



Ministerio de la Protección Social
República de Colombia



**PROGRAMA DE REORGANIZACIÓN, REDISEÑO Y MODERNIZACIÓN DE
LAS REDES DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD**

“Elaborar un diagnóstico de la situación actual del acceso, uso racional y calidad de medicamentos, insumos y dispositivos médicos, que incluya la evaluación de la política farmacéutica nacional definida en el año 2003, utilizando la metodología de marco lógico y un enfoque participativo”.

**PRODUCTO 2A.
Diagnóstico de la situación 2011**

ANEXOS TÉCNICOS

INFORME FINAL

**UNIÓN TEMPORAL
ECONOMETRÍA S.A. – SEI - SIGIL**



Bogotá, Octubre 14 de 2011

ÍNDICE

Anexo Técnico 1	Desarrollos del Ministerio de la Protección Social en Gestión de Tecnologías.
Anexo Técnico 2	Automedicación responsable y medicamentos de venta libre (OTC).
Anexo Técnico 3	Regulación de la promoción y publicidad de medicamentos
Anexo Técnico 4	Ensayos clínicos y su registro

PRODUCTO 2A ANEXO TÉCNICO 1

Desarrollos del Ministerio de la Protección Social en Gestión de Tecnologías

El Ministerio de la Protección Social ha desarrollado esfuerzos relacionados con la gestión de tecnologías, y en particular con equipos biomédicos. De los documentos relacionados, realizados recientemente, podemos resaltar los siguientes:

(i) El Manual de Adquisición de Tecnología Biomédica¹, desarrollado por la Dirección de Desarrollo Tecnológico del Ministerio de Salud en 1997, con el acompañamiento de la ECRI de los Estados Unidos. Este documento fue desarrollado dentro de la reforma en salud en Colombia y el plan maestro de implementación que sugería que, sin políticas y mecanismos adecuados para controlar la tecnología, los costos del sistema de atención médica en Colombia estaban en peligro de elevarse hasta por un punto más allá de lo que el país podría permitirse. Este documento partió de la necesidad de contar con mecanismos de control para la adquisición de tecnologías, teniendo en cuenta que en sistemas competitivos de salud los prestadores compiten entre ellos adquiriendo alta tecnología, debido a que los pacientes a menudo consideran la tecnología de alto costo y de punta como señal de calidad, lo cual sigue prevaleciendo en la actualidad.

Se pretendió entonces en ese documento resumir aspectos tales como la regulación de la tecnología biomédica, en particular en equipos médicos, existente en el país; los mecanismos de control como la evaluación de tecnología y la información obtenida acerca de los procesos que llevan las IPS en la adquisición de equipos. El manual pretendía racionalizar el proceso de toma de decisiones para la adquisición de equipos médicos, describiendo una guía práctica de pasos a seguir, señalando los criterios a considerar y las fuentes de información disponibles, en donde se tenían en cuenta aspectos epidemiológicos, técnicos, administrativos, económico-financieros, legales y de impacto social.

Este documento fue de uso voluntario en las instituciones y en la práctica no fue utilizado de manera significativa.

(ii) El Ministerio de Salud en 2001 expidió la Resolución 434 por la cual se dictaban normas para la evaluación e importación de tecnologías biomédicas, se definían aquellas de importación controlada y se daban otras disposiciones relacionadas con la evaluación y adquisición de equipos biomédicos. La resolución no fue desarrollada ni ejecutada en su gran mayoría. Se rescatan las recomendaciones para el manejo de las tecnologías de acuerdo al riesgo, el listado de equipos de tecnología controlada, que prevalece en la actualidad, y los requisitos de importación que continúan vigentes por el Decreto 4725 de 2005.

¹ Manual de Adquisición Tecnología Biomédica. Ministerio de Salud. Dirección. Desarrollo Científico Tecnológico. 1997.

(iii) Posteriormente, el Ministerio de Salud, dentro del marco de la Política de Prestación de Servicios de Salud, y específicamente en el eje de calidad, en donde como estrategia fundamental se determinaba el desarrollo de los procesos de evaluación e incorporación de Tecnologías biomédicas, realizó inicialmente una guía para el levantamiento funcional en equipamiento de segundo y tercer nivel de atención, y un proceso de implementación y recolección de información que en la actualidad no se identifica en el Ministerio de la Protección Social.

(iv) De otra parte, con la colaboración de OMS y en coordinación con el INVIMA, se desarrolló en el 2005 un taller de Gestión de Equipos e Ingeniería Clínica con participación de ECRI y la Academia Americana de Ingeniería Clínica de los Estados Unidos y con la asistencia de los gerentes de IPS tanto públicas como privadas.

(v) En el año 2007 el Ministerio recopila herramientas de gestión de equipamiento biomédicos, en el desarrollo de un “Modelo de Gestión y Evaluación de equipamiento biomédico”² desarrollado por la Dirección de Calidad, en el marco de la misma Política Nacional de Prestación de Servicios en Salud. Este documento presentó un modelo de evaluación en el cual se destaca que el proceso debe ser realizado por personal de distintos niveles del sistema, de acuerdo con funciones específicas de intervención, competencias y responsabilidades en el marco del SGSSS.

El Modelo estaba conformado por seis (6) capítulos así:

- Capítulo 1: Marco Conceptual y Normativo de la Tecnología, Tecnología en Salud y Tecnología Biomédica. En donde se presentan los conceptos, definiciones, los antecedentes de la evaluación de tecnologías y la normatividad en Colombia relacionada.
- Capítulo 2: Manual “Metodología de evaluación de equipamiento biomédico”. Aquí se mencionan nuevamente algunos conceptos generales y se especifica aquello relacionado con el equipamiento biomédico, su clasificación, evaluación, instrumentos, ciclo de vida, ciclo de gestión y administración, objetivos, indicadores y organización en la evaluación de equipamiento biomédico entre otros aspectos.
- Capítulo 3: Manual “Asistencia temática para la evaluación del equipamiento biomédico” que se complementa con el capítulo anterior.
- Capítulo 4: Guía Técnica “Ciclo de Gestión y administración del equipamiento biomédico” el cual hace mención a la baja, la reposición, el mantenimiento y el traslado de equipos biomédicos por parte de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud.
- Capítulo 5: Este capítulo menciona las diferentes alternativas de solución para la adquisición del equipamiento biomédico para las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, en la Red Pública Hospitalaria. En donde se indican factores

² “Modelo de Gestión y Evaluación de Equipamiento Biomédico” Elkin Hernán Otálvaro C.-Dirección General de Calidad de Servicios-Ministerio de la Protección Social.

de adquisición de equipos, fundamentos, modalidades y razones para Outsourcing.

- Capítulo 6: Manual de supervisión de la evaluación y gestión de equipamiento biomédico, en donde se indican lineamientos, organización de procesos de supervisión y metodología del sistema de inventario físico funcional.

Del modelo se realizó una capacitación exhaustiva a nivel nacional, tanto a Instituciones públicas como privadas.

(vi) Posteriormente, y dentro del Observatorio de Calidad del Ministerio de la Protección Social, se crea una ventana para la evaluación de tecnologías en Salud, como herramienta de divulgación de documentos relacionados tanto en evaluación como en gestión de tecnologías, en particular de equipos médicos, que incluyó herramientas desarrolladas tanto a nivel nacional como internacional, buscando un mayor acercamiento y uso de estas herramientas.

En la actualidad, y de acuerdo con las fuentes primarias entrevistadas en la Dirección de Calidad del MPS, los esfuerzos realizados con relación a la gestión de tecnologías y en particular de equipos médicos, no han dado los resultados esperados, en gran parte debido a la falta de recurso humano especializado y capacitado para desarrollarlas en los diferentes niveles de evaluación del SGSSS, especialmente en los prestadores de servicios de salud.

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD (IETS)

5

Desde la muy reciente puesta en marcha de la Ley 1438 de 2011 Colombia le apuesta decididamente a una importante reforma al sistema de seguridad social en salud. En materia de regulación para la tecnología biomédica, el artículo 92 de dicha Ley establece la creación del Instituto de Evaluación de Tecnologías de Salud (IETS). Esta iniciativa no solo se constituye en una decisión de marcada importancia técnica, sino que además desde el ámbito de la política sanitaria sitúa a Colombia en la órbita de muchos otros países que han avanzado durante las últimas décadas en materia de evaluación y que han avanzado a pasos acelerados en el desarrollo de esta innovadora área de conocimiento³ y de su potencial impacto sobre la práctica clínica⁴.

A efectos de la implementación del IETS, se espera que este nuevo agente de regulación base sus criterios en la evidencia e información científica disponible sobre el uso y los efectos esperados de las tecnologías en salud y, en especial las tecnologías médicas, que faciliten el proceso de toma de decisiones tanto en el ámbito de las políticas sanitarias como en el campo de la gestión institucional en dicha materia.

Esto hace alusión al conjunto de decisiones que determinan, entre otros aspectos, el contenido tecnológico a incluir explícitamente en el Plan Obligatorio de Salud (POS),

³ Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La Evaluación de tecnologías Basadas en Evidencia. 2006

⁴ Impacto de la ETS en la práctica clínica. Agencia Catalana de Evaluación de Tecnología e investigación Médica. 2007.

los criterios de selección tecnológica que acompañan las decisiones clínicas de los profesionales de la salud y el soporte técnico para las decisiones de los profesionales que imparten justicia (jueces) y que determinan en muchos casos las acciones que permiten el acceso o no a intervenciones tecnológicas no cubiertas explícitamente por el Plan de beneficios.

