarse.

El documento de Las Américas de Buenas Prácticas Clínicas define que lo relacionado con este tema debe tomarse como acuerdo entre el patrocinador y la institución o investigador⁶.

El costo es un indicador que resume en términos monetarios el resultado de la utilización de los recursos humanos, materiales y financieros en el desarrollo de una actividad económica. En el caso de actividades productivas, de servicios y comerciales, se utiliza no sólo para el control económico de las mismas, sino también, para la formación de precios de mercancías y servicios, al adicionarle cuantías por gastos de operación y distribución y de cierto margen de ganancia⁷.

Los tipos de gastos que se relacionan con un ensayo clínico están divididos en dos grupos: los relacionados con los cuidados del paciente y los de la investigación. Los costos por los cuidados al paciente están relacionados con la prestación de servicios y productos médicos a cada paciente. Los costos usuales por atención incluyen: consultas médicas, hospitalizaciones, análisis clínicos, radiografías y otros que surjan, independientemente de que el paciente participe en un ensayo clínico o reciba tratamiento estándar. En el mundo estos costos suelen estar cubiertos por un plan de salud de algún tercero, generalmente a través de seguros de salud que pueden ser públicos o privados. Los costos de investigación son aquellos relacionados con la participación en ensayos clínicos, como la recopilación y manejo de datos, tiempo de los médicos y enfermeras dedicados al estudio, análisis de resultados y pruebas realizadas sólo para propósitos de investigación. Estos costos suelen estar cubiertos por los promotores.

De acuerdo con Nature Reviews Drug Discovery en 2017, se ha estimado que el desarrollo de un medicamento puede tener un costo que va desde 43 millones de dólares hasta 2,900 millones. Según JAMA Internal Medicine^{8, 9} a partir del estudio de 138 ensayos pivotaes, para 59 medicamentos que la FDA aprobó entre 2015 y 2016, la mediana del costo de un ensayo de Fase III, es de 19 millones de dólares. Existe una coincidencia de varios centros de investigación por contrato (CRO), que afirman que los costos de los ensayos son muy variables.

En Cuba se comienzan a desarrollar los ensayos clínicos en la década de 1980¹⁰ trayendo las experiencias de otros países a través de proyectos de colaboración internacional en el Instituto de Oncología y Radiobiología, entre otras

instituciones de forma muy particular. A finales de esta década, se crea la autoridad reguladora con el Centro Nacional para el Control Estatal de Medicamentos. En 1991 surge el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) con el encargo de diseñar y conducir estos estudios, para sistematizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

Los factores que intervienen para el desarrollo de los ensayos clínicos, confluyen en el Sistema Nacional de Salud cubano. Cuba cuenta con un modelo particular que responde a la política del Estado y el gobierno, dirigida a garantizar soluciones a los principales problemas de salud, pero contribuyendo con sus ingresos, al desarrollo del país, de forma integrada. A la hora de realizar un balance económico se necesita saber si los ingresos que se generan responden a los gastos en que se incurren para obtenerlos.

La industria farmacéutica y biotecnológica cubana constituyen fuentes de ingresos para el país y los estudios de costo en este sector se enfocan en el costo por productos. Las áreas de investigación clínica con las que cuenta la industria, que desarrollan alrededor de la mitad de los ensayos que se realizan en el país, estudian sus costos basados en los gastos por ensayos, pero esto no incluye los gastos de servicios médicos porque la mayoría de estos, son asumidos por el Sistema Nacional de Salud (SNS). El Ministerio de Salud Pública ha trazado como política que la mayor cantidad de ensayos que se realicen en el Sistema Nacional de Salud sean contratados al CENCEC. Para que esto pueda cumplirse debe tenerse en cuenta la capacidad de este centro y la factibilidad económica para realizarlo. Como el CENCEC es una institución del Sistema Nacional de Salud, los gastos que se generan en el diseño, la conducción y el control de los ensayos que conduce este, son gastos también del MINSAP. Por tanto, los componentes de los costos de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud cubano, están dados por los generados en las instituciones de salud y los del CENCEC. Si bien el Ministerio de Salud Pública cuenta con un Manual para la Gestión de los Costos en sus unidades¹¹ de obligatoria aplicación por las unidades del sector, este no cuenta con calificadores para la actividad de ensayos clínicos dentro de las instituciones

hospitalarias ni de la atención primaria por lo que habría que diseñar los centros de costos a los cuales se le asignaran estos gastos. El presente trabajo persigue el objetivo de sentar las bases de estos estudios de costo.

