



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos. El proceso de registro de medicamentos en Colombia 2006**

**José Gilberto Orozco Díaz**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Doctorado Interfacultades en Salud Pública  
Bogotá, Colombia

2012



# **De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos. El proceso de registro de medicamentos en Colombia 2006**

**José Gilberto Orozco Díaz**

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Doctor en Salud Pública**

Director:  
Mario Esteban Hernández Álvarez Ph. D.

Grupo de Investigación:  
Grupo de estudios sociohistóricos de la salud y la protección social

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Centro de historia de la Medicina  
Bogotá, Colombia  
2012



*La gracia está en compartir lo que es escaso,  
no en dar lo que sobra...*

*Me alimenta más si se lo come usted...*

*Uno no es menos que nadie, pero tampoco  
debe creerse más que ninguno...*

*Cada cual se seca a su manera...*

*Cada cual es libre de hacer de lo suyo un  
candelero...*

*Con tantos exámenes médicos, en algún  
momento alguno saldrá mal, mejor no hacer  
tantos...*

*Busco encontrar mi lugar como sujeto que no  
se quiere dejar marcar, señalar, por fronteras  
invisibles ni materializadas, individuales ni  
colectivas...*

*Todo esto sin Marx, Foucault, Canguilhem,  
Morín...*

*Aprendizajes en la vida con Flor, Pablo,  
Esperanza, Los Negritos...*



## Reconocimientos

Este trabajo es fruto, como todos, de la labor colectiva, Por cuestiones de la vida, el azar, la suerte y “los rigores de la academia”, o para ser preciso, de la determinación social, solo aparece un autor.

Este trabajo es fruto de trasegar por la vida con Esperanza, responsable de al menos la mitad del mismo, durante más de 30 años de diálogos, experiencias, aprendizajes, errores y construcciones; diálogos enriquecidos con las impertinencias, siempre oportunas, de nuestros Negritos, quienes nos empecinan en la utopía de otro mundo posible.

El trabajo no se hubiera podido realizar sin el apoyo, aportes, ejemplos y enseñanzas anónimos y desinteresados de los Cuchos, Martucha, Marinochis, Negro, La negra, Coca, Willis, Vicky, La negrita, Jaramillo, Lived, Ricardo, Clarita, Don José, Doña Carmen, Olgo, Martha, Irra, Chela, Carmenza, el Mono, 25 sobrinos, 5 sobrinos nietos y Ema (quién nos enseña la belleza y oportunidades que nos propone lo inesperado), Javier, Jaime, Joaquín, Jaime Camilo, Federico, Ángela Inés, Gabriel, Carlos A, Diego, Nicolás, Aleja, Fabio, Adriana, María Teresa, Doña Rosa, Jairo, Martha, Alcides, Alberto, Ricardo, Gustavo, Roberto, Diana, Jairo, Catalina, Oscar, Janneth, Saúl, el negro Zúñiga, la Mona, Teo, Gloria, Lucho, Ceci, ... innumerables familiares, compañeros, amigos, hijos adoptivos y hermanos de la vida, con quienes compartimos complicidades, algunas inconfesables. Cualquiera de ellos podría haber realizado el trabajo que me correspondió... cosas de la determinación, lo imprevisto y la suerte.

El trabajo se nutrió de las observaciones de muchos compañeros del Doctorado, en especial los amigos de la entrañable tercera cohorte Mónica, Chantal, Marcela, Lina, Johana, Janeth, Gabriel, Jaime y Pablo. También recibió aportes de los profesores y amigos de la primera cohorte del Doctorado en Salud Colectiva de la Universidad Andina Simón Bolívar y de la sexta cohorte del Doctorado en Medicina Social de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco; con quienes tuve el agrado, honor y privilegio de compartir algunos meses.

También han alimentado el trabajo la Vaca, Pacho, Juliancho, Perla, Martín, Benito, las Mirlas, Juan, Julián y todos los demás amigos de la Red para el Uso Adecuado de los Medicamentos y del DURG-LA, falta espacio y memoria para mencionarlos a todos; con quienes desde hace varios años compartimos la preocupación por el uso de los medicamentos; juntos intentamos poner nuestro granito de arena para estudiarlo, comprenderlo y mejorarlo.

Por supuesto que este trabajo también es obra de los apreciados profesores de Doctorado en Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia.

Con paciencia, dedicación, sabiduría y tino Mario orientó y fortaleció los aportes que pueda tener este trabajo. Junto a Mario los compañeros del grupo de estudios socio-históricos de la salud y la protección social han realizado su contribución.

Sin formalismos, las fortalezas que el lector encuentre aquí son gracias a ellos, las debilidades son debidas a mis limitaciones para entenderlos, interpretarlos y plasmar sus enseñanzas en el escrito.

La Universidad Nacional de Colombia, que otorgó la comisión de estudios; los compañeros de trabajo en la Universidad, María Luisa y Oscar, quienes asumieron solidariamente mis labores durante mis ausencias; los estudiantes y pacientes con quienes comparto angustias e incertidumbres; todo ellos también fueron indispensables para realizar este trabajo.



## Resumen

Existe una diversidad de problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos (PRDSM), que trascienden los aspectos técnico-biomédicos.

A partir de la deconstrucción del concepto de farmacovigilancia se ponen en cuestión conceptos hegemónicos referidos a los PRDSM.

Se demuestra que el modelo hegemónico tiene serias limitaciones para identificar, explicar, comprender e intervenir los PRDSM, aún desde su propia lógica. Se propone una comprensión del proceso de registro sanitario de medicamentos que trasciende lo técnico-legal. Se demuestra que los PRDSM están inmersos en un campo social en el que sujetos sociales diversos y desiguales se relacionan para producir, reproducir y transformar el campo.

Se propone el monitoreo crítico, desarrollado por la corriente de la medicina social – salud colectiva, como una forma alternativa de participación popular en este campo social, para aportar a la superación de las desigualdades injustas desde una nueva praxis social en salud.

**Palabras clave:** Medicina social, salud pública, farmacoepidemiología, farmacovigilancia, seguridad del paciente, registro de productos, cambio social.

## Abstract

There is a diversity of problems related with social dynamics that involve medicines (PRDSM- Spanish acronym), which transcends technical biomedical issues.

From the deconstruction of pharmacovigilance concept, hegemonic concepts referred to PRDSM are questioned.

It demonstrates that the hegemonic model has serious limitations to identify, explain, understand and intervene on the PRDSM, even from its own logic. A way to understand drug sanitary registry process is proposed, which transcends the technical-legal approach. It's shown that PRDSM are immersed in a social field in which diverse and unequal social subjects are interrelated to produce, reproduce and transform the field.

Critical monitoring, developed by social medicine – collective health movement, is proposed, as an alternative way of popular participation in this social field in order to contribute to overpass unfair social inequalities from a new social praxis in health.

**Keywords:** Social medicine, public health, pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, patient safety, products registration, social change



---

# Contenido

## Pág.

Resumen.....	IX
Lista de figuras.....	XIV
Lista de tablas.....	XV
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	18
Introducción.....	25
De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos: dos perspectivas sobre medicamentos y problemas relacionados.....	25
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos.....	27
Aproximación teórico epistemológica.....	27
1 Capítulo 1. Determinación social de la dinámica que involucra a los medicamentos.....	31
1.1 ¿Qué se entiende por determinación social?.....	31
1.2 Dinámica social que involucra a los medicamentos: un asunto de reproducción social.....	34
2 Capítulo 2. La farmacovigilancia más allá de las reacciones adversas a medicamentos.....	41
2.1 Transformaciones en definición y alcances de la farmacovigilancia.....	42
2.1.1 Las reacciones adversas a medicamentos: el centro de la farmacovigilancia desde sus inicios.....	42
2.1.2 La necesidad de evaluar el beneficio y el riesgo en el contexto de uso de los medicamentos.....	44
2.1.3 La doble connotación del término riesgo y sus implicaciones en la farmacovigilancia.....	45
2.1.4 Causalidad epidemiológica y privatización del riesgo.....	46
2.1.5 Inclusión de los problemas relacionados con los medicamentos en farmacovigilancia, un intento fallido por ampliar el campo.....	47
2.2 Evaluaciones y perspectivas de la farmacovigilancia y la seguridad del paciente: las RAM y los aspectos técnico-administrativos de la seguridad en la atención sanitaria.....	53
2.3 Transformaciones en el ámbito de la farmacovigilancia: Perspectivas diversas y en disputa.....	55
3 Capítulo 3. El abordaje hegemónico de los problemas relacionados con medicamentos.....	59
3.1 Acceso inequitativo a medicamentos: ¿un problema de regulación de las fuerzas del mercado?.....	59
3.1.1 El modelo de mercado.....	59
3.1.2 Demanda y gasto en medicamentos.....	61
3.1.3 Oferta y precios de los medicamentos.....	69
3.1.4 Corolario preliminar.....	79
3.2 Problemas de calidad de los medicamentos: ¿un asunto técnico y de policía?.....	82

3.2.1	¿Qué se entiende por la calidad de los medicamentos?.....	82
3.2.2	Relación entre eficacia y seguridad con la calidad de los medicamentos .....	84
3.2.3	Calidad, medicamentos falsificados y protección de propiedad intelectual .....	85
3.2.4	Calidad y medicamentos genéricos .....	86
3.2.5	Medicamentos esenciales y calidad .....	89
3.3	Uso inadecuado de medicamentos: ¿un problema de normas, conocimientos y administración? .....	92
3.3.1	Caracterización de la utilización de los medicamentos .....	93
3.3.2	Las causas del uso inadecuado de los medicamentos .....	95
3.3.3	Intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos .....	98
3.3.4	Corolario.....	102
3.3.5	Limitaciones del modelo para comprender y abordar los problemas de uso inadecuado de los medicamentos .....	102
4	Capítulo 4. El registro sanitario de medicamentos: más que un asunto técnico-legal	107
4.1	El registro sanitario de medicamentos: parte integral de la regulación sobre medicamentos .....	107
4.2	La regulación sobre medicamentos en Estados Unidos de Norte América .....	109
4.3	La regulación sobre medicamentos en Colombia.....	111
4.3.1	Surgimiento del registro sanitario de medicamentos en Colombia:.....	111
4.3.2	Normas relacionadas con el registro sanitario de medicamentos en Colombia en la segunda mitad del siglo XX .....	117
4.3.3	Antecedentes normativos recientes vigentes sobre el registro sanitario de medicamentos en Colombia.....	118
4.3.4	El INVIMA y la Comisión Revisora.....	121
4.3.5	El Decreto 677 de 1995: base normativa del Registro Sanitario de Medicamentos en Colombia.....	123
4.3.6	Problemas relacionados con el registro sanitario de medicamentos: ¿un asunto de recursos legales y financieros y de capacidad técnica?.....	127
5	Capítulo 5. Los nuevos medicamentos registrados en 2006 en Colombia .....	133
5.1	Evidencia publicada sobre la eficacia de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006 .....	137
5.1.1	Deferasirox:.....	138
5.1.2	Entecavir: .....	141
5.1.3	Erlotinib .....	146
5.1.4	Ibritumumab: .....	148
5.1.5	Laronidasa .....	151
5.1.6	Palonosetrón .....	153
5.1.7	Pegaptanib .....	157
5.1.8	Rimonabant.....	162
5.1.9	Sorafenib.....	167
5.1.10	Sunitinib .....	172
5.2	Discusión .....	176
6	Capítulo 6. De la Farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos.....	181
6.1	Orígenes de la vigilancia en salud pública .....	181
6.2	Diferencias entre la vigilancia en salud pública y el monitoreo crítico.....	184
6.3	Determinación social y efectos no biomédicos de los problemas relacionados con los medicamentos.....	191

---

6.3.1	Determinación social de los problemas de acceso a los medicamentos: un asunto de reproducción del capital .....	192
6.4	Determinación social de los asuntos de calidad de los medicamentos: el discurso técnico como barrera a la oferta para asegurar la reproducción del capital..	203
6.5	Uso inadecuado de medicamentos: un producto de la concepción biomédica de la salud y del consumismo al servicio del control de los cuerpos y la explotación. ....	210
7	Conclusiones y recomendaciones .....	221
A.	Anexo: Metodología de las revisiones sistemáticas para evaluar la eficacia de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006.....	225
B.	Anexo: Determinación de costos directos para el sistema de salud los medicamentos que contienen nuevas moléculas, registrados en Colombia en 2006.....	229
C.	Anexo: Cronología de las normas sobre medicamentos en Estados Unidos. ....	231
D.	Anexo: Cronología de las normas sobre medicamentos en Colombia. ....	233
	Bibliografía .....	237