El IETS, así previsto, deberá soportar el proceso de toma de decisiones sobre tecnologías a incorporar al POS y cuyo proceso decisorio se encuentre basado en criterios de efectividad clínica probada y relaciones de adecuada costo-efectividad, lo que constituye una gran diferencia con la forma como hoy se toman esas decisiones.

Dicha propuesta trabajada conjuntamente por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de Reino Unido, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Buenos Aires, la Escuela de Gobierno de la Universidad de los Andes y un equipo técnico del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) revisó la experiencia de otros institutos de evaluación de tecnologías en salud existentes a nivel internacional.

De su trabajo se extraen importantes recomendaciones⁵:

1. Un primer elemento clave de éxito de este tipo de organizaciones (IETM) está fundamentado en cómo se define, se reglamentan y se consolidan sus parámetros procedimentales y técnicos.
2. Un segundo aspecto clave es que la información provista por los evaluadores sea tomada en cuenta por quienes asignan los recursos. Eso implicaría, por ejemplo, que dichas recomendaciones sean públicas o por lo menos de fácil acceso a la comunidad científica y usuarios, y que quienes tomen las decisiones tengan que argumentar de manera pública las razones por las cuales no asumen una recomendación formulada por el Instituto.
3. Un tercer aspecto clave es que médicos y profesionales de la salud en general deben ser involucrados de manera activa en el proceso de evaluación de tecnologías. Eso significa que tendrán un papel central a la hora de evaluar y recomendar tecnologías, aunque la responsabilidad última en materia de su evaluación sea del IETM.
4. Un cuarto elemento a considerar es que la formulación de las recomendaciones por parte del IETM se encuentre fundamentada en la revisión de la evidencia existente sobre la relación costo/efectividad, donde se apliquen criterios y estándares internacionalmente aceptados y ajustados a la realidad del SGSSS colombiano.
5. Un quinto elemento a contemplar es que los procesos de evaluación de tecnologías y de toma de decisiones tienen que ser abiertos, transparentes y preferiblemente públicos. En estos casos no es recomendable que se argumente la confidencialidad como excusa para reservar información de utilidad pública y

⁵ NICE. Prioridades en salud y evaluación de tecnologías: experiencias internacionales y retos para Colombia, Agosto de 2011.

los funcionarios involucrados en los procesos de evaluación deben manifestar explícitamente si existen potenciales conflictos de interés.

6. Un último elemento clave a observar es el alcance de los procesos de ETM pues su alcance no logra abarcar ni lo requiere al universo de tecnologías disponibles en el mercado, ni provee información a todos los potenciales usuarios institucionales. El ámbito de su competencia técnica ha de ser gradual y con un alcance de actividades cada vez mayor, sin intentar abarcar un espectro muy amplio en sus primeras etapas de implementación, principalmente en materia de asegurar la capacidad técnica y perfil de RRHH altamente especializado.

Conforme las recomendaciones del NICE, hay aspectos de índole político y estratégico que el Estado Colombiano tendrá que resolver a corto plazo y que tiene que ver, entre otros aspectos, con el nivel de independencia deseado para el IETM, su relación funcional con otras agencias especializadas del gobierno (INVIMA y CRES, por ejemplo), el tipo de tecnologías médicas que habrán de priorizarse para una primera fase de implementación del IETM, y su sostenibilidad financiera a medio o largo plazo; para mencionar solo algunos aspectos que deberán valorarse de cara al contexto del SGSSS y los potenciales beneficios /riesgos inherentes a su proceso de implementación.

PRODUCTO 2A ANEXO TÉCNICO 2

AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE Y MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE

Este tema es amplio y de alta relevancia en salud pública, pero desafortunadamente aún no se le presta toda la atención y los esfuerzos necesarios para su completa regulación y buen manejo, por lo cual se revisara y se pondrá en contexto, lo que se está haciendo al respecto.

Lo primero a abordar, es la forma en que se adquieren los medicamentos sin acudir a un profesional autorizado para prescribir, por lo cual se deben relacionaran dos escenarios habituales:

- ✓ Persona que tiene una sintomatología y/o problemas comunes de la salud, elige y compra los medicamentos que cree necesitar para aliviar o apaciguar dichos síntomas, pero estos medicamentos solo deberían obtenerse bajo prescripción médica, caso en el cual se le denomina “Auto-prescripción”.
- ✓ Respecto al anterior escenario, se tiene como diferencia que los medicamentos a adquirir no necesitan prescripción médica por ser de venta libre, y la persona es quien los elige según su parecer, caso en el que se denomina” Automedicación”.

8

La automedicación responsable, según sus defensores, presenta ventajas o bondades dentro de las que se tienen la satisfacción y/o recuperación de la persona, (sea como resultado del medicamento o como consecuencia del efecto placebo), disminución de la congestión en los centros de atención, lo cual permite que sus servicios se focalicen en casos con mayor prevalencia, con atención oportuna y reducción de costos.

Dentro del marco de la Automedicación responsable, se habla de la reducción de gastos de salud y personal, ya que el problema lo puede atender quien lo padece y no el médico; de igual forma, este auto-cuidado permite una atención temprana de la sintomatología, lo que permite que no se vean afectadas las labores diarias.

En la Automedicación se puede afirmar que la alta, variada y sugestiva publicidad de los medicamentos es un factor determinante para su consumo, ya que se hacen propagandas lo suficientemente incitantes para poder impactar a la población y aumentar el consumo; por otro lado, esto no se puede afirmar con la Auto-prescripción, ya que los medicamentos bajo formula médica, tiene restricción en cuanto a la publicidad, dejando un vacío y varias preguntas en el aire como, de donde se obtiene la influencia, publicidad o información de estos medicamentos para que se consuman? Cómo saben o de dónde asume el efecto terapéutico?, ...el voz a voz es tan fuerte y tiene tanta fuerza para este fenómeno?

En cuanto a la Auto-prescripción, mucho se ha escrito sobre el uso irracional de los antibióticos, lo cual ha llevado a una alta resistencia de diferentes cepas.

La Industria Latinoamericana de Automedicación Responsable (ILAR), es una organización que trabaja a nivel de Latinoamérica desde diciembre de 2001 en el tema y tiene como objetivo, impulsar el auto-cuidado, optimizar los recursos de los sistemas de seguridad social y contribuir a la salud pública a través de la comprensión, aceptación y desarrollo de la automedicación responsable.

ILAR es el portavoz de la industria latinoamericana ante la World Self-Medication Industry (WSMI), una instancia de la cual forma parte junto con otras 54 asociaciones de fabricantes de medicamentos de venta sin receta en los cinco continentes. La afiliación de ILAR a la WSMI es de capital importancia, ya que gracias a ella está al tanto de las principales tendencias y avances en materia de automedicación responsable.

En la búsqueda realizada, no se encontraron campañas (de conciencia o de guía de Automedicación responsable) con resultados de impacto en la población, ni estadísticas en las que se refleje la promoción de la Automedicación responsable; se encontraron estudios^{6,7,8,9,10} del comportamiento de la población frente al tema.

"la automedicación responsable es el uso de medicamentos especialmente autorizados y etiquetados para el alivio, curación y prevención de síntomas y problemas comunes de salud"¹¹. Cabe mencionar que ILAR considera que la automedicación responsable forma parte o acompaña a otros componentes de que consta el auto-cuidado, tales como el reposo, dieta balanceada, manejo del stress, ejercicio, etc.

"la automedicación responsable involucra el uso de productos medicinales por el consumidor para el tratamiento de problemas o síntomas auto-reconocibles, o el uso intermitente o continuo de medicamentos prescritos por un médico en enfermedades o síntomas crónicos o recurrentes."¹²

9

De los estudios referenciados, hay una variedad de población encuestada tanto en estratificación como en el nivel cultural y de educación, de donde se concluyó:

- Desconocimiento por parte de la población colombiana y la falta de una cultura para el uso adecuado de medicamentos.
- Entre los factores que influyen en la automedicación están la comunicación deficiente entre el prescriptor y el paciente y la venta de medicamentos con base en la publicidad.
- Según las circunstancias, pueden aumentar la frecuencia de consulta médica, la búsqueda de medicinas alternativas, o la automedicación.
- A los dueños de farmacias privadas se les debe insistir en la necesidad de disponer de profesionales de los medicamentos, de capacitar y actualizar a los empleados no profesionales en buenas prácticas de farmacia; también sobre los

⁶ http://www.wsmi.org/ilar/pdf/investigacion_bimsa_ipsos.pdf

⁷ http://biosalud.ucaldas.edu.co/downloads/Revista%202_2.pdf

⁸ <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/viewFile/285/210>

⁹ <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v11n3/v11n3a12.pdf>

¹⁰ <http://censervicios.blogspot.com/2008/05/presentacin-campaa-medicacin.html>

¹¹ http://www.wsmi.org/ilar/automedicacion_definicion.htm

¹² <http://www.saludcapital.gov.co/lineamientos/page541.htm>

- riesgos de ciertas prácticas de prescripción sean autorizadas o no, y sobre la urgencia de transformar la farmacia en un servicio farmacéutico de primer nivel.
- La automedicación en los estudiantes de la Universidad de Caldas se considera elevada (47%).
 - La automedicación no tiene relación con el género, la edad y la procedencia.
 - La automedicación tiene relación estadística con el estrato y la facultad:
 - Los estudiantes que más se auto-medican son los de la facultad de Ciencias para la Salud y Ciencias Agropecuarias
 - Los estudiantes que más se auto-medican son de estrato medio (3 y 4).
 - Las razones más frecuentes para auto-medarse son la cefalea, otros dolores y gripa.
 - Las cifras de automedicación aunque todavía preocupantes desde el punto de vista de salud pública, son más bajas que las encontradas en estudios similares (Perú y México).
 - Los medicamentos consumidos por automedicación pertenecen a la categoría de venta libre, dentro de los más empleados esta los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
 - El consumo de antibióticos por automedicación bajó.