Objetivo General: Definir las bases para el estudio de costos de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud en Cuba.

Objetivos específicos:

1. Diagnosticar la situación existente en el Sistema Nacional de Salud para la determinación de los costos.
2. Definir los elementos que deben tenerse en cuenta para determinar el costo de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud.

Metodología: Para lograr estos objetivos se realizó un estudio descriptivo en dos etapas. La primera consistió en realizar el diagnóstico de la problemática a estudiar. Se describe la relación de la actividad de ensayos clínicos con la política económica y social del país. Además, se indagó en cómo se calculan los costos en las instituciones donde se realizan los ensayos y en el CENCEC, los instrumentos con los que cuentan, entre otros elementos. Se tomaron como referencia las dos instituciones nacionales que mayor cantidad de ensayos realizan, el INOR y el Hospital Hermanos Ameijeiras, además de entrevistar a directivos del MINSAP que dirigen el tema de análisis de costos. La segunda etapa estuvo dirigida a definir todos los aspectos a tener en cuenta para determinar el costo de los ensayos clínicos, teniendo como base el diagnóstico anterior. Se constituyó un grupo de especialistas que permitió realizar las consultas de los elementos técnicos. Se realizaron propuestas de cómo abordar cada aspecto a partir de las experiencias de los mismos.

Se aplicaron técnicas como la revisión bibliográfica y documental, así como, las entrevistas con actores del proceso en los diferentes niveles del sistema. Los especialistas para la segunda etapa fueron directivos y economistas que participan en los ensayos clínicos. Se aplicó el diagrama causa-efecto o diagrama de Ishikawa¹³ y a partir de este resultado se clasificaron las barreras identificadas mediante la ponderación de las barreras por especialistas, la

técnica de las 7S de Mckinsey¹⁴, la relación de las barreras con los conocimientos, actitudes y prácticas, y el diagrama de Pareto, tanto para los lineamientos de la política económica y social, como para las 7S. Finalmente, teniendo en cuenta los aspectos metodológicos y los regulatorios, se definieron las bases para el estudio de los costos de los ensayos clínicos.

Resultados: La actividad de ensayos clínicos en el país es fuente de ingresos para el SNS desde el ámbito nacional e internacional. Al cierre del mes de septiembre de 2021, se realizan 126 ensayos clínicos en 248 instituciones de salud, de los cuales 45 están dirigidos a la especialidad de oncología para varias formas de tratamiento del cáncer, que constituye la segunda causa de muerte y que aporta al año más de 24 mil defunciones. Además como respuesta a la Covid-19 se han aprobado 42 ensayos en los últimos dos años. Del total de ensayos referidos, tienen servicios contratados al CENCEC, 57, ya sea de forma completa o parcial. Además se brindan servicios en 10 ensayos clínicos a tres organizaciones internacionales como: Roche, Aboca y Catalysis. Las cifras anteriores muestran la pertinencia de este tipo de estudios.

El Ministerio de Salud Pública es un referente en el sector presupuestado, por contar con una metodología y un sistema organizado de costos aplicable a las instituciones asistenciales, docentes y de investigación. En la revisión documental realizada para este trabajo, no se aprecian nomencladores específicos para la actividad de ensayos clínicos. Quiere esto decir que los costos de los ensayos son parte de los costos de la asistencia médica.

Todas las instituciones de salud no funcionan de la misma forma, ni los procesos son iguales. Los protocolos de atención deben ser de carácter institucional, razón por la cual el análisis de una unidad no es extrapolable a otra. En un servicio donde se investiga durante el proceso de atención médica, no puede tener el mismo significado el uso de determinados recursos, que donde este proceso no se lleve a cabo. Los análisis de costos de la actividad asistencial en instituciones donde se realizan EC, no deberían ser igual al resto. Sin embargo, a nivel de sistema no hay diferenciación.