---

## Lista de figuras

### Pág.

Figura 1. Determinación social de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra los medicamentos .....	40
Figura 2. Esquema básico del modelo de mercado.....	61
Figura 3. Demanda y gasto en medicamentos: Imperfecciones y correcciones en el modelo hegemónico* .....	69
Figura 4. Oferta y el precio de medicamentos: Imperfecciones y correcciones al modelo hegemónico. ....	75
Figura 5. El problema de acceso desde la mirada hegemónica: el modelo de libre mercado.....	81
Figura 6. El problema de la calidad de los medicamentos desde la mirada hegemónica.	91
Figura 7. Uso inadecuado de medicamentos, la mirada hegemónica.....	106
Figura 8. El círculo vicioso del gasto en medicamentos y la reproducción de la inequidad, la dependencia y la concepción biomédica. ....	194
Figura 9. Demanda y gasto en medicamentos: el modelo de la determinación social* ..	195
Figura 10. . El precio de medicamentos al servicio de la acumulación de capital. ....	201
Figura 11. Determinación social del precio de los medicamentos* .....	202
Figura 12. La calidad de los medicamentos entre la “dominación” y la transferencia de plusvalía.....	208
Figura 13. Determinación social de los problemas de calidad de los medicamentos* ..	209
Figura 14. El uso de los medicamentos y la reproducción de la concepción biomédica de la salud. ....	214
Figura 15. Determinación social del uso inadecuado de los medicamentos. ....	217
Figura 16. Matriz de procesos críticos en el registro de medicamento. ....	219
Figura 17. Causas y consecuencias de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos. ....	220

## Lista de tablas

### Pág.

Tabla 1. Transformaciones en el campo de la farmacovigilancia.....	52
Tabla 2. Dos enfoques del registro sanitario de medicamentos.....	132
Tabla 3. Medicamentos con nuevas moléculas registrados en Colombia en 2006. ....	138
Tabla 4. Estudios publicados sobre la eficacia del deferasirox en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	139
Tabla 5. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del deferasirox en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	140
Tabla 6. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del deferasirox en las indicaciones aceptadas en Colombia-.....	140
Tabla 7. Estudios publicados sobre la eficacia del entecavir en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	142
Tabla 8. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del entecavir en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	143
Tabla 9. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia del entecavir en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	144
Tabla 10. Estudios publicados sobre la eficacia del erlotinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	146
Tabla 11. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del erlotinib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	147
Tabla 12. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia del erlotinib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	147
Tabla 13. Estudios publicados sobre la eficacia del ibritumomab en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	149
Tabla 14. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del ibritumomab en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	149
Tabla 15. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia del ibritumomab en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	150
Tabla 16. Estudios publicados sobre la eficacia de laronidasa en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	151
Tabla 17. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de laronidasa en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	151
Tabla 18. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de laronidasa en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	152
Tabla 19. Estudios publicados sobre la eficacia de palonosetrón en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	154
Tabla 20. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de palonosetrón en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	155
Tabla 21. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de palonosetrón en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	156
Tabla 22. Estudios publicados sobre la eficacia de pegaptanib en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	158

Tabla 23. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de pegaptanib en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	159
Tabla 24. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de pegaptanib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	160
Tabla 25. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de rimonabant en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	163
Tabla 26. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de rimonabant en las indicaciones aceptadas en Colombia.....	164
Tabla 27. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de rimonabant en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	165
Tabla 28. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sorafenib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	168
Tabla 29. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sorafenib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	169
Tabla 30. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de sorafenib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	170
Tabla 31. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sunitinib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	173
Tabla 32. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sunitinib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	173
Tabla 33. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de sunitinib en las indicaciones aceptadas en Colombia. ....	174
Tabla 34. Vigilancia en salud pública versus monitoreo crítico.....	191





---

# Lista de Símbolos y abreviaturas

## Abreviaturas

### Abreviatura Término

---

111In ibritumomab tiuxetan	Ibritumomab tiuxetan marcado con Indio-111.
90Y ibritumomab tiuxetan	Ibritumomab tiuxetan marcado con Itrio-90
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADPIC	Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio
AFIDRO	Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación.
AG e HB	Antígeno e anti Hepatitis B.
AIS HAI	Acción Internacional para la Salud - Health Action International por la salud – Health Action International.
ALT	Alanino aminotransferasa.
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.
ASOSALUD	Asociación de Nacional de Profesionales de la Salud.
AST	Aspartato aminotransferasa.
AVAC	Años de vida ajustados por calidad de vida.
BP	Farmacopea Británica.
BRICS	Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica
CD20+	Antígeno del linfocito B positivo.
CEF	Comisión de Especialidades Farmacéuticas.
CER	Investigación de efectividad comparativa.
CONPES	Consejo Nacional de Política Económica y Social.
CRES	Comisión de Regulación en Salud (organismo gubernamental del sector de la salud en Colombia, adscrita al Ministerio de la Salud y Protección Social, encargada de dirigir el sistema de salud en el país.
DAB	Farmacopea alemana.

**Abreviatura Término**

DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística (entidad oficial colombiana cuyo propósito es la producción y difusión de investigaciones y estadísticas industriales, económicas, agropecuarias, poblacionales y de calidad de vida.
DCI	Denominación Común Internacional.
DESI	Implementación de estudios de eficacia de fármacos (Drug Efficacy Study Implementation).
DSRM	Dinámica social relacionada con los medicamentos.
ECC	Ensayo clínico controlado.
ECCA	Ensayo clínico controlado aleatorizado.
ECOG	Grupo oriental cooperativo de oncología (Eastern Cooperative Oncology Group).
EFPIA	Federación Europea de Asociaciones e Industrias Farmacéuticas (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).
EFTA	Asociación Europea de Libre Comercio (European Free Trade Association).
EMA - EMEA	Agencia europea de medicamentos (European Medicines Agency -EMA, Antes EMEA-).
ENCePP	Red europea de centros de farmacoepidemiología y farmacovigilancia (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance).
EQ-5D	Cuestionario Europeo de calidad de vida-5 dimensiones (European Quality of Life-5 Dimensions).
EQ-VAS 73	Escala Análoga Visual (EQ visual analogue scale), método para valorar la auto-percepción del estado actual de salud. Graduada en unidades, máximo 100 puntos que representan el “mejor estado imaginable de la salud” y mínimo 0 puntos, que representa el “peor estado imaginable de la salud”.
EUM	Estudios de utilización de medicamentos.
FACT	Escala de evaluación funcional de terapia de cáncer (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale). Evalúa la calidad de vida de los pacientes con cáncer, 28 ítems generales y 5 sub-escalas específicas para distintos tipos de cáncer: mama, pulmón, colon, cabeza y cuello, e infección

---

**Abreviatura    Término**

FACT-G	por VIH. Escala general de evaluación funcional de terapia de cáncer (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-General). Contiene 27 preguntas generales divididas en cuatro dominios: bienestar físico, bienestar socio-familiar, bienestar emocional y bienestar funcional.
FCEV	Factor de crecimiento del endotelio vascular (Vascular Endothelial Growth Factor).
FCEV <sub>165</sub>	Factor de crecimiento del endotelio vascular, isoforma 165 (Vascular Endothelial Growth Factor, isoform 165), parece ser la responsable de la neovascularización patológica en la retina y en el resto del organismo bajo condiciones fisiológicas normales.
FDA	Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (Food and Drug Administration)
FKSI 10	Índice de evaluación funcional de síntomas renales asociados a terapia de cáncer (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index).
FKSI-DRS	Síntomas relacionados con la enfermedad, sub escala de la Escala general de evaluación funcional de terapia de cáncer (Disease-Related Symptoms of Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G).
FOSYGA	Fondo de Solidaridad y Garantías.
g	Gramos.
GIST	Tumores malignos del estroma gastrointestinal (Gastrointestinal stromal tumors).
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Activa (Highly Active Anti-retrovirale Therapy), o triterapia, recomendada actualmente para el tratamiento de los individuos infectados por el VIH.
HCC	Carcinoma hepatocelular (Hepatocellular carcinoma)
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (High density lipoprotein).
mmHg	Milímetros de Mercurio.
ICH	Conferencia internacional de armonización de los requerimientos técnicos para el registro de fármacos para uso humano

**Abreviatura Término**

Abreviatura	Término
	(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use).
IFARMA	Fundación IFARMA. Instituto de investigación y de consultaría, en temas de acceso, uso y calidad de medicamentos, incidiendo en las políticas públicas de salud en América Latina.
IFPMA	Federación Internacional de Asociaciones y Fabricantes de productos Farmacéuticos (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations).
IMC	Índice de masa corporal.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
ISDB	Sociedad Internacional de boletines de fármacos (International Society of Drug Bulletins).
IV	Intravenoso.
IVC	Inspección vigilancia y control.
Kg	Kilogramo
LME	Listados de Medicamentos Esenciales.
LNH	Linfoma no Hodgkin.
log <sub>10</sub> copias	Unidades de medida de la carga viral. Miden la cantidad de material genético viral que se correlaciona con el número de virus. Las unidades son las copias virales/ml (o equivalentes genómicos). El cambio de uno o más logs se refiere al cambio en la carga viral en uno o más exponentes decimales (p.e. 6 log <sub>10</sub> copias se refiere a una carga viral de 1x10 <sup>6</sup> ).
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado.
MBE	Medicina basada en evidencias.
MBq	Megabequerel (Unidad de la actividad radiactiva, 1 MBq = 27.027 microcurie (mCi). Tres parámetros al considerar los efectos de la radiactividad sobre los seres vivos: cantidad o actividad (medida en bequerelios o Curies), la intensidad (energía, medida en electrón), y los efectos sobre un ser vivo (medidos en dosis absorbida: grays o rads) o los efectos sobre una población (medidos en Sievert o rem por persona).
mCi	Milicurie.
MEq	Miliequivalente.
mg	Miligramo.
ml	Mililitro.

## Abreviatura Término

mm	Milímetro.
MPS	Mucopolisacaridosis.
MS-SC	Medicina social-Salud colectiva.
NICE	Instituto Nacional para la salud y la excelencia clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence).
NNT	Número necesario a tratar (Number needed to treat).
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio.
OMC	Organización Mundial del Comercio.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPS	Organización Panamericana de la salud.
PCORI	Instituto de investigación de desenlaces centrados en el paciente (Patient-Centered Outcomes Research Institute).
PCR	Proteína C Reactiva.
PhRMA	Investigadores y Fabricantes de Productos Farmacéuticos de América (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).
PIB	Producto interno bruto.
POS	Plan obligatorio de salud.
PPE	Precio Público Encuestado.
PRDSM	Problema relacionado con la dinámica social que involucra a los medicamentos.
PRM	Problemas relacionados con los medicamentos.
PRUM	Problemas relacionados con la utilización de medicamentos.
RAM	Reacción adversa a medicamento.
RECIST	Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), definen los pacientes en tres grupos: mejoría, estabilidad y empeoramiento durante el tratamiento. Publicados en 2000 entre la Organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), el Instituto Nacional de cáncer de los estados Unidos (National Cancer Institute of the United States) y el Instituto Nacional de cáncer de Canadá, grupo de ensayos clínicos (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group).
Red PARF	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
RIO	Estudios RIO (Rimonabant in Obesity Europe Study).

**Abreviatura Término**

---

RR	Riesgo relativo.
RSM	Registro sanitario de medicamentos.
DURG-LA	Grupo de investigación de utilización de medicamentos – Latinoamérica (Drug Utilization Research Group Latinoamérica).
SC	Subcutánea.
SISMED	Sistema de información de precios de Medicamentos, de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y el Ministerio de la Protección Social colombiano.
TSE	Tratamientos de sustitución enzimática
UI	Unidades internacionales.
ULN	Límite superior normal (Upper Limit of Normal).
USD	Dólares de Estados Unidos de Norteamérica.
USP	Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica (US pharmacopeia).
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial (Vascular Endothelial Growth Factor).
VHB	Virus de la hepatitis B.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
VO	Vía oral.





---

## Introducción

### **De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos: dos perspectivas sobre medicamentos y problemas relacionados**

Es necesario reconocer y asumir que el medicamento es mucho más que principios activos y excipientes elaborados mediante un proceso tecnológico más o menos sofisticado; parte inherente de los medicamentos son las relaciones humanas que les dan origen, existencia y sentido, en las cuales se encuentran inmersos (1). Se trata de relaciones económicas, pues involucran a un importante y dinámico sector de la economía que genera empleo y permite importante acumulación de capital (2-6); relaciones políticas, pues son múltiples los sujetos sociales implicados, que interactúan en la definición de los usos, normas y regulaciones que existen en torno a los medicamentos (2-4); y relaciones culturales, pues son muchos y diversos los imaginarios y las representaciones sociales que se construyen sobre los medicamentos y su relación con la salud (4-8). La característica principal de los medicamentos es la de estar inmersos en un campo social, en el sentido propuesto por Bourdieu, en el cual sujetos sociales con distintas necesidades, intereses, recursos y perspectivas disputan diversidad de capitales, con unas costumbres y modos de operar (habitus) construidos históricamente (9). Varios autores han dado pistas al respecto (10-12).

El presente trabajo surge de cuestionar la farmacovigilancia como un asunto meramente técnico-biomédico relacionado con las reacciones adversas a medicamentos (RAM). Es un esfuerzo por entender esta área como parte del campo social relacionado con los medicamentos, lo que permite otra comprensión de su origen y conformación actual. El estudio pretende mostrar que no hay una sola manera de ver los problemas relacionados con los medicamentos, problemas que en su sentido más general son el motivo de la farmacovigilancia (13). Estos problemas se producen en toda la dinámica social relacionada con los medicamentos, por lo que es cuestionable limitar el campo de acción de la farmacovigilancia exclusivamente a los “efectos adversos” que ellos producen.