El contexto anterior, se refleja, que la población en general tiene claridad sobre lo que es la Automedicación, mas no como se debería hacer de una forma responsable.

Normatividad de apoyo¹³

10

En Colombia, el tema de medicamentos de venta libre o medicamentos que no necesitan una prescripción médica para su compra, cuenta con normatividad, la cual ha pretendido establecer criterios, que regulen a los ofertantes, en este caso a las droguerías, farmacias y supermercados entre otros, al igual que a los consumidores, ya que en pro de un alivio pronto y quizá económico acuden como primera opción a estos lugares para conseguir la medicación. La normatividad del país se comparó con la que se maneja en la OPS y se puede afirmar que Colombia está trabajando bajo los mismos criterios¹⁴.

- ***DECRETO 677 DE 1995: Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.***

Artículo 2o. Mecanismos de comercialización autorizados para un medicamento:

- ✓ Bajo venta libre.
- ✓ Bajo fórmula médica.
- ✓ Bajo control especial.
- ✓ Para uso hospitalario exclusivamente.

¹³ www.invima.gov.co

¹⁴ www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/IVCONF_Clasific-Med-esp.doc

Artículo 72. Del contenido de las etiquetas rótulos y empaques:

- ✓ Las frases Venta bajo Fórmula Médica u Odontológica o Venta libre.

- *RESOLUCIÓN 4320 de 2004: Por la cual se reglamenta la publicidad de los medicamentos y productos fitoterapéuticos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre.*

Definiciones:

Medicamento de venta sin prescripción facultativa o de venta libre: Son aquellos que el consumidor puede adquirir sin la mediación de una prescripción y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves debidamente reconocidas por los usuarios.

Promoción: Actividades informativas desplegadas por los fabricantes, titulares de los correspondientes registros sanitarios, encaminadas a orientar al consumidor en la selección de un determinado medicamento.

Publicidad: Es el conjunto de medios empleados para dar información sobre un medicamento en particular.

Regula la publicidad que se realice de todos los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre y tiene por objeto brindar al consumidor pautas para educarlo en el uso adecuado de los mismos.

11

La publicidad de medicamentos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre requiere autorización previa por parte del INVIMA, para lo cual el interesado deberá radicar la solicitud.

Requisitos de la publicidad:

- ✓ Orientar el uso adecuado del medicamento.
- ✓ Ser objetiva, veraz y sin exagerar sus propiedades.
- ✓ Señalar las indicaciones o usos del medicamento de venta sin prescripción facultativa o venta libre, las cuales deben ser escritas en idioma castellano, utilizando un lenguaje claro que no genere confusión a los consumidores.
- ✓ Deberá ceñirse a la verdad, expresando en forma clara y precisa lo referente a las indicaciones autorizadas del medicamento.
- ✓ Respetar la libre competencia.
- ✓ Prescindir de términos técnicos, a menos que estos se hayan convertido en expresiones de uso común.
- ✓ Garantizar que la publicidad de las bondades del medicamento no se contraponga a la promoción de hábitos saludables.
- ✓ Garantizar que la información no induzca a error por afirmación o por omisión a prescriptores, dispensadores, ni a usuarios.
- ✓ Ajustarse a lo dispuesto en el registro sanitario del medicamento de venta sin prescripción facultativa o venta libre.

- ✓ Utilizar leyendas visibles, legibles en contraste y fijas cuando se trate de medios audiovisuales e impresos.
 - ✓ Difundir los mensajes en forma clara y pausada cuando se trate de medios radiales, y No emplear mecanismos que atraigan la atención de los menores de edad induciéndolos al consumo de medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre.
- *RESOLUCIÓN 886 de 2004: Establece criterios de clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre.*

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE:

- ✓ Tener un margen posológico amplio susceptible de ser adaptado a la edad y el peso del paciente.
 - ✓ Tener un rango límite de indicaciones y no debe ser susceptible de desarrollar dependencia.
 - ✓ No debe acumularse en el organismo.
 - ✓ Deben ser estables en condiciones extremas de almacenamiento.
 - ✓ Deben tener preparaciones diferentes para uso pediátrico.
 - ✓ No deben estar dentro de la categoría de productos de administración parenteral.
 - ✓ Deben estar constituidos preferiblemente por un solo medicamento (mono-fármaco) o por asociaciones a dosis fija de reconocida trayectoria terapéutica.
 - ✓ Que tenga un perfil de efectividad probada en la indicación propuesta, con un margen de seguridad amplio, de tal modo que la administración voluntaria de dosis elevadas, no represente un peligro grave para la salud del consumidor.
 - ✓ Ser medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios.
 - ✓ Poseer un amplio índice terapéutico.
 - ✓ Que sus efectos adversos sean de baja incidencia y escasa intensidad.
- *DECRETO 3050 de 2005: Por el cual se reglamenta el expendio de medicamentos*

Los medicamentos que requieran para su venta de la fórmula facultativa, solo se podrán expender en droguerías y farmacias droguerías.

Los medicamentos de venta libre o de venta sin fórmula facultativa, se podrán expender, además de los establecimientos antes citados, en almacenes de cadena o de grandes superficies por departamentos y en otros establecimientos comerciales que cumplan con las Buenas Prácticas de Abastecimiento. Mientras se expiden las Buenas Prácticas de Abastecimiento, estos establecimientos deberán cumplir con las condiciones de almacenamiento indicadas por el fabricante de estos productos y con las condiciones higiénicas y locativas que garanticen que los productos objeto de este

decreto conserven su calidad. En todo caso, deberán estar ubicados en estanterías independientes y separados de otros productos.

- *RESOLUCIÓN 2955 de 2007: Modifica algunos numerales del Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos del Servicio Farmacéutico, en relación con la venta de medicamentos sin prescripción médica. Se da plazo de un año a partir de la fecha de publicación, a los establecimientos farmacéuticos para cumplir con las condiciones esenciales.*

Los medicamentos de venta libre se caracterizan entonces por no requerir de receta para su venta, poder realizar publicidad en medios de comunicación masiva (con autorización previa del contenido) y por poder ser comercializados en establecimientos de venta de productos de consumo. Estos tres rasgos se repiten el mayor parte del mundo, con diferencias de énfasis (en el control de la publicidad especialmente) pero con crecientes presiones para ampliar la lista de productos que puedan comercializarse bajo esta condición de venta.

Este es, sin duda, el asunto de mayor controversia, pues hay países en los que la capacidad de influencia de la industria ha conseguido incorporar al listado de productos de venta sin receta una muy generosa lista de medicamentos, algunos de los cuales presentan riesgos de uso que generan desconfianza. En nuestros países es muy frecuente que se argumente que deberíamos seguir tal ejemplo, en la medida en que las autoridades de los países desarrollados son muy exigentes técnica y científicamente. Nada más alejado de la verdad, en especial en este terreno, donde la FDA en particular ha mostrado una creciente influencia por parte de intereses industriales y comerciales.

En el caso particular de Colombia, el grupo de medicamentos de la canasta familiar corresponde en su totalidad a medicamentos de venta libre, los que evidentemente se comportan como bienes de consumo. Tales medicamentos están sometidos al régimen de libertad vigilada de precios sin que se considere en general que hayan presentado problemas por elevaciones de precio injustificadas o exageradas.

Las normas sobre medicamentos de Venta libre son muy similares en los países de la CAN¹⁵ y del Mercosur, y donde su desarrollo es más detallado y completo es en la legislación de Bolivia. (Bolivia cuenta con una detallada Ley del Medicamento que incluye el capítulo de los medicamentos de libre venta). Chile presenta una situación muy peculiar en éste tema, pues durante muchos años, y a pesar de la creciente mercantilización de los mercados de salud y de medicamentos, demoró la autorización de venta de medicamentos por fuera de los establecimientos farmacéuticos, asunto que aún hoy se encuentra en debate¹⁶.

La Red Panamericana de Armonización Farmacéutica consideró oportuno crear un grupo técnico sobre este tema, denominado grupo de trabajo de clasificación de medicamentos. El grupo ha producido documentos técnicos de gran relevancia como el

¹⁵ Política Andina de medicamentos 2009. en

<http://www.orasconhu.org/documentos/LIBRO%20DE%20MEDICAMENTOS%20FINAL%202009%20nueva%20versio%20n.pdf>

¹⁶ Ver la postura de la asociación de Farmacéuticos de Chile en : <http://unionfarmaceutica-chile.blogspot.com/2010/11/proyecto-de-ley-de-venta-libre-de.html>

correspondiente a los criterios de clasificación¹⁷ de medicamentos de venta libre, requisitos comunes de información de medicamentos de venta libre¹⁸ y un diagnóstico sobre criterios de clasificación en los diferentes países¹⁹.