El único sistema de información que tiene el MINSAP donde se expresa el costo de la actividad de ensayos clínicos, es el creado en el año 2016, en el CENCEC, institución única de su tipo, cuya misión está dirigida a controlar, diseñar y conducir esta actividad, así como, preparar a los recursos humanos del SNS en la temática. Por tanto, todos los gastos de esta entidad de una forma u otra tributan a ello. Sin embargo, el cálculo de costos generado en este centro, no incluyen los de los sitios clínicos, por lo que se torna incompleta la información a la hora de determinar los costos totales de este proceso de investigación en el país. Los directivos entrevistados coinciden en la necesidad de estudios de costos de esta actividad y por tanto de tener una ficha de costos detallada.

Se puede apreciar que el MINSAP tiene implantado un sistema de costos para su determinación en todas las instituciones, que puede servir como base para estudiar los costos de los ensayos clínicos. En opinión de las dos especialistas entrevistadas, las principales limitaciones que existen para ello son la falta de conocimientos, tanto, del personal que trabaja en los Departamentos de Economía, que no siempre están especializados en esta parte de contabilidad de gestión, como del personal de asistencia y directivos. Por otra parte, el no completamiento de la plantilla en estos departamentos para cumplir con esta función. La metodología general utilizada en el Sistema Nacional de Salud para determinar costos puede ser el punto de partida, pero para adecuarla a la actividad de ensayo clínico, habría que definir una ficha que contenga variables clave a tener en cuenta, para que no se deje de considerar ningún aspecto, pero sin duplicar información.

En el año 2016 en el CENCEC se implementó el sistema de costos con el asesoramiento de un funcionario del Centro Internacional de la Habana (CIH). Se ha definido que el servicio principal que se presta es el Ensayo Clínico, que se personaliza por un Negocio y se registra por la combinación Negocio – Servicio – Actividad (NSA). De esta forma, los costos de producción se determinarán por NSA. La base de cálculo fundamental es el salario de los trabajadores. Actualmente no se calculan los costos por ensayos, pero se

podría tener una aproximación, debido a que las actividades y asignaciones de recursos sí están relacionadas con los ensayos.

El CENCEC además del NSA, cuenta con un “Sistema de formación de precios”¹⁷ que constituye una herramienta que tiene su base en las fichas de costo. Se ha venido trabajando con un grupo de Tarifas elaboradas en el 2013 modificadas en el 2015 por un cambio radical en los salarios del personal del MINSAP, y actualizadas en el 2016, siguiendo lo estipulado en la legislación vigente, y conocida como Res. 20-2014 “Metodología General para la formación y modificación de precios mayoristas, tarifas técnico-productivas y tasas de margen comercial del Ministerio de Finanzas y Precios”.¹⁸ Se cuenta con una herramienta de formación de precios con alto nivel de complejidad y los mismos se forman por el método de gastos.

Esta herramienta para el cálculo de los precios debe cumplir el principio de que el mismo representa una recuperación del costo, más un tanto por ciento de utilidad, de acuerdo con las regulaciones vigentes en materia de precios. (Regulación de precio MFP 21/99)¹⁹. Para diseñar la Metodología para la Formación de Precios en el CENCEC se ha tenido en cuenta fundamentalmente la Resolución 21-99, que es la Metodología General y la Inst-16-2000²⁰ que son los Modelos de fichas de precios, ambas del MFP y vigentes, y el contenido de la Resolución 20/2014 del MFP¹⁸, incorporándole algunas características propias de CENCEC y de los negocios que contrata con sus clientes y se han interpretado algunos cambios recientes que se han introducido por el MFP en cuanto al tratamiento de algunos conceptos de gastos.