Para los expertos en farmacovigilancia el título de este escrito ha de parecer absurdo, desde una perspectiva “técnica”, la hegemónica, seguramente tendrán razón. El asunto es que a partir de una crítica a dicha perspectiva, se busca contribuir a ampliarla o, mejor, a reconocer, permitir y estimular la existencia y manifestaciones de otras perspectivas; a comprenderlas y debatirlas; a asumir que los medicamentos están relacionados con problemas adicionales a los efectos adversos que producen.

Es importante buscar, cuestionar y reflexionar sobre las explicaciones que se proponen al hecho de dedicar mayor atención al estudio de las RAM, que al estudio del uso que se da a los medicamentos, o a las utilidades y efectos no biomédicos de los mismos, o incluso a los efectos biomédicos de los medicamentos en su uso cotidiano (efectividad). Prueba de ello es que mientras los efectos adversos han sido motivo de importante preocupación desde finales de los años cincuenta y comienzos de los sesenta del siglo pasado (14, 15), sólo en los últimos años se materializan iniciativas, con importante respaldo gubernamental, preocupadas por conocer la efectividad comparada de los medicamentos existentes en el mercado (16), o los beneficios de los medicamentos en la práctica clínica habitual (17, 18), o bien, la evaluación económica de las tecnologías sanitarias, entre las cuales están los medicamentos (19).

No parece tener sentido dedicar esfuerzos a identificar y caracterizar efectos adversos de medicamentos comercializados para los cuales no es clara la relevancia clínica de los efectos benéficos biomédicos que producen; es decir, para los cuales no está claramente definida su utilidad terapéutica. Existe creciente preocupación porque basta con demostrar que un nuevo medicamento es “mejor” que placebo para otorgarle registro sanitario (20). Igual preocupación existe por el uso de desenlaces intermedios o subrogados para aceptar que un medicamento tiene utilidad terapéutica (21).

Tampoco parece tener sentido concentrarse en identificar nuevas reacciones adversas a medicamentos que son utilizados de manera inadecuada; la OMS manifiesta que “En todo el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada” (22). Como lo plantean Figueras y colaboradores:

*Invertir recursos humanos y económicos en un excelente sistema de vigilancia de reacciones adversas a medicamentos en un mercado de medicamentos caótico, irracional y/o de mala calidad, simplemente no tiene sentido y confunde a los profesionales de salud y al público, con respecto de las prioridades de vigilancia en toda la cadena terapéutica (23).*

Entre los procesos sociales relacionados con los medicamentos, el trabajo se enfocó en el registro sanitario de medicamentos (RSM), por considerarlo central en la dinámica social relacionada con ellos. El RSM es la puerta de entrada al mercado, se investigan y desarrollan nuevos medicamentos para satisfacer las exigencias que impone el RSM y legalmente sólo se pueden producir, promocionar, prescribir, dispensar y consumir los medicamentos que tienen RSM, procesos que se desarrollan bajo las condiciones que éste les impuso. Consecuencia de lo anterior, se reivindica que el RSM es la garantía de que los medicamentos legalmente comercializados sean eficaces, seguros, legales y de calidad y es la base para que sean usados de manera adecuada.

Debido a que el abordaje tradicional de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), basado en un enfoque técnico-administrativo-biomédico, ha mostrado ser insuficiente para comprenderlos y resolverlos, se requiere un desplazamiento epistemológico, que permita una comprensión distinta del problema, que abra nuevos caminos para construir alternativas de solución efectivas. En esta línea de pensamiento, el propósito del presente estudio es aplicar el enfoque de la Medicina Social-Salud Colectiva (MS-SC) al tema de los problemas relacionados con los medicamentos. Se intenta demostrar que el proceso de RSM es más que un asunto

técnico-legal y evidenciar que el RSM hace parte de un campo social en el que se disputan capitales económicos, políticos y culturales.

## Objetivo general

Presentar un análisis crítico de la farmacovigilancia y de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos (PRDSM) desde la perspectiva de la medicina social- salud colectiva (MS-SC), teniendo como foco el registro sanitario de medicamentos (RSM) de nuevos medicamentos en Colombia en 2006.

## Objetivos específicos

1. Describir y analizar las transformaciones en el concepto de farmacovigilancia.
2. Describir y comprender las críticas a los problemas relacionados con los medicamentos desde el enfoque hegemónico.
3. Describir y analizar el proceso de registro de medicamentos y las transformaciones que ha tenido.
4. Presentar la evidencia existente sobre la eficacia de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006 y los costos directos que han implicado.
5. Proponer una matriz de procesos que contribuya en la construcción del monitoreo crítico de los problemas relacionados con medicamentos desde la perspectiva de la MS-SC

## Aproximación teórico epistemológica

Se trata de una investigación teórico-interpretativa del proceso de RSM en Colombia, que surge de cuestionar la forma como se desenvuelve actualmente el área. La puerta de entrada fue la deconstrucción del objeto de conocimiento de la farmacovigilancia, entendida, esta última, como el estudio e intervención de los efectos adversos producidos por los medicamentos, o de una manera más general de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM).

La deconstrucción epistemológica del objeto de conocimiento de la farmacovigilancia, implicó deconstruir el modelo hegemónico en su conjunto y exigió comprender su lógica interna, posibilidades, contradicciones y limitaciones. Demandó comprender la utilidad del modelo hegemónico para ciertos fines: mantener, reproducir y legitimar el estado de cosas; y simultáneamente explicar su insuficiencia para otros objetivos: dar cuenta integral del tema, es decir de los efectos y PRM más allá de los aspectos biomédicos ejemplificados en las RAM.

La deconstrucción pasó por comprender que el enfoque hegemónico está ligado a una forma de entender el conocimiento mismo, los medicamentos, la vigilancia en salud

pública, la salud, lo público, la sociedad, la vida; una forma de entender de dónde venimos, un interpretar y valorar dónde estamos y un querer a dónde ir como humanidad.

La deconstrucción permitió y exigió interpretaciones desde otras perspectivas. La MS-SC proporcionó el enfoque teórico, el método y las herramientas para proponer una manera distinta de comprender y abordar los PRM.

Pensar de manera distinta los efectos producidos por el uso de los medicamentos y los problemas asociados, implica pensar los efectos sociales, acercarse a comprender la esencia social de los medicamentos.

En el capítulo primero se presentan de manera sintética las bases de la apuesta epistemológica del enfoque de la MS-SC de los procesos salud-enfermedad-atención y una aproximación inicial de este enfoque al campo de la dinámica social relacionada con los medicamentos (DSRM). Se presenta la noción de determinación como alternativa a la causalidad epidemiológica y la comprensión de las relaciones entre lo social con lo biológico y de lo individual con lo colectivo de los seres humanos. Estos conceptos proporcionan las bases para una comprensión distinta de la hegemónica, esto es, una comprensión distinta del qué, por qué, para qué y el cómo de la farmacovigilancia. Este ejercicio se realizó a partir del análisis crítico de fuentes secundarias.

En el capítulo segundo se presenta la deconstrucción de la farmacovigilancia, se elaboró a partir del análisis de fuentes secundarias que permiten aproximarse a las transformaciones conceptuales y prácticas de la farmacovigilancia desde sus inicios en la década de los sesenta del siglo pasado. No se realizó una revisión exhaustiva de la literatura. Se acudió a documentos de referencia y especialmente a aquellos que hicieron balances y proyecciones a futuro. La mayoría son documentos que el autor ha encontrado en el desarrollo de trabajos realizados desde 1996, cuando empezó su vínculo académico en el campo de la farmacovigilancia. De alguna manera este capítulo es la manifestación de insatisfacción con la manera como se desenvuelve el área.

La palabra farmacovigilancia invita a pensar en la vigilancia de los medicamentos; pero qué, por qué, para qué, cómo, quién, cuándo y dónde vigilar son preguntas que no se han resuelto de manera satisfactoria. Desde los primeros contactos del autor con la farmacovigilancia, surgió la inconformidad por la dedicación exclusiva a las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y a los efectos biomédicos. Este segundo capítulo intenta ser un cierre de cuentas con esta inconformidad, por lo cual cuestiona el objeto, origen y sentido de la farmacovigilancia tradicional. En su acepción más amplia, la farmacovigilancia es el estudio de los PRM; de allí que en el segundo capítulo se muestra que estos PRM son más que las reacciones adversas; y que la farmacovigilancia nació, se desarrolló y continúa atada al más biomédico de los PRM. Esta atadura no es gratuita, en el transcurso del capítulo se explica desde una nueva mirada que la farmacovigilancia hace parte de un “campo social” en el que diversos sujetos sociales disputan capitales diversos.

El tercer capítulo presenta una deconstrucción del enfoque hegemónico de los PRM más ampliamente reconocidos: acceso inequitativo, circulación en el mercado de productos farmacéuticos que no cumplen normas de calidad y la persistencia del uso inadecuado de medicamentos. Este ejercicio se realizó con base en fuentes secundarias.

Allí se explica la forma en que se comprende la falta de acceso a medicamentos desde el modelo microeconómico hegemónico: como un problema de desequilibrio de las fuerzas del mercado. Se señalan las limitaciones que el propio modelo reconoce. Se analizan las propuestas de solución que surgen desde el propio paradigma hegemónico y sus limitaciones. Se pone en evidencia la imposibilidad de este enfoque para comprender y resolver de manera satisfactoria los problemas de acceso.

Para comprender los problemas de calidad se explican algunos conceptos como calidad farmacéutica, eficacia, seguridad, medicamentos genéricos, esenciales y falsificados. Se exponen las relaciones y límites que hay entre ellos; lo que permite poner en evidencia la insuficiencia del abordaje hegemónico para comprender y resolver los problemas de calidad, los cuales presenta como un asunto meramente técnico y de policía.

Para entender cómo aborda el modelo hegemónico los problemas de uso inadecuado de medicamentos se presenta lo que el enfoque hegemónico estudia sobre el uso de los medicamentos. Estudios que han conducido a identificar como causa fundamental de dicho problema, las dificultades que hay para producir, difundir y aplicar los conocimientos científicos en el campo de los medicamentos. Se explica que en concordancia con las causas identificadas, se proponen intervenciones educativas, administrativas y regulatorias. Se muestra que el propio enfoque hegemónico reconoce que parte del problema está en la forma como se construye y disemina el conocimiento: orientado por la industria farmacéutica; por lo cual se demanda mayor transparencia y reivindica la necesidad de introducir más ciencia y recursos en el asunto. El análisis conduce a demostrar la insuficiencia del modelo para explicar y abordar el uso inadecuado de medicamentos.

Dado que se identifica al registro sanitario de medicamentos (RSM) como elemento central en la dinámica social relacionada con ellos; el cuarto capítulo presenta una cronología de la regulación en torno al RSM, por medio de la que se intenta demostrar que el RSM surge y se transforma en respuesta a necesidades del mercado y a la dinámica socio-política presente en el campo, los aspectos técnicos siempre han estado relegados a estos dos aspectos.

Para completar la demostración de que el registro sanitario no es un asunto eminentemente técnico-jurídico, en el capítulo quinto se presenta y analiza la evidencia publicada sobre la eficacia de los medicamentos que contienen moléculas nuevas y fueron registrados en Colombia en 2006, para lo cual se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados publicados de cada uno de ellos. En el anexo A se presenta la metodología seguida para estas revisiones.

El modelo hegemónico reivindica que el RSM se preocupa por garantizar técnicamente que los medicamentos que ingresan y permanecen en el mercado son eficaces, seguros, de calidad y legales. El sentido común y el análisis técnico señalan que no tiene gracia tener medicamentos legales si no son de calidad: de poco sirve que sean de calidad si no son seguros y no tiene sentido disponer de medicamentos seguros si no son eficaces. Así, que lo mínimo que se le puede exigir al RSM es que garantice que la eficacia de los medicamentos que ingresan al mercado esté demostrada de manera contundente: Los resultados presentados en el capítulo quinto señalan lo débil que es el RSM para garantizar la eficacia de los medicamentos que ingresan al mercado; tanto por la

dinámica política en que se basa, en la cual predomina de la industria farmacéutica, como por el enfoque teórico biomédico que lo soporta. Para resaltar al servicio de cuáles intereses está el RSM, se presenta el gasto incurrido por el sistema de salud colombiano en los años siguientes al otorgamiento de RSM a los medicamentos cuya eficacia fue evaluada en este trabajo. La metodología seguida para definir dichos costos se presenta en el anexo B.

El capítulo sexto presenta las diferencias ontológicas, epistemológicas y praxológicas entre la vigilancia en salud pública y el monitoreo crítico que se propone como enfoque alternativo, con base en fuentes secundarias. Presenta los elementos para analizar el problema de acceso a medicamentos como producto de la dinámica de acumulación de capital en torno a los medicamentos. Los problemas de calidad como un asunto eminentemente político derivado de quién y cómo define las normas de calidad. Y los problemas de uso inadecuado de medicamentos como un asunto principalmente cultural; derivado de la medicalización, el consumismo de bienes y servicios de salud y una concepción biomédica de la salud. Al final del capítulo, se arriesga una propuesta de esquema básico de matriz de procesos críticos en la dinámica social relacionada con los medicamentos, en particular en el proceso de RSM.