Las recomendaciones de este grupo técnico fueron consignadas en las conclusiones de la IV conferencia de la manera siguiente:

Clasificación de medicamentos²⁰

1. La Conferencia recomienda la adopción de la siguiente definición de Medicamento de

Venta Sin Receta, medicamentos de libre venta (MLV) o de Dispensación sin Prescripción

Médica (OTC), tal como fue propuesta por el GT/Clasificación de Medicamentos: “Producto farmacéutico, medicamento o especialidad medicinal cuya dispensación o administración no requiere autorización médica, utilizados por los consumidores bajo su propia iniciativa y responsabilidad para prevenir, aliviar o tratar síntomas o enfermedades leves y que su uso, en la forma, condiciones y dosis autorizadas sean seguras para el consumidor”.

2. La Conferencia recomienda los siguientes Criterios para la clasificación de Medicamentos de Venta Sin Receta (OTC) o de venta libre: Medicamentos de venta libre (MVL) son aquellos que cumplen con los siguientes criterios:

2.1 Medicamentos eficaces y seguros para ser utilizados en la prevención, alivio de síntomas o tratamiento de enfermedades leves, de fácil identificación;

2.2 Medicamentos con amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis superiores a las recomendadas o donde no este indicado, no represente un peligro grave para la salud del paciente;

2.3 Tengan un margen de dosificación amplio, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente;

2.4 Medicamentos cuyo empleo no genere tolerancia o dependencia y que no sean susceptibles de abuso;

2.5 Cuando se utilice de acuerdo a las instrucciones no enmascaren enfermedades serias, ni retrasen el diagnóstico y tratamiento de una condición que requiere de atención médica;

2.6 Medicamentos de empleo seguro en todos los grupos de edad de la población;

2.7 Formas farmacéuticas generalmente de vía oral o tópica, de fácil manejo y almacenamiento y que no sean de administración IV o IM;

2.8 El principio activo, haya sido comercializado bajo prescripción médica por lo menos 5-10 años, tiempo durante el cual ha demostrado un índice favorable de seguridad y eficacia con datos de farmacovigilancia;

¹⁷ <http://www.paho.org/spanish/ad/th/ev/CM-DefinicionycriteriosMLVEs.pdf>

¹⁸ <http://www.paho.org/spanish/ad/th/ev/CM-RequisitoscomunesInfoMVL.pdf>

¹⁹ <http://www.paho.org/spanish/ad/th/ev/CM-DiagnosticoClasificaciondeMedicEs.pdf>

²⁰ <http://www.paho.org/spanish/ad/th/ev/redparfCONCLUSIONES-IV-conferencia.pdf>

2.9 Los reportes de reacciones adversas no se hayan incrementado durante el periodo de comercialización.

3. La Conferencia recomienda que los siguientes Criterios para el material promocional para la publicidad de medicamentos de venta libre (MVL) cumplan con los siguientes criterios:

3.1 Se promuevan únicamente con la información y argumentos aprobados para el registro por el Ministerio de Salud o Autoridad Reguladora;

3.2 No sugieran que el empleo de estos medicamentos pueden retrasar o evitar recurrir al médico;

3.3 No sugieran su uso de manera permanente, limitándose al plazo de administración autorizado;

3.4 No empleen en el contenido del texto frases o palabras que exageren los beneficios del producto;

3.5 Se expresen en lenguaje coloquial, sin utilizar términos médicos o técnicos que confundan al consumidor; y

3.6 No se utilicen argumentos testimoniales de personas o entidades notorias en la docencia, investigación o ciencias de la salud, ya que puedan inducir al consumo.

4 La Conferencia también recomienda a la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos (ARN) lo siguiente:

4.1 Adoptar e incorporar en sus regulaciones las definiciones y criterios recomendados por la Red PARF;

4.2 Establecer la modalidad de venta de un producto en el proceso del registro, de acuerdo a una reglamentación previamente establecida para todos los productos que contengan la misma fórmula e indicación, y evitar tomar esa decisión producto por producto;

4.3 Evitar el seguir modelos de otros países en los que se acepta sub-dosificaciones de medicamentos bajo prescripción con el fin de pasarlos a categorías OTC;

4.4 Asegurar que la información en el Etiquetado o Inserto o Prospecto de los Productos de Venta Sin Prescripción (OTC) incluya la información que necesita el consumidor para tomar la decisión respecto al producto que mas le conviene y hacer un uso adecuado del mismo. Que la información en estos productos sean expresados en lenguaje común (coloquial), de ser posible con el apoyo de pictogramas, de manera visible y con tamaño de letra legible;

4.5 Revisar todo material promocional de MVL y asegurar que ese material cumpla con los criterios recomendados por la Red PARF. Esta revisión debe ser parte de la responsabilidad de la autoridad sanitaria responsable del registro y control de los medicamentos;

4.6 Promover la incorporación de las recomendaciones de la Red PARF sobre MVL en los grupos de integración económica (AA, CA, TLCN, MERCOSUR, CARICOM).

4.7 A las Universidades Nacionales: Incorporar en los programas educativos los criterios y definición recomendados por la RED PARF sobre MVL;

A la Industria Farmacéutica:

4.8 Apoyar a la ARN la incorporación de los criterios de clasificación y definición de los MVL;

4.9 Adoptar la nueva clasificación en las autorizaciones de registro en promoción y propaganda sobre MLV.

A la Red PARF, el GT/Clasificación de Medicamentos y el Secretariado:

4.10 La Conferencia aprueba el establecimiento de un Grupo de Trabajo en Promoción y

Publicidad de Medicamentos (GT/PPM) en el marco de la Red PARF, que abordará, entre otros, los siguientes aspectos de medicamentos de venta libre (MVL):

4.10.1 La existencia de una normativa que permita evitar que el nombre comercial de un producto induzca a error o confusión;

4.10.2 Que el uso de marcas paraguas (“umbrella brands”) se realice en cuanto se utilicen en el empaque colores diferentes y se identifique claramente su indicación o acción terapéutica como extensión del nombre;

4.10.3 Que se establezca una identificación clara en el empaque de productos de prescripción médica y venta libre que los diferencie (ejemplo: banda de color, logo, información, etc.);

4.10.4 Que se defina un código de ética de publicidad de común acuerdo entre Industria y

Autoridad Reguladora, que permita el establecimiento de sistemas de fiscalización.

4.11 Actualizar la publicación: Glosario de Términos usados en la evaluación de medicamentos;

4.12 Dar seguimiento a la incorporación de criterios armonizados para la clasificación de medicamentos en las regulaciones de medicamentos de los países de la región y presentar un informe sobre ello en la próxima conferencia;

16

4.13 Formular una propuesta integral que armonice las definiciones y criterios para la clasificación de productos fitoterapéuticos, suplementos dietarios y medicamentos alimentos (nutracéuticos), cosméticos-medicamentos (cosmecéuticos), dispositivos médicos agentes de diagnósticos, medicamentos radioactivos y productos odontológicos, para su consideración en la próxima conferencia;

4.14 Preparar una propuesta armonizada de categorías y principios activos (concentración, dosis, forma farmacéutica e indicaciones) susceptibles de ser consideradas MVL;

4.15 Solicitar al GT/Registro de Medicamentos revisar la propuesta sobre contenido de información en etiquetas, envase y prospecto de MVL presentada por el GT/CM para su armonización detallada en los requerimientos comunes para el registro de medicamentos;

4.16 Continuar debatiendo el tema de lugares de venta de los medicamentos OTC sobre el cual no se he logrado consenso.

PRODUCTO 2A ANEXO TÉCNICO 3

REGULACIÓN DE LA PROMOCIÓN Y PUBLICIDAD DE MEDICAMENTOS

La OMS ha acordado unos principios éticos para la promoción y publicidad de medicamentos que constituyen una guía para los países.

Su principal objetivo consiste en apoyar y fomentar el mejoramiento de la atención sanitaria mediante el uso racional de los medicamentos. Se aplican tanto a los medicamentos vendidos con receta y sin receta (medicamentos en venta libre), a las medicinas tradicionales y a cualquier otro producto anunciado como medicina.

Estos principios establecen que

- “Toda la propaganda que contenga afirmaciones relativas a los medicamentos ha de ser fidedigna, exacta, verdadera, informativa, equilibrada, actualizada, susceptible de comprobación y de buen gusto. No debe contener declaraciones que se presten a una interpretación equívoca o que no puedan comprobarse, o bien omisiones que puedan inducir a la utilización de un fármaco que no esté médicamente justificado o que provoque riesgos indebidos. La palabra "inocuo" sólo debe emplearse cuando esté plenamente fundada. La comparación de productos ha de basarse en los hechos, y ser imparcial y susceptible de verificación. El material de propaganda no debe estar concebido de manera que oculte su verdadera naturaleza.”
- “Los datos científicos del sector público deben ponerse a disposición de los encargados de recetar y de cualquier otra persona que tenga derecho a recibirlos y que los solicite, en la medida de sus necesidades. La promoción en forma de beneficios financieros o materiales no se extenderá al personal de salud ni será recabada por éste, ya que podría influir en la prescripción de medicamentos.”
- “Las actividades científicas y educativas no deben utilizarse deliberadamente con fines de propaganda.”