Se puede afirmar que ya existe un camino recorrido en función de determinar los gastos de cada ensayo, complementándolo con lo que en las instituciones se consume para esta actividad. Además, se cuenta como base el sistema implantado por el MINSAP, para lo cual el reto mayor es cómo deslindar la actividad del ensayo dentro de la asistencia médica para hallarle su costo independiente. Una ventaja que se tiene en este sentido es que la actividad de ensayo clínico está protocolizada de manera bien exhaustiva y un problema declarado es la insuficiente protocolización médica en los servicios.

Para complementar el diagnóstico, se seleccionaron dos instituciones de salud que realizan ensayos clínicos de las que más experiencia tienen: el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y el Hospital Hermanos Ameijeiras. El personal con que cuentan en el Departamento de Economía tiene amplia experiencia y sirven de asesores al resto de las instituciones.

En las dos instituciones visitadas se encuentra implementado el sistema de costos, según lo establecido en el SNS. Sin embargo, no usan la misma herramienta, por tanto, no es uniforme la manera de determinarlo. En ambos casos se determinan por áreas de responsabilidad y la Farmacia es el único aspecto que se encuentra de forma independiente en el conjunto de gastos de los ensayos clínicos de estos centros.

La Figura 1 muestra el diagrama causa-efecto elaborado. Las barreras para estos estudios se encuentran agrupadas en diferentes áreas como la relacionada con los recursos humanos, tenencia de normas y regulaciones, tecnologías disponibles, sistema de información y servicios de salud que participan en el proceso de costeo. (Figura 1)

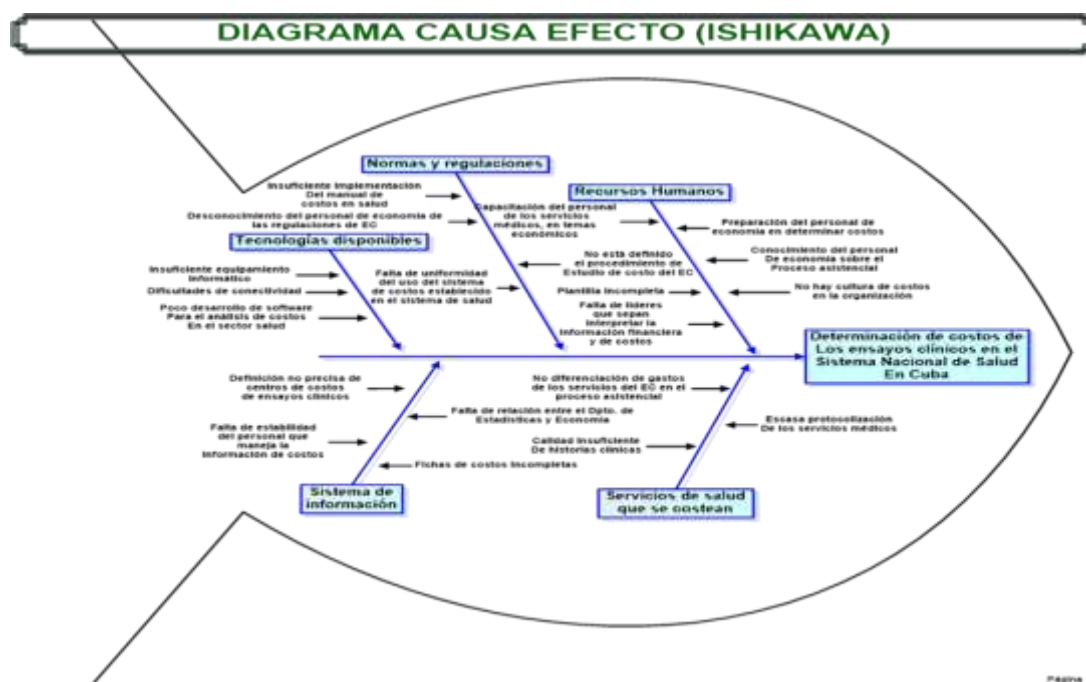


Figura 1. Diagrama causa efecto para la determinación del costo de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud.