---

# 1 Capítulo 1. Determinación social de la dinámica que involucra a los medicamentos

Existe abundante y creciente literatura que presenta denuncias y propone alternativas puntuales a diversas situaciones problemáticas en torno de los medicamentos (24-33). Abundan y están de moda los análisis que integran la medicina basada en evidencia con diversas perspectivas económicas, especialmente de corte neoclásico, para aproximarse al terreno de los medicamentos (4, 34-36). En cambio, se encuentra poca reflexión publicada y estudios sobre estos temas en las fuentes de la Medicina Social-Salud Colectiva (MS-SC). No se pretende desconocer que existen importantes desarrollos de denuncia, avances en la discusión, algunas propuestas y experiencias concretas y puntuales desde esta corriente de pensamiento en torno de los medicamentos. Sin embargo, es necesario reconocer que hace falta bastante camino por recorrer (37-42). En este apartado, se presentan algunas reflexiones que pretenden ser un aporte adicional desde la perspectiva de la MS-SC al estudio de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos.

En adelante, en este texto se utiliza la expresión “problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos” (PRDSM) por varias razones. En primer lugar, aunque la expresión problemas relacionados con los medicamentos (PRM) es de uso corriente, no se ha adoptado una definición general; en el ámbito de la salud pública se hace referencia a los asuntos de acceso, calidad y uso de los medicamentos con un enfoque de riesgo y gerencial. En segundo lugar, en el ámbito de los medicamentos se utiliza la expresión cadena o, más recientemente, ciclo de vida del medicamento, para hacer referencia a los diversos procesos sociales que los incluyen: investigación, registro, producción, comercialización, publicidad, prescripción, dispensación, administración. Con la expresión que se usa en este documento, se pretende resaltar que los problemas no son sólo por los efectos biomédicos, y que los procesos relacionados con los medicamentos surgen, adquieren sentido y utilidad, y generan problemas, como parte de relaciones sociales históricas, por tanto cambiantes, dinámicas; los problemas no surgen al azar y, por el contrario, hay una determinación social que los hace posibles.

## 1.1 ¿Qué se entiende por determinación social?

El enfoque de la determinación social de los procesos de salud y enfermedad no es nuevo. Fue insinuado por pensadores clásicos de la salud pública como Rudolf Virchow (43, 44), retomado y desarrollado por el movimiento de la Medicina Social y la Salud Colectiva (MS-SC) y la en América Latina desde la década de los setenta (11, 45-48). Más recientemente se ha expresado una vertiente anglosajona, que habla de

determinantes sociales de las desigualdades en salud y que ha tenido diversas manifestaciones (49, 50). Las agencias internacionales y nacionales no han podido ignorar la consistencia y potencialidades del enfoque, y se han tenido que involucrar con él (51, 52); en lo que se puede interpretar como un intento por incorporar los desarrollos de esta perspectiva al enfoque hegemónico, incorporación que pretende quitarle potencial transformador, en una especie de inmunización en el sentido que señala Esposito (53) y ha sido identificado y denunciado por diversos autores (54-56).

Fruto de la dinámica social en torno al tema, y prueba del interés de las agencias internacionales, son la conformación de la Comisión de Determinantes Sociales de la Salud (CDSS) de la OMS y sus declaraciones, que de alguna manera han hecho que este enfoque sea un tema obligado para todos los que hoy día hablen de salud. Hernández identifica tres tendencias ontológicas, epistemológicas, éticas y políticas en el campo de la salud actual: la epidemiología multicausal y hegemónica que sustenta la salud pública tradicional; la epidemiología social anglosajona que sustenta el enfoque de determinantes sociales de la salud; y la epidemiología crítica que sustenta el enfoque de la determinación social de la MS-SC. Tres aproximaciones distintas a la salud, que se articulan a maneras de entender la justicia: las denomina liberal individualista, la socialdemócrata y la igualitarista social, con consecuencias prácticas en las políticas y acciones en salud (56).

Breilh es enfático en diferenciar dos enfoques: por un lado, el de **determinantes sociales de las desigualdades en salud**, representado por la Comisión de Determinantes Sociales de la Salud de la OMS, que identifica como una expresión del causalismo que es una

*... distorsión de la realidad considerada únicamente como mundo de conexiones constantes (causales) y asociaciones externas entre factores, es decir otra manera de llamar a los factores de riesgo, sin cambiar su esencia (55).*

Por otro lado identifica el enfoque de la **determinación social de los procesos de salud-enfermedad-atención** representado por el movimiento de la MS-SC, que entiende la "noción de determinación como proceso o modo de devenir por medio del cual los objetos adquieren sus propiedades", reconoce y asume la esencia social de los procesos salud-enfermedad-atención (55).

De manera muy general, el enfoque de la determinación social de la salud, desde la perspectiva de la MS-SC, plantea que en los procesos de salud-enfermedad-atención existe una "determinación social", dada por la estructura económica, política y cultural de la sociedad, que subsume dialécticamente, esto es, "niega, conserva y supera" los aspectos biológicos individuales. Samaja explica y resalta que los procesos salud-enfermedad-atención hacen parte de los procesos de producción y reproducción social (11).

No es posible entender el proceso vital humano por fuera de su existencia social, histórica y concreta; en el proceso salud-enfermedad no solo hay una determinación social, si no que "*es social en sí mismo*" (47). No se trata de ignorar los procesos biológicos individuales, sino que éstos son entendidos como un primer nivel, una aproximación parcial, subordinada a otros niveles de mayor jerarquía, que permiten



entender los procesos vitales, incluyendo los de salud-enfermedad-atención, como síntesis de las contradicciones de los grupos humanos insertos en sociedades específicas. Así, los procesos biológicos individuales son la expresión, la encarnación, la concreción de procesos histórico sociales (11, 46, 57).

Lejos de plantear determinismos, frente a los cuales no habría nada que hacer, pues todo estaría determinado por las estructuras subyacentes, la determinación se entiende como el abanico de posibilidades de ser de la realidad específica, histórica, dinámica y compleja, realidad que se concreta en la interacción creativa de diversos sujetos sociales involucrados, que se manifiesta en la existencia biológica, síquica, económica, política y cultural de todos y cada uno de los individuos (11).

El enfoque de la determinación social parte de comprender que lo colectivo no es la suma matemática de lo individual, ni los análisis de asociaciones estadísticas más o menos extensas, complejas y sofisticadas de los datos de un conglomerado de individuos. Hacer agrupaciones y juegos numéricos con eventos individuales no los hace sociales o colectivos. En los eventos humanos individuales se manifiesta, toma forma, se materializa la determinación social; dichos eventos son la manera como lo social se expresa en lo individual (45, 46).

En forma simétrica, se puede afirmar que la expresión de lo social en lo individual no se produce al dividir los conjuntos en eventos específicos, singulares; tampoco al fragmentar la sociedad en individuos y reagruparlos con base en características compartidas, denominadas “factores de riesgo”. Este procedimiento oculta e ignora las relaciones sociales existentes entre los individuos; lo que hay en el tránsito de lo individual a lo colectivo y de lo colectivo a lo individual son relaciones sociales (económicas, políticas, culturales, territoriales), que los juegos matemáticos y las agrupaciones en factores de riesgo ignoran y/o pretenden ocultar, pero que es necesario visibilizar, estudiar, comprender, interpretar y transformar (11, 45, 46, 58).

Asimilar, incorporar y reconstruir las relaciones sociales que conducen a las manifestaciones individuales implica un proceso de subjetivación-interpretación que realizan sujetos socio-históricos concretos, con necesidades, intereses y recursos diversos desde posturas filosóficas, epistemológicas, axiológicas construidas históricamente. Esto tiene consecuencias para la práctica social y se expresa en la diversidad de formas de comprender y actuar de los seres humanos y los grupos sociales (45-47, 59).

De lo expuesto en los párrafos anteriores, se deriva que hay que estudiar los problemas de salud-enfermedad-atención de una manera distinta a como se ha hecho predominantemente hasta ahora. Pasar del predominio de lo biológico-individual-asistencial-curativo-mercantil, al de lo social-colectivo-promocional-preventivo-de derechos humanos. Esto implica pensar intervenciones con mayor énfasis en los cambios de las estructuras determinantes. Se trata de intentar pensar de forma totalmente distinta a la habitual, tal como lo propone Wallerstein (60), a partir de los aportes realizados desde diferentes enfoques, en lo que Samaja llama una construcción de conocimientos “epigenética”. No se trata de construir de la nada o partir de cero; se construye sobre los aportes que han realizado otros (11).

## 1.2 Dinámica social que involucra a los medicamentos: un asunto de reproducción social

Desde el enfoque de la determinación social, al abordar la dinámica social relacionada con los medicamentos (DSRM), se parte de reconocer que los PRM no se limitan a la esfera biomédica; ésta es apenas la superficie, una manifestación visible, la más fácilmente perceptible.

Para una mejor comprensión del campo es necesario asumir, hasta las últimas consecuencias, que el medicamento no es sólo una “Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de ésta.” (61)

Definiciones similares se encuentran en los textos de farmacología (62, 63). La definición legal de la Comunidad Económica Europea ratificada en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo dice:

*Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas o animales. Se considerarán también medicamentos todas las sustancias o composiciones que puedan administrarse al hombre o al animal con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones orgánicas del hombre o del animal (64).*

La definición técnico-legal de medicamento en Colombia avanza un poco más y señala que el 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 hacen parte integral del medicamento, por cuanto estos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado (65).*

Aunque incluye el proceso tecnológico de producción, los empaques y la información; como parte del medicamento y hace referencia a su uso adecuado; sigue siendo insuficiente, pues mantiene ignorado el conjunto de aspectos sociales relacionados con los medicamentos, como si los medicamentos pudieran tener existencia ajena a las personas que los piensan, investigan, registran, producen, comercializan, publicitan, prescriben, dispensan, venden, administran, consumen e interpretan.

Los medicamentos están inmersos en una dinámica social en la que las personas se relacionan para entender, interpretar y enfrentar sus condiciones de salud y vida, y obtener reconocimiento (poder simbólico), producir, circular, intercambiar y acumular valor (poder económico), establecer normas y tomar decisiones (poder político); el poder se entiende como la categoría propuesta por Bourdieu (66).

Bourdieu entiende el poder como relaciones de fuerzas sociales desiguales, en las que el grupo más fuerte se apropia de la producción social e impone sus intereses con violencia

más o menos disimulada. Los grupos sociales se encuentran y se relacionan en espacios concretos (“campus”); en los cuales, con base en unos modos de relacionarse y funcionar (“habitus”), disputan la repartición de la producción social expresada en capital económico, social y cultural. Dos elementos para resaltar en el funcionamiento de las relaciones de poder en el capitalismo: se pretende que la producción social se limita a lo económico relacionado con mercancías y dinero; y la preocupación por ocultar la imposición y su carácter violento. En palabras de Bourdieu:

*... es imposible dar cumplida cuenta de la estructura y el funcionamiento del mundo social a no ser que reintroduzcamos el concepto de capital en todas sus manifestaciones, y no solo en la forma reconocida por la teoría económica. La teoría económica se ha dejado endilgar un concepto de capital a partir de una praxis económica que es una invención histórica del capitalismo. Este concepto científico-económico de capital reduce el universo de las relaciones sociales de intercambio al simple intercambio de mercancías, el cual está objetiva y subjetivamente orientado hacia la maximización del beneficio, así como dirigido por el interés personal o propio. De esta manera, la teoría económica define implícitamente todas las demás formas de intercambio social como relaciones no económicas y desinteresadas [...] si sólo se asignan a la economía aquellas prácticas orientadas directamente por el cálculo económico de beneficios y aquellos vienen directa e indirectamente convertibles en dinero (y por ende “cuantificables”), entonces la totalidad de la producción y las relaciones de intercambio burguesas aparece en efecto como ajenas a la economía: puede concebirse y presentarse a sí misma como una esfera de desinterés. Pero, como es sabido, también las cosas aparentemente veniales tienen su precio. La dificultad en convertirlas en dinero radica en que son fabricadas con la intención de una expresa negociación de lo económico [...]. Una ciencia económica general de las prácticas debe procurar incluir el capital y el beneficio en todas sus manifestaciones, así como determinar las leyes por las que las diferentes formas de capital (o poder, que para el caso es lo mismo) se transforman unos en otros (66) (páginas 98-99 y 133-135)*

*“El poder simbólico, poder subordinado, es una forma de poder transformada, es decir, irreconocible, transfigurada y legitimada, de otras formas de poder: no se puede ir más allá de la alternativa entre dos modelos energéticos que describen las relaciones sociales como relaciones de fuerza y los modelos cibernéticos que hacen de ellas relaciones de comunicación, más que a condición de describir las leyes de transformación que rigen la transmutación de las diferentes especies de capital en capital simbólico y en particular el trabajo de disimulación y de transfiguración (es decir, eufemización) que asegura una verdadera transubstanciación de las relaciones de fuerza haciendo desconocer-reconocer la violencia que encierran objetivamente y transformándolas así, en poder simbólico, capaz de producir efectos reales sin gasto aparente de energía” páginas 98 y 99.*

Samaja proporcionó una pista importante para aproximarse al campo de los medicamentos y sus problemas cuando escribió:

*La terapia o acción médica primitiva no estuvo orientada a evitar errores o a complementar procesos biológicos (los cuales no existieron como tales para la*

*conciencia humana, hasta muy avanzado el proceso civilizatorio), sino para complementar, o mejor, regular a los procesos sociales (11).*

Sin duda, algunos medicamentos sirven para modificar el curso biomédico de algunas condiciones de salud-enfermedad (19). En torno a ellos se ha conformado un poderoso sector productivo que genera empleo y acumula capital (40, 41, 67, 68). Los medicamentos son un elemento simbólico de las posibilidades de la ciencia para mejorar la vida de las personas; simbolizan y son una materialización de la relación entre diversos sujetos sociales y entre estos con el sistema de salud (1); sirven como herramienta de control social, pues juegan un papel clave en los procesos de medicalización<sup>1</sup> de la salud y la vida (69, 70) y del control de los cuerpos, y se usan para ayudar a manipular la percepción de las necesidades en salud de la población, desmotivando la participación autónoma de la comunidad en el abordaje de los procesos de salud-enfermedad-atención y dentro de ellos los PRDSM, fortalecen el poder médico, contribuyen a mantener y alimentar una concepción biomédica de la salud-enfermedad-atención y un comportamiento consumista y dependiente de los servicios asistenciales de salud (10).