En relación con la **publicidad de todo tipo destinada a médicos y profesionales** relacionados con la salud recomienda que *“el texto y las ilustraciones de los anuncios destinados a los médicos y profesionales de la salud sean enteramente compatibles con la hoja de datos científicos aprobada para el medicamento de que se trate o con cualquier otra fuente de información de contenido análogo que el texto sea enteramente legible y que contenga la siguiente información:*

- el (los) nombre(s) del (de los) ingrediente(s) activo(s) utilizando la denominación común internacional (DCI) o el nombre genérico aprobado del medicamento
- el nombre comercial
- el contenido de (de los) ingrediente(s) por forma farmacéutica o régimen;
- el nombre de otros ingredientes que se sabe pueden causar problemas;
- los usos terapéuticos aprobados;
- la forma farmacéutica o régimen;
- los efectos secundarios y principales reacciones adversas;
- las precauciones, contraindicaciones y advertencias;
- las principales interacciones;
- el nombre y la dirección del fabricante o distribuidor;
- referencia a documentación científica, si procede.”

En cuanto a la **publicidad de todo tipo para el público en general** plantea que “*los anuncios dirigidos al público en general deben contribuir a que la población pueda tomar decisiones racionales sobre la utilización de medicamentos que están legalmente disponibles sin receta. Aun teniendo en cuenta el deseo legítimo de la gente de obtener información de interés para su salud, en ellos no se debe aprovechar indebidamente la preocupación de la población a ese respecto.*”

El país por su parte ha reglamentado la publicidad de los medicamentos a través de varias normas.

El artículo 79 del Decreto 677 de 1995 establece que “*toda la información científica promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en ese decreto y que los titulares del registro serán los responsables de cualquier trasgresión en el contenido de los materiales de promoción y publicidad y de las consecuencias que ello pueda generar en la salud individual o colectiva*” y en el párrafo primero excluye los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre de la prohibición de hacerles propaganda “*en la prensa, la radiodifusión, la televisión, y en general, en cualquier otro medio de comunicación y difusión masiva*”.

La resolución 4536 de 1996, reglamenta la publicidad de los medicamentos que, entre otras cosas, establece que la publicidad en cualquier medio masivo de comunicación deberá indicar el número de registro sanitario otorgado por la autoridad sanitaria que lo expidió, que la publicidad e información de los medicamentos deberá ceñirse a la verdad y, por consiguiente, no podrán exagerarse las bondades que pueda ofrecer su uso y establece varias prohibiciones para hacer publicidad de medicamentos cuando:

- a) Contraríe las normas generales aplicables en materia de educación sanitaria, nutricional o terapéutica;
- b) Expresen verdades parciales que induzcan a engaño o error;
- c) Impute, difame, cause perjuicios o comparación peyorativa para otras marcas, productos, servicios, empresas y organismos;

d) Para los medicamentos de venta bajo fórmula médica, la promoción, bajo el sistema de premios en dinero o en especie, por cuanto induce al uso irracional o sustitución de los mismos. Estas conductas son totalmente antiéticas y no sólo infringen lo preceptuado en la Ley 09 de 1979, sino que constituyen un hecho de competencia desleal, y

e) Los medicamentos con fórmula médica (prescripción médica) sólo podrán anunciarse o promocionarse en publicaciones de carácter científico o técnico dirigidas al cuerpo médico y odontológico; por lo tanto, prohíbese su propaganda en prensa, radiodifusión, televisión y en general en cualquier otro medio de comunicación y promoción masiva.

Permite la publicidad de medicamentos de venta libre sólo para aquellos productos con registro sanitario vigente.

La Resolución 114 de 2004, reglamenta la información promocional o publicitaria de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre.

Para ello establece las siguientes definiciones:

Anuncio. Forma que adopta el mensaje publicitario, independientemente del medio de comunicación en el que se efectúe su difusión, mediante aviso verbal o escrito, cuyos contenidos incorporen imágenes, afirmaciones o frases publicitarias objetivas, con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales vigentes y a lo dispuesto en la presente resolución.

Medicamento. Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica, que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques que hacen parte integral del medicamento, por cuanto estos garantizan su calidad, su estabilidad y su uso adecuado.

Medicamento de venta sin prescripción facultativa o venta libre. Medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios.

Promoción. Actividades informativas desplegadas por los fabricantes, titulares de registro sanitario, encaminadas a orientar al consumidor en la selección de un producto en particular.

Publicidad. Es el conjunto de medios empleados para dar información sobre un producto en particular.

Y establece que “La publicidad de medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre podrá realizarse a través de la prensa, la radiodifusión y la televisión y en general, en cualquier otro medio de comunicación y promoción masiva que tengan carácter promocional.”

Con el cumplimiento de los siguientes requisitos previa aprobación por parte del INVIMA.

1. *Orientar la utilización correcta y racional del medicamento.*
2. *Ser objetiva, veraz y sin exagerar sus propiedades.*
3. *Señalar las indicaciones o usos del medicamento, las cuales deben ser escritas en idioma español, utilizando un lenguaje claro que no genere confusión a los consumidores.*
4. *Ser veraz, clara y precisa en lo referente a las indicaciones autorizadas del medicamento.*
5. *Respetar la libre competencia.*
6. *Prescindir de términos técnicos que puedan generar confusión a los consumidores.*
7. *Garantizar que la publicidad de las bondades del medicamento no se contraponga a la promoción de hábitos saludables.*
8. *Garantizar que la información no induzca a error por afirmación o por omisión a prescriptores, dispensadores, ni a usuarios.*
9. *Ajustarse al contenido de lo dispuesto en el registro sanitario del medicamento.*
10. *Utilizar leyendas visibles, legibles en contraste y fijas cuando se trate de medios audiovisuales e impresos.*
11. *Difundir los mensajes en forma clara y pausada cuando se trate de medios radiales.*
12. *No emplear mecanismos que atraigan la atención de los menores de edad induciéndolos al consumo.*

La resolución 4320 de 2004 del Ministerio de la Protección Social, reglamenta la publicidad de los medicamentos y productos fitoterapéuticos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre, los cuales define como *“aquellos que el consumidor puede adquirir sin la mediación de una prescripción y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves debidamente reconocidas por los usuarios”*. .

Esta resolución establece los siguientes requisitos que deben cumplir los medicamentos y productos fitoterapéuticos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre:

1. Orientar el uso adecuado del medicamento y del producto fitoterapéutico.
2. Ser objetiva, veraz y sin exagerar sus propiedades.
3. Señalar las indicaciones o usos del medicamento o producto fitoterapéutico de venta sin prescripción facultativa o venta libre, las cuales deben ser escritas en idioma castellano, utilizando un lenguaje claro que no genere confusión a los consumidores.
4. Deberá ceñirse a la verdad, expresando en forma clara y precisa lo referente a las indicaciones autorizadas del medicamento o producto fitoterapéutico.
5. Respetar la libre competencia.
6. Prescindir de términos técnicos, a menos que estos se hayan convertido en expresiones de uso común.

7. Garantizar que la publicidad de las bondades del medicamento o producto fitoterapéutico no se contraponga a la promoción de hábitos saludables.
8. Garantizar que la información no induzca a error por afirmación o por omisión a prescriptores, dispensadores, ni a usuarios.
9. Ajustarse a lo dispuesto en el registro sanitario del medicamento o del producto fitoterapéutico de venta sin prescripción facultativa o venta libre.
10. Utilizar leyendas visibles, legibles en contraste y fijas cuando se trate de medios audiovisuales e impresos.
11. Difundir los mensajes en forma clara y pausada cuando se trate de medios radiales,
12. No emplear mecanismos que atraigan la atención de los menores de edad induciéndolos al consumo de medicamentos y productos fitoterapéuticos de venta sin prescripción facultativa o venta libre.

La publicidad de medicamentos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre requiere autorización previa por parte del INVIMA, para lo cual el interesado deberá radicar la solicitud.

PRODUCTO 2A ANEXO TÉCNICO 4

ENSAYOS CLÍNICOS Y SU REGISTRO

Para la industria farmacéutica, la investigación y desarrollo (I&D) constituye la base fundamental para el descubrimiento de nuevos medicamentos innovadores que tienen como objeto final mejorar las condiciones y calidad de vida de la población. Lanzar al mercado un nuevo medicamento innovador implica transitar etapas como los estudios pre-clínicos (ensayos in vitro o animales), la investigación clínica (estudios en humanos) y el proceso regulatorio de aprobación para su comercialización. Todo ello implica un proceso que puede durar 10 a 12 años y significa desembolsos que pueden llegar a unos US\$1.500 Millones por cada nuevo fármaco²¹.

1. Situación en América Latina y el Caribe

La participación de América Latina en todo este largo proceso de investigación y desarrollo (I&D) se concentra principalmente en la etapa de estudios o ensayos clínicos; un proceso regional de reciente crecimiento, que se remonta a los primeros años de la década de los noventa. En la actualidad la investigación clínica en la región presenta un desarrollo concentrado en pocos países y pocos actores, con un Brasil ejerciendo liderazgo; en un segundo nivel se encuentran México y Argentina; y en un tercer nivel de importancia se encuentran Chile, Perú y Colombia.

22

La información estadística sobre estudios clínicos realizados a nivel mundial y regional se puede tomar de la base de datos del US National Institute of Health (NIH), ya citada, que se puede consultar en su página web: www.clinicaltrials.gov. Esta fuente de información, a 30 de septiembre de 2010 contenía 96.485 ensayos clínicos a nivel mundial (169 países) y es consultada por 65.000 visitantes diarios. América Latina y el Caribe tenían en esa fecha 6.341 registros (6,6%), de los cuales 5.645 (89%) están concentrados en los seis países líderes de la región: Brasil, México, Argentina, Chile, Perú y Colombia, que representan el 89% del total de estudios clínicos regionales. Colombia tiene registrados en la misma fecha 379 ensayos clínicos, mientras el líder Brasil tiene 1.928.