A partir de estos elementos generales se desglosaron los factores que sería necesario tener en cuenta para lograr estudiar los costos de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud. Se puede determinar que los aspectos que, de acuerdo a los criterios de los especialistas consultados, tiene mayor peso en lograr la realización de estudios de costos de ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud, son la no definición de un procedimiento, las fichas de costos incompletas, la falta de personal que procesa la actividad de costos, dificultades en la interpretación de la actividad económica, falta de cultura de costos en las organizaciones y la definición no precisa de los centros de costos de los ensayos clínicos. A ello se suma la necesidad de desarrollar herramientas informáticas específicas o perfeccionar las actuales

Por otra parte, los estudios de costos cuentan con elementos de diseño comunes que no se pueden desconocer: objeto de costo, perspectiva, horizonte temporal, tipo de costo, partidas de costo y métodos de costeo²².

Para complementar esta información se debe resumir la clasificación de los costos aplicados al sector salud, como un elemento esencial a tener en cuenta en el posterior diseño de una metodología de costos de ensayos clínicos. Un ejemplo de cómo hacerlo lo muestran las investigadoras de la Escuela Nacional de Salud Pública, ²²⁻²⁵, y su colectivo de autores. Entre las clasificaciones de costos más empleadas en la Economía de la Salud se encuentran: tangibles e intangibles, directos e indirectos, sanitarios y no sanitarios, fijos y variables y totales y unitarios. No menos importante es todo el marco regulatorio existente tanto en materia de ensayos clínicos como en los sistemas de costo.

A partir de lo anterior se pueden resumir las bases o premisas que se deben cumplir para estudiar los costos de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud:

1. Tener un sistema de costos general implantado en la institución sobre el cual añadir el de los ensayos clínicos
2. Contar con un sistema de información

3. Contar con procedimientos escritos de la metodología de costeo para la actividad de ensayos clínicos
4. Preparar los recursos humanos
5. Protocolización de la atención médica
6. Observancia de los aspectos metodológicos y regulatorios que amparan el proceso de ensayos clínicos que debe ser bien interpretados por los directivos de las instituciones.

El presente trabajo permite iniciar un camino, a partir de proponer un proyecto de investigación cuyo resultado principal sería una propuesta de metodología para estudiar los costos de ensayos clínicos, con una base científica. Permitirá al MINSAP continuar el perfeccionamiento del Sistema de Gestión de Ensayos Clínicos, con lo cual se benefician los pacientes, los recursos humanos del sector y la economía del país.

Conclusiones

1. El Sistema Nacional de Salud cuenta con las potencialidades necesarias para el diseño y realización de estudios de costos de ensayos clínicos.
2. Tener implementado el Manual de Costos del MINSAP, contar con un sistema de información, elaboración de procedimientos, la preparación de recursos humanos, y el apego a los requisitos metodológicos y regulatorios, usando las herramientas del desarrollo tecnológico, constituyen las bases para la realización de estudios de costos de ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud.

Referencias bibliográficas

1. Granma [Internet]. Cuba; Discurso Fidel 15 de enero de 1960. [17 de febrero de 2020], Granma.cu. Disponible en: http://www.granma.cu/granmad/secciones/fidel_en_1959/fidel_en_1960/art-001.html.
2. Conferencia Internacional de Armonización (CIARM). Buenas Prácticas Clínicas. [Internet] [Consultado 2020 Ene 16]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
3. American Brain Tumor Association. Ensayos Clínicos. [Internet]. Chicago. Revisado 17 de febrero 2020. Disponible en: www.abta.org.
4. EUPATI “European patient’s Academy on Therapeutic Innovation”. Del desarrollo de moléculas al descubrimiento de fármacos. [Internet]. España. [Consultado 2020 Ene 16]. Disponible en: <https://www.eupati.eu/es/estudios-no-clinicos/descubrimiento-y-desarrollo-de-farmacos/>
5. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. [Internet] Providencia, Santiago. [12 septiembre del 2000: Consultado 17 febrero 2020]. Disponible en: <http://researchgate.net>.
6. Organización Panamericana de la Salud. GT/BPC. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. [Consultado 17 febrero 2020] Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethicssp.pdf>
7. Camarós Fabian, JM. El costo y la eficiencia económica en las Instituciones de salud. Maestría en Economía de la Salud. [CD-Room]. La Habana. ENSAP, 2009.
8. Hernández J. Nuevo marco normativo de los ensayos clínicos en España. Noticias Fármacoterapéuticas, nº 37, enero-febrero 2004. [Consultado 2020 Ene 16]. Disponible en: www.bioetica-debat.org.