Considerar los efectos nocivos derivados de las intervenciones médicas, entre ellas los medicamentos, más allá de las reacciones adversas, fue planteado con anterioridad por autores como Ivan Illich, quien desde los años setenta identificó los posibles daños producidos por las intervenciones médicas en varios niveles: el biomédico, o iatrogenia clínica, dentro de la cual caben las reacciones adversas a medicamentos; el nivel psicológico, político y económico, propuesta como iatrogenia social; y el nivel simbólico-cultural, entendido como iatrogenia estructural (10).

De manera resumida, Illich presenta la iatrogenia clínica como:

*Los efectos secundarios adversos debidos a los contactos técnicos con el sistema médico, aprobados, erróneos, aplicados con dureza o contraindicados, representan únicamente el primer nivel de la medicina patógena. Es la 'iatrogénesis clínica' (10).*

Illich identifica la iatrogenia social con la medicalización de la vida; en ella incluye el daño psicológico relacionado con la adicción al consumo de servicios de salud, que implica la pérdida de autonomía del individuo, cuando éste siente que su salud depende del consumo de atención médica y medicamentos, aún si no son necesarios, y cede la responsabilidad con su salud al consumismo de ellos. Para Illich, esto es ceder la autonomía de las personas, de lo cual deriva importantes implicaciones psicológicas y políticas.

El daño económico lo refiere al desperdicio de recursos por el uso desmedido de atención médica y medicamentos cuando no se necesitan, el no uso cuando se necesitan, la utilización de alternativas menos eficientes o el tratamiento de efectos adversos prevenibles.

---

<sup>1</sup> Illich toma el término "medicalización" de Dupuy, para referirse al proceso mediante el cual eventos, características y procesos de la vida cotidiana se convierten en asuntos médicos. Esta acepción hace parte de una crítica al creciente poder médico sobre los cuerpos y la vida de las personas, frecuente en el ambiente académico francés de los setenta.

Los efectos psicológicos, políticos y económicos mencionados conforman un círculo vicioso que genera mayor demanda de servicios médicos, mayor pérdida de autonomía, mayor inversión de recursos en los servicios médicos, lo cual sólo beneficia a quienes producen los servicios médicos y controlan las políticas para la producción y financiamiento de los mismos. “El segundo plano de la iatrogénesis se manifiesta en diversos síntomas de excesiva medicalización de la vida social” (10).

Finalmente, Illich señala la iatrogénesis estructural (daño cultural) como el predominio de una forma de comprender la salud que identifica así:

*[...] la moderna civilización médica cosmopolita niega la necesidad de que el hombre acepte el dolor, la enfermedad y la muerte. La civilización médica está planificada y organizada para matar el dolor, eliminar la enfermedad y luchar contra la muerte. Esos son nuevos objetivos que nunca antes habían sido líneas de conducta para la vida social (10).*

Contrapone esa concepción a la de la cultura tradicional que busca

*... equipar al individuo para hacerle el dolor tolerable, la enfermedad comprensible y el encuentro con la muerte, a lo largo de toda la vida, significativo. La asistencia más tradicional a la salud era un programa para dormir, comer, amar, trabajar, jugar, soñar, cantar y sufrir (10).*

La concepción de salud predominante convierte la atención médica y los medicamentos en mercancías-fetiches, símbolos de salud y disemina la creencia que mientras más numerosos, costosos y novedosos sean los medicamentos, mejor será su desempeño; lo que desvía la atención de la sociedad de los problemas fundamentales de la salud; y siembra la ilusión de que son las intervenciones médicas y medicamentos actuales, y los “milagrosos” por venir, los que resolverán los problemas de salud.

*En un tercer plano, las llamadas profesiones de la salud tienen un efecto más profundo aún, que estructuralmente niega la salud en la medida que destruye el potencial de las personas para afrontar sus debilidades humanas, su vulnerabilidad y su singularidad en una forma personal y autónoma (10).*

En síntesis, se puede afirmar que los procesos sociales relacionados con los medicamentos hacen parte de los muchos mediadores de la producción, reproducción y transformación social, como los entiende la salud colectiva (11, 45-47).

Algunas cifras ayudan a ilustrar la dimensión, extensión y diversidad de los problemas relacionados con los medicamentos. El 90% de los recursos de investigación se destina para enfermedades que afectan al 10% de la población (71-73). Menos del 1% de los medicamentos que se comercializan en países “desarrollados” son falsos o adulterados, mientras en los países “en vías de desarrollo” la proporción está entre el 10 y el 30% (74, 75). La prescripción de medicamentos es la intervención más común en la asistencia médica; en países “desarrollados” el 66% de las consultas termina en la prescripción de al menos un medicamento (76); un estudio en cinco ciudades en Colombia encontró que esta frecuencia fue mayor de 95% (77). En los países “desarrollados” se gasta en

medicamentos alrededor del 15% de los recursos de salud, mientras que en los “en vías de desarrollo” dicho gasto está entre 25 y 70% (78-80). El 50% de la prescripción, dispensación y consumo de medicamentos se hace de manera inadecuada (22, 81, 82). Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son la cuarta a sexta causa de mortalidad en Estados Unidos (83). El 15% de la población mundial consume más del 90% de los medicamentos que se consumen en el mundo (79). Más de dos mil millones de personas en el mundo no tiene acceso a medicamentos esenciales, mejorar el acceso a los medicamentos existentes puede salvar diez millones de vidas al año (79, 84, 85). Algunos objetivos del milenio como reducir la mortalidad infantil, mejorar la salud materna y combatir el VIH/SIDA, malaria y otras enfermedades dependen de mejorar el acceso a los medicamentos (86). La adherencia a la farmacoterapia es inferior al 50% en pacientes con enfermedades crónicas (87).

De las cifras anteriores se desprenden tres elementos clave: el primero, que los efectos y problemas relacionados con los medicamentos no se limitan a la esfera biomédica; el segundo, que los problemas se presentan a lo largo de la dinámica social relacionada con los medicamentos (cadena o ciclo de vida del medicamento); y el tercero, que los problemas se presentan y abordan de manera diferencial en la sociedad, es decir, están íntimamente relacionados con los problemas de inequidad, asimetrías de poder y una manera de concebir la salud.

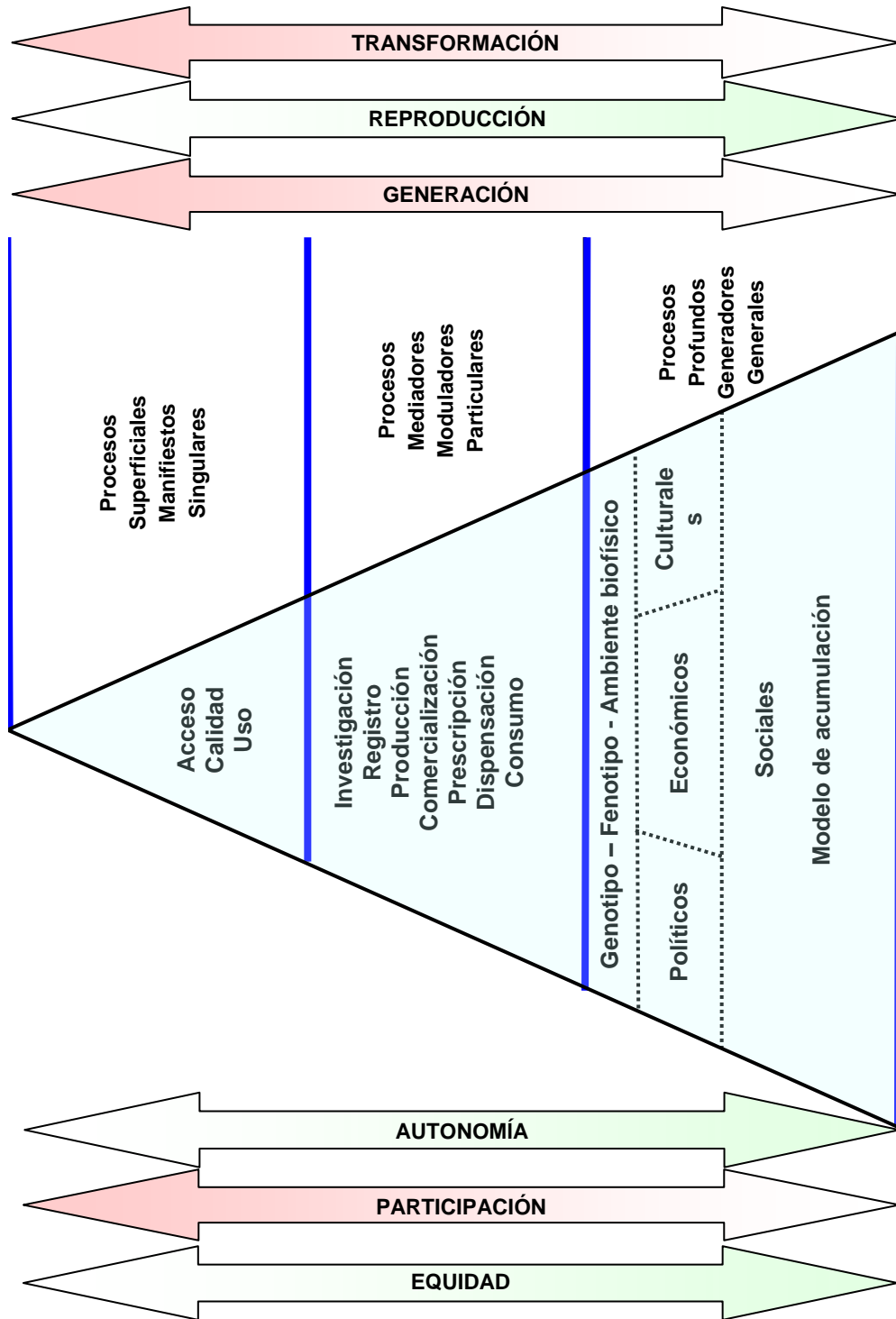
Es posible afirmar que las causas, manifestaciones y consecuencias de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos (PRDSM) hay que indagarlas desde, en y hasta las esferas económica, política y cultural de la sociedad. Apropiando las categorías construidas por la salud colectiva para comprender las relaciones entre procesos estructurales y concretos se puede afirmar que se trata de un proceso de ida y vuelta, de las estructuras generales a los problemas concretos singulares, pasando por un entramado de particularidades con jerarquías diversas, dinámicas, históricas y complejas (46)

Habitualmente en el ámbito de la salud pública se reconocen tres problemas claves relacionados con los medicamentos: acceso inequitativo, calidad inadecuada y uso irracional (88). Para la MS-SC estos problemas son apenas la superficie, se encuentran en el nivel singular de los fenómenos manifiestos fácilmente observables. En un nivel intermedio, el particular, están los procesos y problemas en los que se concreta la dinámica social relacionada con los medicamentos, aquí se moldean los problemas singulares, comprenden los procesos de investigación y desarrollo, registro, producción, comercialización, prescripción, dispensación, administración y consumo de medicamentos. En el nivel más profundo, el general, están los procesos y problemas sociales que generan los dos niveles anteriores, es el nivel que permite una mejor comprensión de la esencia social de los procesos salud-enfermedad-atención, entre los cuales están los PRDSM. Niveles, procesos y problemas que tienen límites mal definidos; múltiples y complejas interrelaciones; y que en conjunto hacen parte de la producción, reproducción y transformación social.