El Cuadro 1 presenta los tipos de estudios clínicos realizados en los seis países líderes del área de América Latina y el Caribe. Medicamentos a partir de nuevas entidades químicas (NEQ) representa el 77.5% del total de ensayos realizados. La investigación clínica con productos biológicos (sustancias vivas) recién está empezando a cobrar importancia, pero se le augura un gran futuro.

²¹ Ver DataPharma-28 (octubre de 2010) "Radiografía de la Investigación Clínica en América Latina". Buenos Aires, Argentina, Año XIV No. 28.

Cuadro 1
Tipos de estudios clínicos realizados en los seis países líderes de América

TIPO	Brasil	México	Argentina	Chile	Perú	Colombia	TOTAL
Psicológicas	59	5	4	2	4	2	76
Biológicos	86	55	43	23	13	24	244
Dispositivos médicos	87	18	13	10	5	3	136
Suplementos dietéticos	26	13	2	5	3	2	51
Medicamentos NEQ	1.291	1.028	898	466	394	298	4.375
Genética	3	2	0	0	1	0	6
Procedimientos	132	30	12	11	5	10	200
Radiación	5	0	0	1	1	1	8
Otras	133	19	12	11	5	19	199
Mixtas (2 ó +)	106	74	58	40	52	20	350
TOTAL	1.928	1.244	1.042	569	483	379	5.645

Latina y el Caribe con corte a septiembre 30 de 2010

Fuente: DataPharma-28 (octubre de 2010) Op.cit.

Países como Perú, que en 1999 no estaba en la lista de países líderes (sólo había realizado 89 ensayos clínicos), en 2010 es uno de los países con mayor crecimiento dentro del campo de la investigación clínica en la región. Con 483 ensayos clínicos registrados, ya supera ampliamente a Colombia. Este resultado se origina después que el Gobierno Peruano apoyó la investigación clínica, como parte de una política muy exitosa de promoción de la inversión de capitales extranjeros y nacionales, considerando que la inversión en investigación proporciona acceso a nueva información y tecnología, y genera empleos, ingresos económicos y experiencia a los profesionales que participan en ellos. La experiencia de realizar estudios clínicos ha permitido en la última década formar un selecto grupo de médicos especialistas e investigadores médicos capacitados en bioética y buenas prácticas clínicas, que es un activo muy importante para el país. No solo las empresas farmacéuticas, sino también prestigiosas instituciones académicas y gubernamentales han realizado o patrocinado investigaciones clínicas en el país.

Otro beneficio es que el Gobierno Peruano ha publicado una serie de disposiciones legales que regulan la ejecución de ensayos clínicos, dentro del contexto de las normas internacionales de bioética y buenas prácticas clínicas. Adicionalmente, desde el año 2002, con la Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública, la información de los ensayos clínicos se encuentra disponible para cualquier usuario a través de la página web del Instituto Nacional de Salud.

Los temas cruciales para la promoción de estudio clínicos en el país son la consideración de los normas internacionales de bioética y buenas prácticas clínicas, así como el fomento de la transparencia de la información, que debería ser pública, tal como Perú la consideró en su marco regulatorio. A continuación se hace un recuento de los temas críticos de los ensayos clínicos a nivel internacional y de sus impactos negativos sobre el uso racional de medicamentos, que deben evitarse en el futuro. Es

importante tener en cuenta que el universo de estudio no puede restringirse a los ensayos clínicos realizados en el país, que es una fracción mínima de todos los ensayos clínicos realizados a nivel global, sino que debe referirse a la utilización de todos los ensayos clínicos realizados, independientemente del país donde se realicen.

2. Los ensayos clínicos y sus problemas

Los registros de ensayos clínicos, tanto de carácter internacional (OMS, 2004) como nacional, representan una iniciativa global para:

- Reducir el sesgo de publicación y de reporte
- Mejorar la calidad del diseño, ejecución y publicación de los Estudios Clínicos
- Estandarizar el reporte de datos
- Asegurar el cumplimiento de las normas éticas en la investigación clínica. (Revez, 2011)

El sesgo de publicación se refiere a la tendencia, inicialmente “natural e inconsciente” y cada vez más “deliberada y consciente” a solamente hacer públicos los resultados positivos, por considerar que los negativos carecen de interés (en el mejor de los casos) o resultan inconvenientes. Su detección y manejo es uno de los asuntos claves al momento de realizar revisiones sistemáticas en la literatura científica. (Egger, 1997)

El registro de ensayos clínicos como iniciativa tiene tres vertientes, tres rutas temáticas, que aunque tienen asuntos en común, pueden individualizarse. La primera se refiere a la preocupación de las autoridades sanitarias por el uso cada vez más intenso de los Estudios clínicos, como instrumento de mercadeo (Angell 2004). La segunda corresponde al registro sanitario y a la preocupación de que las autoridades sanitarias no tengan acceso a toda la información relevante sobre un producto, al momento de la evaluación de seguridad y eficacia, es decir, para el registro. La tercera proviene de ese gran movimiento de la ciencia médica para mejorar las decisiones, la calidad de práctica clínica y la evaluación de resultados que es la medicina basada en la evidencia.

Los ensayos clínicos como instrumento de mercadeo

Los ensayos clínicos constituyen la herramienta por excelencia de “reto” científico (Popper 1983, World Medical Association 2008) del uso de procedimientos, métodos de tratamiento y tecnologías en salud. Son el mecanismo más utilizado para demostrar a las autoridades sanitarias la seguridad y eficacia de los medicamentos al momento de solicitar un registro sanitario, para hacer seguimiento a su uso y comparar tecnologías similares o para la búsqueda de nuevos usos.

En el marco del Uso Racional de los medicamentos, las autoridades sanitarias han enfrentado a nivel global una tendencia a desviar el sentido de la investigación clínica previa y posterior al registro sanitario de los medicamentos, para convertirla en un instrumento de marketing (Angell 2004).

Se han descrito a nivel internacional al menos cuatro “desviaciones” del uso de los estudios clínicos con el fin de obtener “ventajas” comerciales:

- La primera es la de utilizar los estudios clínicos solamente con fines publicitarios, sin mayor rigor científico en su diseño, conducción y resultados. Es lo que se conoce como “estudios de siembra” para estimular a los clínicos a utilizar las novedades terapéuticas y “reportar” sus resultados. (Sox 2008)
- La segunda la realización de estudios pobres destinados a conseguir publicaciones no basadas en estudios serios, llegando incluso a utilizar líderes de opinión para publicaciones de resultados de estudios que nunca se hicieron. Se conoce también como “autores fantasma”. (Maldonado 2009)
- La tercera es la de utilizar los estudios clínicos para promocionar productos en indicaciones no autorizadas. (Angell 2004)
- Por último, y la más importante para el asunto que nos ocupa, es el presentar o publicar solamente los resultados positivos de los estudios, escondiendo los negativos o los no tan favorables, que se conoce como sesgo de publicación y de reporte. (Egger 1997)

Estudios de siembra.

Los estudios de siembra típicamente corresponden a la propuesta de un departamento de mercadeo para realizar un estudio clínico con un producto que está siendo objeto de promoción. Usualmente se solicita al clínico que solamente diligencie uno o más formatos cada vez que prescriba el medicamento en cuestión, en el marco de un protocolo pobre (que pocas veces es conocido por el clínico) y que termina en una publicación y una invitación a algún congreso, simposio o evento pseudo académico, cuya asistencia y trato (Key speaker, VIP, asistente) suele moverse en relación directa con el número de prescripciones y el prestigio académico del implicado. Es impresionante la forma en la que los médicos ceden ante tales invitaciones cuyas implicaciones éticas debieran ser objeto de rechazo, pero en donde la adulación tiene proporciones que superan las reservas éticas con demasiada frecuencia.

En no pocos casos este tipo de estudios significan pagos directos a los clínicos que participan, y en otros, pagos por “enrolamiento” a las instituciones hospitalarias o a las aseguradoras²².

Los autores fantasma.

Uno de los riesgos que se deben evitar es que la educación, la investigación y las publicaciones pasen a constituirse en mecanismos de mercadeo y de comercialización.

Sin que sea un verdadero descubrimiento, el último “destape” proviene de una investigación realizada por los editores del Journal of the American Medical Association (Maldonado 2009).

²² Al respecto pueden verse las páginas web de algunas EPS (Sánitas por ejemplo; www.colsanitas.com) que “ofrecen” el servicio de realización de estudios clínicos.

Los investigadores encontraron que en 2008, seis de las principales revistas médicas (JAMA, Lancet, Annals of Internal Medicine, PLoS) publicaron un número significativo de artículos escritos por autores fantasma o duende y financiados por la industria farmacéutica. En pocas palabras, la industria le paga a empresas de escritores profesionales por preparar un artículo, usualmente un informe favorable a un determinado medicamento y luego le coloca la firma de “expertos” reconocidos en el campo, asociados con instituciones académicas y sociedades científicas. Sin haber hecho nada, el “experto” avala la publicación que por llevar nombres de prestigio y un diseño convincente es aceptada por revistas de primera orden.

El estudio de los editores de JAMA reveló, por aceptación explícita de los autores aparentes, que casi 8% de 630 artículos contenían contribuciones de autores “duende” o “fantasma”, que deberían haber aparecido pero que permanecían ocultos.