9. Mullard A. ¿Cuánto cuestan los ensayos clínicos Fase III? Nature Reviews Drug Discovery 2018; 17: 777. [Consultado 17 febrero 2020] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.198>.
10. Gorry C. El ABC de los ensayos clínicos en Cuba. MEDICC Rev. 2016 May-Aug; 18(3)9-14. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=40&id=546&a=va>.
11. Ministerio Salud Pública de Cuba. Dirección de Finanzas y Contabilidad. Manual de instrucciones y procedimientos de costos en salud. [Internet] [Consultado 17 febrero 2020] Disponible en: www.dncontabilidad.sld.cu
12. Partido Comunista de Cuba. Documentos del 7mo Congreso del Partido aprobados por el III Pleno del Comité Central del PCC el 18 de mayo de 2017 y respaldados por la Asamblea Nacional del Poder Popular el 1 de junio de 2017 (I). Impreso en la UEB Gráfica Villa Clara. Empresa de Periódicos.
13. Delgado Fernández M. Innovación en la Administración Pública. En: Contribuciones al conocimiento de la Administración Pública/Editorial Universitaria Félix Varela. La Habana, 2016. p. 67-110.
14. Betancourt, D. F. (13 de junio de 2019). 7S de Mckinsey: Qué es y cómo se emplea. Recuperado el 19 de febrero de 2020, de Ingenio Empresa: www.ingenioempresa.com/7s-de-mckinsey.
15. Ministerio de Finanzas y Precios. Resolución 935/2018. Norma Específica de Contabilidad No. 12 “Contabilidad de Gestión” (NEC No. 12). GOC-2019-231-O15.
16. Ministerio de Finanzas y Precios. Resolución 54/2005. Base normativa contable de cada entidad. La Habana, 24 de marzo de 2005.
17. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Sistema de formación de los precios de los servicios que brinda el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) para el año 2017. Abril de 2017.

18. Ministerio de Finanzas y Precios. Resolución 20/2014. Metodología General para la formación y modificación de precios mayoristas, tarifas técnico-productivas y tasas de margen comercial. Gaceta Oficial No. 12 Extraordinaria de 6 de marzo de 2014.
19. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos. Regulación 21/2008. Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. La Habana, 2008.
20. Ministerio de Finanzas y Precios Resolución 21/99 MFP.
21. Ministerio de Finanzas y Precios. Guías para la confección de los modelos que servirán de base para la formación y aprobación de los precios mayoristas, minoristas y tarifas y márgenes comerciales en moneda nacional. Inst-16-2000 MFP. [Internet] [Consultado 17 febrero 2020] Disponible en: <http://mfp.gob.cu/legislación>.
22. Marrero Araujo MC, García Fariñas A. Bases conceptuales y metodológicas para estimar el costo de las enfermedades neumocócicas en niños en el primer nivel de atención de salud. Rev Cubana Salud Pública. 2017; 43(4).
23. García Fariñas A, Marrero Araujo M, Jiménez López G, Gálvez González AM, Hernández Crespo L, Reyes Jiménez A. Definiciones y clasificaciones básicas para el estudio de los costos en salud. INFODIR. 2016; 23: 46 – 54.
24. Carnota Lauzán O. El costo en salud y la corresponsabilidad clínica desde un enfoque gerencial. Infodir 2015; 11(20)
25. García E. El Ciclo Deming: la gestión y la mejora de procesos. Equipo Altran. Tu comunidad de Innovación y Tecnología. Nov 10/2016. [Cosultado 17 febrero 2020] Disponible en: <http://equipoaltran.es/elciclodeming>.