La figura 1 presenta una primera aproximación a esta comprensión, nótese que la generación, reproducción y transformación de los fenómenos de equidad-inequidad, participación-asimetrías de poder; y autonomía-alienación consumista están representados con flechas bidireccionales, para señalar que se trata de procesos de ida y

vuelta, con capacidad autopoietica y transformadora como lo señala Samaja (11) y se esquematiza en los ámbitos singular, particular y general como lo propone Breilh (46).

Figura 1. Determinación social de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra los medicamentos





---

## 2 Capítulo 2. La farmacovigilancia más allá de las reacciones adversas a medicamentos

Seguramente los efectos adversos de intervenciones con intención terapéutica son preocupación de la humanidad desde sus inicios, lo que posiblemente sea el origen de la máxima *primum non nocere* propia de la ética hipocrático-galénica retomada por Sydenham para la medicina moderna desde el siglo XVII. (89). Uno de los primeros documentos académicos sobre los efectos adversos producidos por medicamentos parece ser la *Sermo academicus de remedio morbo* (Conferencia académica sobre enfermedad debida al tratamiento) pronunciada por Van Doeveren en 1779 (90). Routledge señaló que el primer intento de sistema de reporte voluntario de sospechas de reacciones adversas a medicamentos fue en 1848, cuando se asoció la muerte de una joven con la administración de cloroformo para un procedimiento quirúrgico menor y a través de la revista *The Lancet* se invitó a reportar muertes relacionadas con procedimientos anestésicos (91).

El origen de los actuales sistemas de farmacovigilancia se asocia comúnmente con la “epidemia” de malformaciones congénitas inducida por la ingesta de Talidomida durante el embarazo y la respuesta social que se presentó en los años sesenta (15, 92). Se calcula que esta situación afectó directamente a alrededor de 10.000 niños (93). Otro antecedente reconocido fue la muerte de 107 personas causada por el consumo de etilenglicol, el cual fue usado como solvente para una preparación que contenía sulfanilamida en 1937 (30). Este problema ha seguido ocurriendo periódicamente desde entonces; el último episodio sucedió en 2006, en Panamá, donde la Caja del Seguro Social utilizó glicerina contaminada con etilenglicol, como solvente para la preparación de un jarabe de acetaminofén (94), con un saldo trágico de al menos 471 personas muertas (95). Otro antecedente importante fueron los casos de agranulocitosis asociados con cloranfenicol en los años cincuenta (15).

La farmacovigilancia surge y se transforma como resultado de una dinámica de producción y utilización acelerada de medicamentos, la llamada “era de la explosión farmacológica”, de crecimiento vertiginoso de la industria farmacéutica y de preocupación de diversos sectores sociales por evitar nuevas “tragedias”, como las mencionadas. La dinámica social desatada, dio como resultado el establecimiento de requisitos de seguridad por parte del Estado, para autorizar la comercialización de los medicamentos y el desarrollo de sistemas de detección, evaluación, valoración y gestión de efectos adversos que puedan ser evidenciados una vez comercializados los medicamentos (15, 96).

Algunos episodios notorios recientes, demuestran que la pretensión de evitar nuevas tragedias no se ha logrado: Las reacciones adversas a medicamentos son una

importante y reconocida causa de morbilidad y mortalidad (83). El consumo de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, indicados en el tratamiento de la depresión, se ha asociado con incremento de intentos de suicidio (97). Se calcula que durante los 5 años de existencia en el mercado, el rofecoxib, fármaco con acción analgésica y antiinflamatoria, fue ingerido por cerca de 80 millones de personas; fue retirado del mercado en 2004, debido a que se demostró que su consumo incrementa el riesgo de presentar infarto agudo de miocardio, desde 2001 se tenía suficiente información al respecto; se calcula que en Estados Unidos de Norte América este medicamento causó entre 88.000 y 130.000 infartos cardiacos o eventos cerebrovasculares, con una tasa de mortalidad entre el 30 y 40%, a nivel mundial debió ser más del doble (31, 98). La rosiglitazona, sustancia utilizada en el tratamiento de la diabetes, fue retirada del mercado en múltiples países, debido a que incrementa el riesgo de falla cardíaca e infarto agudo de miocardio (99). Evaluada en su conjunto, la terapia de remplazo hormonal en la menopausia, promovida con creciente intensidad desde los años sesenta del siglo pasado, produce más daños que beneficios (100). La cerivastatina, sustancia usada para disminuir los valores de colesterol en sangre, fue retirada del mercado en 2001, por incrementar el riesgo de daño muscular; el laboratorio productor conocía esta información desde 1999 (101).

Los problemas de seguridad identificados después de comercialización de nuevos medicamentos, han llevado a cuestionar el papel de los organismos reguladores, por parte de la opinión pública y de algunos expertos; se ha señalado que tales problemas son la prueba de la ineficacia e ineficiencia de los organismos reguladores (101-103). Para los expertos es claro, que cuando un medicamento se empieza a comercializar, el conocimiento de su eficacia y seguridad es limitado a las condiciones experimentales; y que su estudio debe continuar una vez se inicie la comercialización, en las nuevas condiciones de uso poblacional (5, 15, 104, 105).

## **2.1 Transformaciones en definición y alcances de la farmacovigilancia**

### **2.1.1 Las reacciones adversas a medicamentos: el centro de la farmacovigilancia desde sus inicios**

Una de las primeras definiciones de farmacovigilancia decía que es la “Notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos que se despachan con o sin receta” (14). Esta definición se orientaba a la construcción y desarrollo de herramientas para la detección precoz de nuevas reacciones adversas a medicamentos comercializados (señales<sup>2</sup>) (106), con la idea de evitar, en lo posible, nuevos episodios de dimensiones poblacionales, como las referidas anteriormente.

---

<sup>2</sup> **Señal** (*Signal*) se relaciona con "información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente". Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información 106. Organización Mundial de la Salud, The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala: OMS; 2001..

Esta definición continuó siendo utilizada hasta la década del noventa del siglo pasado, con variaciones menores en el lenguaje. Por ejemplo, aquella que definió la farmacovigilancia como el “proceso de evaluar y mejorar la seguridad de los medicamentos comercializados” (107). En todo caso, alrededor del concepto de “seguridad” se expresaba la respuesta a los cuestionamientos que hacían diversos sectores sociales sobre los peligros que significaba el limitado conocimiento de los efectos adversos que podrían producir los medicamentos comercializados.

Típicamente, las actividades de farmacovigilancia se pueden resumir en cuatro áreas (106, 108-112):

1. Identificación de riesgos: basada en sistemas de reporte voluntario (vigilancia pasiva) y diversos sistemas de vigilancia activa para “generar señales” de reacciones adversas a medicamentos, no identificadas o no bien caracterizadas en los estudios precomercialización.
2. Evaluación de los riesgos identificados: basada en el desarrollo de diversos estudios epidemiológicos, para confirmar o no la relación causal (establecer fuerza de asociación) y caracterizar los riesgos en términos de magnitud, severidad, trascendencia, costos, poblaciones y circunstancias que los incrementan, disminuyen o atenúan.
3. Valoración de los riesgos: basada en la “apreciación” de riesgos y beneficios conocidos, en el contexto de las características del uso; valoración tradicionalmente realizada en la relación entre las agencias reguladoras y los laboratorios farmacéuticos, pero que en los últimos años ha tenido participación creciente de otros sectores, que cuestionan dicha relación y empiezan a tener especial interés los temas de transparencia, buena gobernanza, rendimiento de cuentas entre otros.
4. Gestión de los riesgos: centrada en intervenciones normativas, administrativas y educativas. Dado que se considera que es un asunto esencialmente técnico, se da especial interés a la generación y difusión de conocimiento y a las actividades de educación y comunicación durante el ciclo de vida del medicamento (113).

Un desarrollo relativamente reciente en estas actividades, lo constituyen los llamados planes o programas de gestión de riesgo durante todo el ciclo de vida del medicamento, que algunas agencias reguladoras exigen a la industria farmacéutica cuando conceden registro a nuevos medicamentos, planes sobre cuya eficacia existen importantes cuestionamientos (114, 115).

Todas estas actividades se inscriben en un enfoque de riesgo, que implica la interacción entre factores puntuales (factores de riesgo), separados, que sólo se encuentran en el espacio del azar, por la proximidad de su frecuencia estadística, en términos de probabilidad y “fuerza de asociación”. Este es el enfoque biomédico y estadístico que, en conjunto, sustenta una concepción de salud que es funcional a los intereses de la industria farmacéutica, pues centra la atención en los asuntos biológicos y médicos individuales y la aleja de los aspectos sociales. Desde esta perspectiva se prioriza la participación de la industria y del Estado y se relega la participación de otros sujetos sociales, tal como actualmente se desenvuelve este campo social.

## 2.1.2 La necesidad de evaluar el beneficio y el riesgo en el contexto de uso de los medicamentos

Desde de los noventa del siglo pasado, las voces por una mirada más amplia de la farmacovigilancia se hicieron más fuertes; algunas, empezaron a resaltar la importancia de evaluar el beneficio: “la farmacovigilancia involucra la evaluación de los riesgos y beneficios de los medicamentos” (116), traducción libre. Éste era un claro reconocimiento de que los beneficios de los medicamentos comercializados tampoco eran bien conocidos. Se cuestiona así que el uso de los medicamentos en la práctica cotidiana produzca los beneficios que se predicen en los experimentos clínicos. Los epidemiólogos diferencian entre eficacia (utilidad de una intervención en condiciones ideales) y efectividad (utilidad de la intervención en las condiciones de la práctica clínica habitual, de la vida cotidiana) (5, 15, 117).

Una mirada aún más amplia fue presentada por un miembro de la agencia reguladora de Inglaterra en su disertación ante el congreso de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología<sup>3</sup> en el año 2000 señalaba que:

*El organismo regulador necesita múltiples áreas de competencia, operando con una amplia disciplina llamada medicina farmacéutica [...] en postmercado la disciplina que se requiere es la farmacoepidemiología, pues permite:*

- *Estimar el uso del medicamento en la práctica ordinaria y las características de los usuarios.*
- *Estimar el riesgo relativo y/o absoluto de toxicidad seria, comparando con otras alternativas.*
- *Definir los pacientes con mayor riesgo y señalar medidas preventivas y*
- *Cuantificar beneficios* (118), traducción libre.

Se hace mayor conciencia acerca de que la apreciación de los riesgos de una intervención, hay que hacerla considerando simultáneamente los beneficios de la misma y el contexto de uso.

Otra expresión de la necesidad de ampliar el alcance de la farmacovigilancia, se encuentra en un documento del centro colaborador de la OMS de 2001:

*La farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados [...] La Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados* (119).

Empieza a ser más explícita la importancia de considerar los costos económicos de las reacciones adversas a medicamentos.

---

<sup>3</sup> La Farmacoepidemiología se concibe como el estudio de los medicamentos en las poblaciones e incluye los estudios de utilización de medicamentos y la farmacovigilancia 5. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat; 1993..

### 2.1.3 La doble connotación del término riesgo y sus implicaciones en la farmacovigilancia

Las definiciones de farmacovigilancia que hablan de riesgos, peligros o problemas y no de reacciones adversas a medicamentos dejan tácito que las reacciones adversas son sólo uno de los posibles efectos nocivos derivados del uso de los medicamentos.

El término “riesgos” tiene dos connotaciones. La primera está relacionada con la noción de probabilidad y azar, orienta a pensar que los efectos adversos aparecen de manera aleatoria. La confluencia de una serie de factores de riesgo, más o menos conocidos, que incluyen desde la edad, el sexo, condiciones de salud, condiciones y estilos de vida, contextos sociales, interacciones entre medicamentos, hasta factores genéticos, define quién tiene mayor probabilidad de presentar una reacción adversa a medicamento; pero finalmente es cuestión de suerte que algunas personas la presenten. El reto para este enfoque, es identificar y cuantificar el peso de cada uno de los factores de riesgo, para identificar a las poblaciones y personas con mayor riesgo, y evitar o ser más cautelosos con el uso de cada medicamento en las personas con mayores factores de riesgo. La ilusión es lograr identificar y cuantificar todos los factores de riesgo para que se produzca una reacción adversa con el consumo de cada medicamento, y por esta vía, llegar a una “medicina personalizada”, en la que los aspectos genéticos son fundamentales (120, 121).

En el fondo, es una forma de señalar que los efectos adversos se presentan por el azar, la confluencia de una serie de factores en una persona es un fenómeno puramente aleatorio, lo que, de paso, libera de responsabilidad a los sujetos sociales involucrados.

Light explica que el incremento del consumo de medicamentos, sobre los cuales se tiene poco conocimiento de beneficios y riesgos, se traduce en un incremento del riesgo médico. Utiliza la expresión “privatización del riesgo”, para señalar que el Estado traslada su responsabilidad de proteger a los pacientes de los efectos adversos de los medicamentos, a los prestadores de servicios de salud y a los pacientes mismos. Identifica como responsable de los riesgos a la industria farmacéutica que los investiga, desarrolla, produce y comercializa; quién por medio de su injerencia sobre las agencias reguladoras y médicos logra trasladar el riesgo a los pacientes individuales, hace menos exigente el proceso de evaluación de los medicamentos para aprobar su comercialización y persuade a los médicos para que los prescriban.