La tasa más alta de autoría falsa ocurrió en el New England Journal of Medicine (10.9%), la publicación clínica de mayor prestigio mundial. Las publicaciones científicas, como las opiniones expresadas por conferencista de prestigio, orientan y dirigen la práctica médica. Sesgar la información implica engaño y abuso de la confianza depositada en el autor por quien es receptor de la información.

La reacción de los editores ha sido de rabia y frustración. Ellos han respondido anunciando medidas fuertes para reprimir la intromisión indebida de la industria en las publicaciones y frenar la falta de ética de los académicos que prestan su nombre y prestigio para engañar a los lectores.

Uso para indicaciones no autorizadas. “Off Label”

Con respecto al uso “off Label” de los medicamentos, se presentan dos situaciones en relación con los estudios clínicos. De una parte, es cada vez más frecuente que se diseñen estudios (fase 3) para potenciales indicaciones de medicamentos que ya se encuentran en el mercado. La principal razón obedece a la posibilidad de obtener una nueva patente en los países en los que el mercado es jugoso y además, el marco regulatorio permite patentes para usos. Estas dos condiciones suelen ir de la mano.

Es uno de los mecanismos que permiten extender el período de monopolio otorgado por las patentes en lo que se ha denominado como patentes perennes, en el marco de una tendencia global por “facilitar” el proceso para su obtención. Una patente se otorga para aquellas soluciones que cumplan con los criterios de novedad, altura inventiva y aplicación industrial, según el Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio ADPIC del que son signatarios todos los miembros de la Organización Mundial del Comercio. (Velásquez –Correa 2010) Sin embargo cada país tiene la libertad de establecer los criterios con los que juzga la novedad, la altura inventiva y la aplicación industrial. En general los países en desarrollo prefieren aplicar criterios rigurosos mientras los países desarrollados son cada vez más laxos. Por ejemplo, en la Comunidad Andina de Naciones las patentes para nuevos usos están explícitamente prohibidas (Correa 2006).

Fue de esta manera que salió a la luz pública el riesgo cardiovascular asociado al *rofecoxib*, cuando se buscaban potenciales usos en cáncer de Colon. Y no es casual que justamente por causa de este producto se supiera que se habían publicado de manera

selectiva los resultados positivos, llegando incluso a falsearlos al exagerar sus bondades y minimizar los riesgos (Ross 2008).

La segunda es menos elegante. Corresponde a la decisión de promocionar medicamentos para usos potenciales que no han sido aprobados, y que con frecuencia se conocen por la aplicación de multas, tradicionalmente por parte de la FDA. (Lenzer J. 2004).

El caso mejor descrito corresponde a la promoción de la Gabapentina y a la investigación realizada por las autoridades sanitarias, que terminó en una multa de US\$400 Millones, cifra nada despreciable (Ibid).

Una revisión realizada en Colombia para los medicamentos de mayor importancia en los recobros No Pos del contributivo, mostró cómo una proporción mayor a un tercio del total de los mismos, correspondieron a usos no autorizados. Esto en el marco de un problema de mala calidad de los datos del Fidufosyga cuya base de datos de recobros es de muy difícil procesamiento y análisis. (Giedion 2011).

Sesgo de publicación.

Se entiende por “sesgo de publicación” la tendencia por parte de las revistas a publicar estudios con resultados positivos y a rechazar los no significativos y los negativos.

Posiblemente el caso más notorio en el que se publiquen solamente resultados positivos y se “desconozcan” o escondan los resultados negativos, corresponda a los antidepressivos inhibidores selectivos de la re-captación de la serotonina, ISRS (Turner 2008).

Es éste un sesgo bien conocido pero que fácilmente pasa desapercibido. A la hora de enfrentarse a la lectura crítica de una revisión sistemática de ensayos clínicos, hay que preguntarse si sus autores hicieron todos los esfuerzos posibles en minimizar la posible presencia de este sesgo. El origen puede estar en la propia revista (tendencia de su equipo editorial a publicar estudios con resultados positivos), en los propios autores del artículo ("si los resultados no son significativos no interesan"), o en el "prestigio" de la institución que lo promueve (mayor facilidad para que un estudio se publique si está elaborado en un centro sanitario bien considerado, independientemente de los resultados del mismo). El sesgo de publicación puede verse agravado, en el caso de las revisiones sistemáticas, si éstas se centran en recuperar estudios escritos únicamente en inglés, fenómeno muy frecuente y extendido en muchas revistas especialmente anglosajonas ("lo que no está en inglés no existe"). Algunos autores cuyo idioma no es el inglés suelen intentar publicar sus estudios con resultados positivos en revistas en inglés, ya que éstas poseen mayor impacto internacional y los estudios con resultados negativos tienden a publicarse en revistas en otros idiomas diferentes al inglés.

La Colaboración Cochrane acaba de publicar una revisión sistemática analizando este hecho: "*Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results*" (The Cochrane Collaboration, 2009). Los ensayos clínicos con resultados positivos tuvieron una mayor probabilidad de ser publicados que los ensayos clínicos con resultados no significativos o nulos (OR: 3,90; IC 95%: 2,68 a 5,68)

3. Los ensayos clínicos y el registro sanitario de medicamentos.

Como anticipamos, el registro sanitario de los medicamentos se fundamenta en la evaluación por cuerpos científicos especializados, de los datos de eficacia y seguridad de las nuevas entidades químicas.

Es esta una de las funciones esenciales de la salud pública, así reconocida por la Organización Panamericana de la Salud, en la que la agencia reguladora (la autoridad sanitaria) asume la representación del ciudadano para asegurar la idoneidad de los productos de consumo (OPS). Se entiende que cada ciudadano carece de la información y conocimiento necesario para evaluar productos y ajustarlos a su necesidad, y que el Estado cumple con esa función en su defensa, como uno de los elementos del contrato social.

La evaluación se fundamenta en la presentación por parte del interesado de los datos que demuestran las bondades de su producto, para ser evaluados por los expertos.

Si la óptica con la cual se analiza esta responsabilidad Estatal es comercial, es razonable y aceptable que el interesado presente solamente aquella información que le solicitan, y aquella que le resulta favorable. Pero si la perspectiva es sanitaria, resulta comprensible que los Estados quieran contar con toda la información disponible, positiva y negativa. En consecuencia, para el ciudadano resulta inaceptable, el que las autoridades tomen decisiones que han de afectar su salud con información incompleta y parcializada.

Este es entonces otro de los argumentos que justifican la exigencia de registro de todos los ensayos clínicos.

En el año 2004, las principales revistas médicas del mundo publicaron un “manifiesto” común, exigiendo la creación de sistemas de registro de estudios clínicos.(DeAngelis 2004) Este manifiesto era, en buena medida, un llamado de atención para que la comunidad científica tuviera acceso a toda la información relevante sobre los medicamentos. Una de las principales preocupaciones de los editores era justamente la posibilidad de tomar decisiones sobre registro con información incompleta, habida cuenta de las experiencias a que hemos hecho referencia anteriormente.

El registro de ensayos clínicos y la Medicina basada en la evidencia.

No sobra reiterar la importancia en años recientes de la medicina basada en la evidencia en el manejo de las políticas públicas para los medicamentos. No solamente para el registro, sino para asuntos tan relevantes como la inclusión o no de productos en listas de sistemas de salud o de seguridad social, para determinar porcentajes de reembolso, para definir precios según la repercusión terapéutica de los productos y para el desarrollo de guías de práctica clínica.

En los últimos años la utilización de sistemas (o plataformas) de registro de ensayos clínicos se ha convertido en una herramienta para mejorar la calidad de los estudios y de los reportes y para su homologación. (Reveiz 2010). Desde 1996 se lanzó la iniciativa

CONSORT (The Consolidated Standards of Reporting Trials) que fue actualizada en 2001 y que tiene por objeto tanto la estandarización de la presentación de los resultados de los estudios clínicos, como la producción de una guía para la evaluación del diseño, los datos, las estadísticas y las intervenciones.

Múltiples estudios han mostrado diferencias importantes en la calidad de los estudios que son inscritos en sistemas de registro de ensayos clínicos sobre aquellos que no lo son, en particular en parámetros como el diseño del estudio, el cálculo del tamaño de la muestra, el control de sesgos y el manejo estadístico. (Op cit).

La FDA ha manifestado en varias ocasiones su preocupación por las dificultades para la evaluación de los estudios clínicos que le son presentados para el registro y que fueron realizados en el exterior (Levinston. FDA - 2010). No solamente por cuanto no se puede tener certeza de la calidad de los datos y de los reportes de los resultados de estudios hechos en países sobre los cuales no es posible realizar controles directos (en 2008 solamente se pudieron verificar cerca del 1% de los estudios realizados en el extranjero), sino porque tampoco es posible asegurar que se hayan cumplido a cabalidad los requerimientos éticos con respecto a los sujetos que participan en este tipo de estudios. (World Medical Association 2008).

Recientemente la FDA ha establecido una modificación a las normas sobre consentimiento informado para la realización de ensayos clínicos, en la que convierte en obligatorio el registro previo de todos los ensayos que puedan posteriormente ser presentados para una solicitud de registro sanitario. (FDA 2010).

La Industria farmacéutica ha producido igualmente guías para la inscripción de los protocolos de estudios clínicos en los sistemas internacionales de registro y en los sistemas nacionales. (Wager 2003, PhRMA 2008).

La propuesta del registro internacional y nacional de ensayos clínicos.

La implementación de registros públicos de ensayos clínicos ha sido propuesta como una manera de disminuir el sesgo de publicación y de reporte, aportando información clave de los protocolos de los ensayos clínicos en humanos. En 2006, la OMS definió los estándares internacionales de registro con base en las recomendaciones de la Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud, llevada a cabo en México en el 2004, y en la resolución WHA58.34 de la 58ª Asamblea Mundial de la Salud. Posteriormente, la OMS puso en marcha la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP por sus siglas en inglés; www.who.int/int/ictrp/) con la certificación de los denominados “registros primarios”.

Para ser avalados como registros primarios, éstos deben cumplir los criterios específicos de contenido, calidad, validez, acceso, capacidad técnica y perfiles administrativos y proveer el número único de identificación para cada ensayo clínico (un ensayo puede ser registrado en múltiples registros, por lo que se asegura su identificación inequívoca). Su función primordial es facilitar a los diferentes usuarios el registro para la búsqueda y detección de Estudios Clínicos en todo el mundo. Eso sí, el idioma en que la información debe ser enviada a la ICTRP es el inglés.

En algunos países se ha regulado el registro obligatorio de ensayos clínicos (por ejemplo, Estados Unidos, India e Israel). Por ello, se promueve que se reglamente en los países de América Latina y el Caribe el registro obligatorio de todos los ensayos clínicos en humanos, en un registro que cumpla los estándares recomendados por la OMS/OPS.

El documento actualizado de la Declaración de Helsinki, 2008, establece que se debe registrar cada ensayo clínico en una base de datos de acceso público antes de reclutar el primer sujeto. Diversos comités de ética alrededor del mundo exigen, igualmente, el registro de todos los estudios clínicos (EC) antes o durante su aprobación (http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index2.html). De ser adoptada esta buena práctica por parte de los comités de ética, habrá mayor adherencia a la iniciativa y, en consecuencia, se establecerá un sistema más transparente y beneficioso para los usuarios y productores de los ensayos clínicos.

Actualmente, la plataforma de registro de la OMS (ICTRP) tiene registrados más de 125.000 ensayos clínicos y cuenta con 11 registros primarios alrededor del mundo, además del registro de [clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (www.clinicaltrial.gov). Adicionalmente, el Registro Brasileiro (www.ensaiosclinicos.gov.br) y el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (<http://registroclinico.sld.cu/>) se han presentado para tener el aval como registros primarios de la red de la ICTRP. En América funcionan otros valiosos registros, como la Base de Consultas acerca de los Estudios en Farmacología de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, en Argentina (ANMAT;

http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp), el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (<http://www.ins.gob.pe/registroec/registroEnsayosclinicos.asp?fpt=1>) y Latinrec (www.latinrec.net). Estos no han sido incorporados aún a la red de registros primarios de la ICTRP. Así mismo, algunas agencias regulatorias (por ejemplo, el Invima, en Colombia) proveen información relevante acerca de los ensayos clínicos sometidos a evaluación.

Existen diversas razones por las que se considera importante que los países cuenten con mecanismos de registro de los ensayos clínicos que cumplan con los estándares recomendados por la OMS y que aporten su información a un repositorio integrador único (la ICTRP). Entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

- Necesidad de garantizar que las decisiones sobre la atención sanitaria sean tomadas con todos los datos científicos disponibles.
- Eliminar el sesgo de publicación y notificación selectiva.
- Mantener los principios éticos de acuerdo con la Declaración de Helsinki.
- Propiciar la identificación de ensayos clínicos similares o idénticos, de manera que los investigadores y agentes financiadores eviten la duplicación innecesaria.
- Identificar vacíos o brechas en la investigación clínica.
- Favorecer la colaboración entre los investigadores, al permitir identificar estudios en áreas de interés similares o complementarias.

- Mejorar la calidad de los ensayos clínicos, al hacer posible la identificación de problemas potenciales al inicio del proceso de investigación.

Diversas alternativas han sido planteadas para implementar la iniciativa de registro de ensayos clínicos en aquellos países interesados en adherir a ella:

- Desarrollar registros nacionales vinculados a la Red de Registros Primarios de la OMS (por ejemplo, esta estrategia ha sido seguida por Brasil y Cuba).
- Desarrollar registros nacionales que aporten los datos esenciales a un registro regional primario avalado por la ICTRP de la OMS.
- Establecer una legislación que exija a los patrocinadores o investigadores que registren los ensayos clínicos de forma que aparezcan reflejados en un registro primario (por ejemplo, los ensayos clínicos conducidos en Israel deben ser registrados en clinicaltrials.gov).
- Establecer acuerdos con algún registro existente para que sirva de registro primario regional. Estas estrategias permiten que los ensayos clínicos llevados a cabo en el país se presenten al público en el idioma del país y en inglés.

El INVIMA en Colombia ha desarrollado iniciativas en esta línea. Mediante la resolución 2378 de 2008 fueron reglamentadas las Buenas Prácticas Clínicas que incluyen la obligación del registro previo de todos los estudios clínicos, y la aprobación previa de los protocolos. No obstante, no se encuentra debidamente organizado un registro único nacional y no parece que todos los protocolos que se realizan en el país estén siendo registrados. (Revez 2010).

Una búsqueda realizada para el Perú entre el 2000 y el 2009, identificó 484 ensayos clínicos. Al contrastar estas cifras con los datos de los ensayos clínicos evaluados por parte del Instituto Nacional de Salud, del Ministerio de Salud del Perú (1.086 ensayos clínicos evaluados en ese periodo), se evidencia que la ICTRP identificó alrededor de la mitad de este número. Sin embargo, es de anotar que sólo a partir del 2005 se dio un impulso mayor a la iniciativa de registro a escala mundial.

La implementación de la iniciativa de registro de todos los ensayos clínicos en cada país permite promover la transparencia en la investigación y el uso adecuado de las evidencias científicas que informan las decisiones en salud. Se promueve, además, la colaboración de los comités de ética y la adopción de regulaciones nacionales concordantes con esta iniciativa.

Referencias

DataFarma-28 (2010) “*Radiografía de la investigación Clínica en América Latina y el Caribe*”. Buenos Aires, Argentina Año XIV No.28

Organización Mundial de la Salud. 2004. Plataforma para el Registro Internacional de ensayos clínicos. ICTRP. International Clinical Trials Registry platform. Acceso oct 2011. Disponible en: <http://www.who.int/ictcp/en/>

Reveiz, L. et all. Implementación de la iniciativa de registro de ensayos clínicos. Rev. Col. Anest. Febrero - abril 2011. Vol. 39 - No. 1: 21-26 (doi:10.5554/rca.v39i1.162)

Egger, Matthias et all . Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 315 : 629 Published 13 September 1997.

Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica. Como nos engaña y que hacer al respecto. Grupo Editorial Norma. Bogotá. 2004.

Popper K. Realism and the Aim of Science. (ed. W.W. Bartley III). London, Hutchinson, 1983.

World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

Sox, H; Rennie D. Editorial. Seeding trials. Just say no. Annals of Internal Medicine. August 19, 2008 vol. 149 no. 4 279-280.

Maldonado J. Autores fantasma. Otro problema ético de la medicina. Rev. Iladiba. Editorial. Septiembre 2009. Disponible en : <http://www.iladiba.com/econtent/NewsDeta%2%A11.asp?id=3556>

Velásquez G. Correa C. 2008. El Acceso a Medicamentos. Bogotá : Cinep, 2008.

Correa, C. 2006. Pautas para el examen de patentes farmacéuticas. Una perspectiva desde la Salud Pública. Ginebra : ICTSD, UNCTAD y WHO, 2006.

Ross, J. et all. Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib. A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation. JAMA. 2008;299(15):1800-1812. doi: 10.1001/jama.299.15.1800.

Lenzer Jeanne. Pfizer pleads guilty, but drug sales continue to soar. BMJ volume 328 22 may 2004 bmj.com

Turner, E. et all. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J Med 2008; 358:252-260. January 17, 2008

Giedion U- el all. Una primera mirada a las experiencias internacionales de los procesos de priorización de medicamentos en salud. DOCUMENTO DE TRABAJO. Proyecto BID de Apoyo al Fortalecimiento de los Procesos de Priorización de Salud en Colombia. BID-MPS-NICE-IECS1

Turner Erick, et all. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J Med 2008; 358:252-260 January 17, 2008

Song, F. et all. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol Assess. 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.

Hopewell S. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 1

Organización Panamericana de la Salud. Funciones esenciales de la salud pública. <http://www.paho.org/spanish/dpm/shd/hp/FESP.htm>

DeAngelis C, et all. (2004) Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 351: 1250–1.

Revez L. et all. Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: Study from highest ranked journals. Journal of Clinical Epidemiology 63 (2010) 1216e1222.

United States of America. Department of Health and Human Services. Office of Inspector General. Challenges To Fda's Ability To Monitor And Inspect Foreign Clinical Trials. Daniel R. Levinson Inspector General. June 2010. OEI-01-08-00510
Wager Elizabeth. Good publication practice for pharmaceutical companies. Current medical research and opinion® vol. 19, no. 3, 2003, 149–154 © 2003

PHARMA. Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases. Updated November 2008.

Ugalde A., Homedes N. Draft Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products: A view from Latin America. 2010.

Colombia. Ministerio de la Protección social. Resolución 2378 de 2008. Disponible en http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/resolucion2378_2008.pdf

Perú, Ministerio de Salud -Instituto Nacional de Salud- (2011) “Perú: Un país de oportunidades en Investigación Clínica”.

US National Institute of Health (NIH) – www.clinicaltrials.com -.