*El inicio del siglo XXI es testigo de un esfuerzo concertado para privatizar el riesgo, cambiar la responsabilidad del manejo o mitigación de riesgo clave [desde el Estado] hacia las organizaciones del sector privado o directamente a los individuos.*

*[...] Los pacientes razonablemente esperan que la FDA y sus médicos los protejan del riesgo, pero en realidad, ambos les transfieren riesgo significativo [...] Este libro describe cómo la privatización del riesgo médico ha aumentado con el incremento, siempre creciente, de medicamentos para más y más condiciones, algunos [usados] sobre bases clínicas cuestionables y aprobados por sistema regulatorios que frecuentemente fallan en proporcionar adecuada*

*protección del riesgo* (31), presentación del libro y página 4, traducción libre, el texto entre paréntesis es añadido para la traducción.

La segunda connotación del término riesgos, se refiere a que existe más de una posibilidad; en este sentido, amplía la noción de reacciones adversas e invita a pensar que existen efectos nocivos de los medicamentos adicionales a las reacciones adversas, pues queda abierta la posibilidad de pensar en efectos nocivos no biomédicos; de manera explícita se hace mención a los costos económicos, pero limitados al gasto directo en medicamentos innecesarios y al costo indirecto que implica el manejo de las reacciones adversas a medicamentos. Es una forma de señalar que el uso de medicamentos conlleva peligros diversos; es decir, una manera de mirar más ampliamente el uso y los efectos del uso de los medicamentos, que trasciende los efectos adversos a nivel biomédico. Esta ampliación en el alcance de la farmacovigilancia implica reconocer una amenaza a los intereses de algunos sujetos sociales involucrados en el tema, pues genera desconfianza en la población hacia los medicamentos, la industria que los produce y comercializa, el Estado, el sistema de salud y los prescriptores, tema de permanente y explícita preocupación en las iniciativas más recientes en el campo (16, 18, 122).

#### **2.1.4 Causalidad epidemiológica y privatización del riesgo**

Desde un inicio, en la definición de reacción adversa a medicamento, se estableció claramente que el responsable de la reacción adversa es el medicamento: “Se entiende por reacción adversa todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas (de medicamentos) en el hombre para la profilaxia, el diagnóstico o la terapéutica” (14).

Esta definición se reedita sin mayor modificación hasta ahora (13, 123)

Para establecer asociación causal entre el consumo de un medicamento y la aparición de una reacción adversa se utilizan los criterios propuestos por Bradford Hill, asumidos críticamente por la epidemiología moderna: Fuerza de asociación, consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad, coherencia, evidencia experimental y analogía. Criterios que contribuyen a orientar el análisis de causalidad en un conjunto de datos, pero muy limitados para establecer la causalidad en eventos individuales concretos. (117), implica una noción de causalidad distinta a la que propone la MS-SC (11, 46, 124), como se verá más adelante.

La discusión en torno a la ampliación del campo de la farmacovigilancia, ha conducido a diferenciar las expresiones “reacción adversa a medicamento”, cuando se ha confirmado una asociación causal; de “evento adverso asociado a medicamento”, cuando no hay demostración de asociación causal; y de “sospecha de reacción adversa a medicamento”, cuando se refiere a los reportes en los sistemas de reporte voluntario. Esta diferenciación se presenta como precisión técnico-semántica, en la que en todo caso el responsable es el medicamento, o mejor el principio activo o los excipientes que contiene (106, 123, 125); pero también se puede interpretar como un esfuerzo por ocultar, o al menos atenuar, las relaciones y responsabilidades sociales en torno a los medicamentos con los efectos adversos que desencadenan; es una forma de diluir responsabilidades, es lo que Light denomina privatización del riesgo en este campo (31).

Un documento reciente de la Agencia Europea de Medicamentos, reconoce explícitamente que las reacciones adversas pueden surgir por causas relacionadas con la utilización del medicamento

*Las reacciones adversas pueden surgir por el uso del producto dentro o por fuera de los términos autorizados para comercialización o por exposición ocupacional. Las condiciones de uso por fuera de autorización incluyen sobredosis, uso equivocado, abuso y errores de medicación (126), traducción libre.*

En todo caso, la responsabilidad del uso inadecuado de los medicamentos o de los errores cometidos, recae en quienes prescriben, dispensan y/o administran los medicamentos; el productor se libera de responsabilidad al solicitar y recibir aceptación de las indicaciones y forma de uso por parte de la agencia reguladora; a su vez, la agencia reguladora se libera de responsabilidad al consignar las indicaciones aceptadas y la forma de uso en el registro sanitario. A partir del documento “to err is Human” la responsabilidad se ha desplazado a lo que de manera genérica se denomina “el sistema”:

*Cuando un error ocurre, la reacción inicial habitualmente es encontrar un culpable. Sin embargo, aún eventos o errores aparentemente simples con frecuencia son debidos a la convergencia de múltiples factores contribuyentes...El problema no es la gente mala, el problema es que el sistema necesita ser más seguro (127), traducción libre.*

En reducidas y casuales ocasiones es posible demostrar una asociación causal entre el consumo de un medicamento y la aparición de una reacción adversa en pacientes individuales. Para ello se han propuesto y ensayado más de 30 formas entre juicio de expertos, algoritmos, escalas y métodos probabilísticos, sin que ninguno tenga aceptación universal (128). Atribuir una relación causal entre el medicamento y una reacción adversa en casos individuales termina siendo una valoración más o menos subjetiva del observador.

### **2.1.5 Inclusión de los problemas relacionados con los medicamentos en farmacovigilancia, un intento fallido por ampliar el campo.**

Una definición de farmacovigilancia, que aparece en uno de los documentos frecuentemente citados en la actualidad y en la legislación colombiana, es la del centro colaborador de la OMS, propuesta en 2002, en ella se establece que la farmacovigilancia es “La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos **o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos**” (13) (resaltado del autor).

Si bien esta definición no restringe el ámbito de la farmacovigilancia a las reacciones adversas, tampoco plantea una definición explícita de los “problemas relacionados con medicamentos”.

Esta última definición, deja una puerta abierta para que los diferentes sujetos sociales involucrados estudien, definan y prioricen, desde sus propios intereses, necesidades, perspectivas y recursos, cuáles son los “problemas relacionados con medicamentos” que sean de mayor interés en cada momento y lugar; de manera que con base en el análisis de su propia realidad y la correlación de fuerzas existente, se defina en cuáles problemas centrar los esfuerzos de farmacovigilancia (129, 130).

Desde la mirada de la farmacoepidemiología es claro que pueden existir “problemas relacionados con la utilización de los medicamentos” y con los efectos tanto benéficos como nocivos; en la abundante literatura al respecto predomina un enfoque biomédico, con un repunte reciente de ciertos aspectos económicos, pero poco y nada se analiza el conjunto de aspectos sociales, a pesar que la definición comúnmente aceptada de los estudios de utilización no parece dejar lugar a dudas: “El estudio de mercadeo, distribución, prescripción y uso de medicamentos en la sociedad con énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas de su utilización” (131, 132).

En esta definición se reconoce de manera explícita que los efectos de los medicamentos no son sólo biológicos.

Una organización de farmacéuticos españoles, con gran influencia en América Latina, propuso en 2002 la siguiente definición de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM): “resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados” (133).

El Consenso sugirió clasificar los PRM en categorías de necesidad, efectividad y seguridad, aproximación que puede funcionar bien al nivel biomédico-individual, pero un abordaje social-colectivo requiere consideraciones diferentes. En el Tercer Consenso de Granada proponen diferenciar los “Problemas Relacionados con Medicamentos”, entendidos como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causa, o puede causar, la aparición de “Resultados Clínicos Negativos”, esto es, resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. No obstante, al enumerar los PRM mantiene el límite en los aspectos biomédicos individuales y técnico administrativos (134).

La legislación colombiana utiliza una definición similar de PRM:

*Es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia o se sospecha asociado a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente (135, 136).*

También define los problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM):

*Corresponden a causas prevenibles de problemas relacionados con medicamentos, asociados a errores de medicación (prescripción, dispensación,*



*administración o uso por parte del paciente o cuidador), incluyendo los fallos en el Sistema de Suministro de Medicamentos, relacionados principalmente a la ausencia en los servicios de procesos administrativos y técnicos que garanticen la existencia de medicamentos que realmente se necesiten, acompañados de las características de efectividad, seguridad, calidad de la información y educación necesaria para su utilización correcta (136).*

En estas definiciones se aprecia la influencia de los farmacéuticos españoles, poco se salen de los ámbitos clínico-biomédico y técnico-administrativo y consideran la utilización de los medicamentos como otra variable a considerar.

En un documento de 2004, el centro colaborador de Uppsala utilizó la siguiente definición de farmacovigilancia:

*Es la ciencia de coleccionar, monitorear, investigar y evaluar la información de los proveedores de salud y los pacientes sobre efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos, medicamentos, plantas y medicinas tradicionales, con el fin de identificar información sobre nuevos peligros potenciales y prevenir el daño en los pacientes (137), traducción libre.*

Definición que sin dudas pone el centro en las reacciones adversas a medicamentos, en los aspectos biomédicos individuales.

En una publicación reciente de la OMS sobre la importancia de la farmacovigilancia en los programas de salud pública, se utiliza la misma definición de 2002, se hace alusión a otros problemas relacionados con medicamentos y se presenta una mirada un poco más amplia de la farmacovigilancia. En dicha publicación se señala:

*[...] un daño significativo a pocos pacientes puede destruir la credibilidad, adherencia y éxito de un programa. Los rumores y mitos sobre los efectos adversos de los medicamentos se difunden rápidamente y en ausencia de buenos datos son difíciles de refutar. La farmacovigilancia puede proveer dichos datos. También puede proveer evidencia sobre otros tipos de problemas relacionados con los medicamentos tales como las fallas de tratamiento, los medicamentos falsificados o de mala calidad, las interacciones entre medicamentos y con alimentos, y el incorrecto uso de los medicamentos. Buenas prácticas de farmacovigilancia pueden generar la evidencia que inspire seguridad y confianza en el público (96), traducción libre.*

Parece claro que los problemas relacionados con medicamentos son más que las reacciones adversas y trascienden los efectos biomédicos, que es necesario considerar las condiciones de uso de los medicamentos y que los sistemas o programas de farmacovigilancia sirven no sólo para conocer mejor el balance entre beneficios y riesgos biomédicos, sino también para inspirar seguridad y ganar la confianza de la población, tanto en los medicamentos como en los programas e instituciones de salud pública.

En el más reciente balance de la OMS sobre la situación de los medicamentos en el mundo, en el apartado dedicado a la farmacovigilancia, se reproduce la definición de 2002 y mantiene el centro en las reacciones adversas; identifica que el crecimiento actual

de la farmacovigilancia en los “países desarrollados” está orientado por la demanda de transparencia, el rendimiento de cuentas y el acceso a la información, mientras que en los “países en desarrollo”, está orientado por las enfermedades endémicas y las limitaciones de recursos; señala que, en los últimos años, la preocupación en los países desarrollados es por la implementación de buenas prácticas de farmacovigilancia, para estandarizar el acopio y manejo de información; y en los países en desarrollo la preocupación es por obtener mayor soporte técnico y financiero. La OMS resalta que para ser efectiva, la farmacovigilancia, requiere información oportuna y responsable con participación de todos los interesados, utilizando múltiples iniciativas, y necesita hacer más eficiente el uso de los recursos (129).

En el mencionado documento de OMS es más clara la ampliación del campo de la farmacovigilancia, al señalar explícitamente la necesidad de considerar el entorno del uso de los medicamentos, algunos aspectos económicos y políticos, estos últimos entendidos como participación de diversos sujetos sociales en el marco de la buena gobernanza y transparencia. La impresión que deja este documento y otros similares es que los “países en desarrollo” deben seguir el mismo camino que los “desarrollados” en los asuntos de farmacovigilancia, aunque vayan un poco o mucho más atrás. Un sentido similar se deja entrever en los documentos de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) (138).

Delimitar el campo de la farmacovigilancia no es un asunto semántico menor o de precisión en un concepto técnico. En el fondo hay una concepción de salud-enfermedad-atención que las reduce a lo biomédico y niega, oculta y menosprecia la esencia social de estos procesos, en el mejor de los casos, lo social es visto como el contexto. Se limita la naturaleza y los efectos de los medicamentos a la esfera biológica individual, mientras lo social colectivo se reduce a la colección, suma o agregación de los eventos individuales, para lo cual utilizan extensas bases de datos, a las que se aplican métodos estadísticos más o menos novedosos y complejos para identificar y caracterizar asociaciones entre consumo de medicamentos y desenlaces desfavorables en salud, que no es otra cosa a lo que se denomina reacciones adversas a medicamentos (108).

Es posible resumir las discusiones centrales en torno de la farmacovigilancia en los siguientes puntos:

- Existe limitado conocimiento de efectos benéficos y nocivos de los medicamentos, lo que pone a la salud pública entre el principio de precaución y el estímulo a la innovación.
- Considera efectos biomédicos y parcialmente los costos económicos, pero no otros efectos sociales.
- Las exigencias de seguridad para autorizar el ingreso al mercado de nuevos medicamentos son traba a la innovación y aumentan los costos innecesariamente.
- Las transformaciones en el campo se han dado por la “evolución” del conocimiento, no considera el papel de la dinámica de la disputa de capitales entre los sujetos sociales involucrados.
- El uso adecuado es contrario al negocio de los medicamentos, si se usan bien se venden menos.

- Existe comunidad de objetivos entre los sujetos sociales, se reconocen algunas diferencias en intereses, pero no la diversidad de necesidades, recursos y perspectivas.
- Se considera que las propiedades biomédicas de los medicamentos y las limitaciones en su conocimiento son la causa de los problemas, no considera la naturaleza social de los medicamentos en la determinación de dichos problemas

La tabla 1 presenta de manera sintética y esquemática las transformaciones en el campo de la farmacovigilancia.

**Tabla 1. Transformaciones en el campo de la farmacovigilancia**

	Problema	Ideas orientadoras	Objetivos	Herramientas y Conceptos	Estudios	Intervenciones
<b>Transformaciones en farmacovigilancia</b>	Reacción adversa	Salud como proceso esencialmente biológico. Lo social es un contexto Morbimortalidad por reacciones adversas a medicamentos Desconfianza en sistema de salud, medicamentos, dispensadores, prescriptores, industria farmacéutica, empresas aseguradoras Viabilidad financiera del sistema vs rentabilidad del negocio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectar señales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemas de notificación voluntaria</li> <li>• Bases de datos de reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métodos estadísticos para analizar bases de datos de reportes de sospechas de RAM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Regular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos esenciales</li> <li>• Acreditación</li> <li>• Guías de manejo</li> <li>• Buena gobernanza y transparencia</li> </ul> </li> <li><b>Educar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigar, informar y comunicar</li> </ul> </li> <li><b>Administrar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemas de garantía de calidad</li> <li>• Auditoría médica</li> <li>• Planes de gestión de riesgos</li> <li>• Atención farmacéutica</li> <li>• Controles para evitar errores, equivocaciones y daños</li> <li>• Programas de seguridad del paciente</li> </ul> </li> </ul>
			Reacción adversa/ Beneficio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privatizar el riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto adverso versus evento adverso</li> <li>• Causalidad individual versus epidemiológica</li> <li>• El riesgo como asunto del azar</li> <li>• Molécula es la causa del efecto adverso</li> </ul>	
	Riesgo/ Beneficio/ Costo		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caracterizar beneficios y riesgos en condiciones experimentales y en práctica habitual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia diferente de efectividad</li> <li>• Riesgos y peligros conceptos más amplio que RAM</li> <li>• Bases de datos de atención sanitaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción del consumo de medicamentos</li> <li>• Efectos del uso de los medicamentos en condiciones de práctica clínica habitual</li> <li>• Efectividad comparativa</li> </ul>	
	Riesgo/ Beneficio/ Costo/Utilización		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor eficiencia en el uso de los medicamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incorporación de efectos económicos de los asuntos de seguridad de los medicamentos</li> <li>• Bases de datos administrativas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación económica de tecnologías sanitarias</li> </ul>	
	Riesgo/ Beneficio/ Costo/ Utilización/ Sistemas de salud		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejorar calidad en el uso de los medicamentos, para la eficiencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemas relacionados con medicamentos</li> <li>• Relaciones de grandes bases de datos</li> <li>• Medicina basada en evidencia</li> <li>• Guías de práctica clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la calidad del uso de medicamentos</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor seguridad del paciente</li> <li>• Ganar confianza en el sistema</li> <li>• Vigilar RAM en el ciclo de vida.</li> <li>• Aumentar eficiencia en favor de aseguradoras</li> <li>• Despersonalizar errores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte por pacientes</li> <li>• Auditoría médica</li> <li>• Garantía de calidad</li> <li>• Seguridad del paciente</li> <li>• Errores en atención y medicación</li> <li>• Equivocaciones en atención y medicación</li> <li>• Problemas del sistema de atención</li> <li>• Participación de pacientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantificación y caracterización de errores y equivocaciones en atención y medicación</li> <li>• Evaluación de intervenciones para mejorar la atención y el uso de los medicamentos</li> </ul>	

## **2.2 Evaluaciones y perspectivas de la farmacovigilancia y la seguridad del paciente: las RAM y los aspectos técnico-administrativos de la seguridad en la atención sanitaria.**

Un documento publicado en 2003, elaborado por un grupo de expertos en Inglaterra, hizo el ejercicio de pensar en el futuro de la farmacovigilancia definiéndola como “la obtención de información de múltiples fuentes, usada primariamente para detectar peligros inesperados o evaluar adicionalmente peligros conocidos, con miras a mejorar la seguridad, por medio de proveer mejor información a los usuarios” (109), traducción libre.

En ese ejercicio se habló de manera general de peligros, pero se colocó a las reacciones adversas como el peligro principal (exclusivo) a ser abordado por la farmacovigilancia. Se propuso enfocar la farmacovigilancia menos en buscar daños producidos por los medicamentos y más en aumentar los conocimientos sobre la seguridad del uso de los medicamentos, mejorar la toma de decisiones sobre beneficio/riesgo de los medicamentos, para lo cual se expresó como necesario producir y obtener evidencias de buena calidad, aprovechar los progresos de la farmacogenética, estandarizar los procesos, disponer de información en niveles basados en las necesidades de los usuarios y el trabajo entre varias disciplinas. En fin, para los autores el futuro de la farmacovigilancia está en el aumento del conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos y en la efectiva comunicación del mismo, se asume que el problema es que quienes prescriben, dispensan, administran y/o consumen no conocen, no saben interpretar y/o no acceden a la información sobre seguridad de los mismos. En años recientes, se han realizado diversas evaluaciones y propuestas relacionadas con los sistemas de farmacovigilancia de los países desarrollados en las que se mantiene el foco en los asuntos técnicos y biomédicos (67, 112, 122, 139).

Desde finales de los años ochenta e inicios de los noventa, los problemas relacionados con los daños en la salud producidos por los errores en la atención sanitaria, dentro de ella el uso de medicamentos, han tenido un creciente interés y han sido motivo de debate público, como lo señalan diversas publicaciones de países como Estados Unidos (127, 140, 141), Australia (142), Inglaterra (143) y Canadá (144).

En estos documentos se hace mención de la importancia y dimensión de este problema, estrechamente ligado a la farmacovigilancia, y se propone la creación de institutos dedicados al tema; institutos relativamente independientes de los organismos encargados de autorizar el registro de los medicamentos, con la idea de evitar posibles conflictos de interés entre quien autoriza el registro y mercadeo de los medicamentos y quien los vigila, para así ganar transparencia ante el público. Estos institutos son una realidad en varios países y se han constituido de manera genérica como organizaciones que velan por la seguridad de los pacientes, independientes de los sistemas de farmacovigilancia, y orientados a mejorar la calidad de la atención en salud. En concordancia con estos desarrollos, en 2002, en la 55 Asamblea Mundial de la Salud, se hizo mención a la magnitud e importancia de la seguridad de los pacientes y en octubre de 2004 la OMS lanzó una Alianza Mundial por la Seguridad de los Pacientes, en la que se destacan seis áreas de acción:

- Las infecciones asociadas con la atención en salud.
- La participación de pacientes y consumidores.
- El desarrollo de una taxonomía de la seguridad del paciente.
- La investigación en el campo de la seguridad paciente.
- Las soluciones para reducir el riesgo del cuidado médico y para mejorar su seguridad.
- Divulgar y aprender para mejorar la seguridad paciente.

El documento menciona que los errores de medicación son una de las principales causas de los problemas de seguridad de los pacientes (145).

En este contexto, el error de medicación es definido como “cualquier evento prevenible que puede causar o llevar a un uso inapropiado de la medicación o a un daño en el paciente mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor” (146), traducción libre.

Se entiende que un error de medicación “ocurre cuando factores humanos y del sistema interactúan con los procesos complejos de prescribir, dispensar y administrar medicamentos, para producir un desenlace no buscado y potencialmente nocivo” (146), traducción libre.

Por lo tanto, los errores de medicación pueden ser considerados como problemas relacionados con los medicamentos o dentro de los riesgos o peligros asociados con el uso de los medicamentos.

Es necesario notar, que la definición de “errores de medicación” se sale poco de los aspectos biomédicos, centra las causas y las soluciones en temas regulatorios, administrativos, de conocimiento, comunicación e información; pone el énfasis en errores, derivados de problemas de información o de equivocaciones, da poca relevancia a las causas sociales de los problemas asociados al uso inadecuado de los medicamentos.

Los programas de seguridad del paciente se incluyen dentro de los esquemas de “garantía de calidad de la atención”, para obtener sellos de acreditación en el mercado de servicios de salud; así, funcionan como barrera de ingreso al mercado y procuran eficiencia para aumentar rendimientos a empresas aseguradoras. Estos programas de seguridad del paciente se articulan bien con los programas de atención gerenciada (managed care) que Iriart y Waitzkin señalan como formas de privatización de la salud, para aumentar la eficiencia en la atención, lo que permite incrementar ganancias a aseguradores y prestadores de servicios de salud; programas que se exportan desde los países desarrollados a los países en desarrollo con obtención de altas tasas de rendimiento (48, 147, 148).

No es gratuito que los programas de farmacovigilancia y de seguridad del paciente continúen orientados a los aspectos técnico-biomédicos.

## 2.3 Transformaciones en el ámbito de la farmacovigilancia: Perspectivas diversas y en disputa

Cuando se habla de problemas relacionados con medicamentos en el ámbito de la salud pública, se hace referencia a la magnitud y factores asociados con el acceso inequitativo a ellos, a la circulación y consumo de medicamentos que no cumplen parámetros de calidad y al uso inadecuado de medicamentos (88), con un enfoque que será discutido en otro apartado.

Lo importante es reconocer que hay diversidad de problemas y que es posible abordarlos no solo desde diversos intereses, también desde diversas necesidades, recursos y perspectivas. Un texto de referencia en farmacoepidemiología presenta parte de los variados grupos de interés que entran en juego: académicos, industria farmacéutica, agencias reguladoras y la ley (149-154). Otros autores incluyen otros grupos como pacientes y trabajadores de salud (6, 155). Llama la atención que, en lo que parece un intento de negación de la posibilidad de existencia de perspectivas diversas en torno de la farmacoepidemiología, en la edición de 2005 del texto referido, se habla de perspectivas en farmacoepidemiología, mientras en la edición de 2012 se presenten los mismos capítulos no como perspectivas diversas, si no como “usos diversos”; una clara insinuación de que solo existe una perspectiva, con diversos usos (15, 76).

La OMS también reconoce la posibilidad de existencia de diversos problemas y abordajes, en el reciente informe sobre la situación mundial de los medicamentos, antes citado; en el apartado dedicado a la farmacovigilancia el último párrafo dice:

*Aunque tradicionalmente los centros de farmacovigilancia se han centrado en ‘capturar’ eventos relacionados con la naturaleza intrínseca de los medicamentos, ahora, capturan de manera creciente todo tipo de problemas relacionados con los medicamentos incluyendo: falta inesperada de eficacia, defectos de calidad, abuso de drogas, errores de medicación, interacciones con hierbas y medicinas tradicionales e intoxicaciones, eventos que no necesariamente están relacionados con la naturaleza intrínseca de los medicamentos. Una estrategia integral de farmacovigilancia para un país debe asegurar una economía de alcance razonable, esto es, que ayude a construir un sistema capaz de atender las exigencias de farmacovigilancia de múltiples condiciones de salud, un sistema acorde con las necesidades específicas del país. Debe identificar y elaborar sistemas, gobernanza, infraestructuras, recursos humanos, entrenamiento y construcción de capacidades, metodologías sostenibles e innovaciones factibles. Componentes clave deben ser la diseminación de información sobre seguridad de los medicamentos a los responsables políticos y reguladores y el intercambio de conocimientos por medio de herramientas informáticas y de aprendizaje de calidad y accesibles (129), traducción libre.*

Algunos autores proponen desarrollar los sistemas de farmacovigilancia acordes al contexto de cada país (156).

Sin embargo, el asunto no parece ser solo de intereses de grupos, es claro que el enfoque predominante en farmacovigilancia ha centrado la atención de manera exclusiva en las reacciones adversas; para la mayoría de expertos cualquier intento de mirar otros problemas puede ser importante, pero no es farmacovigilancia (5, 15, 104, 105). ¿Se trata de un asunto de precisión de conceptos técnicos? ¿O de una imposibilidad de traducción desde perspectivas teóricas distintas, en el marco de la inconmensurabilidad entre paradigmas, según la acepción kunhiana del término? (157); o ¿se trata de contradicciones entre sujetos sociales con intereses, necesidades, recursos y perspectivas en pugna?

La farmacovigilancia se desarrolla en medio de diversas contradicciones en la manera de entender y abordar los problemas relacionados con los medicamentos y en sus expresiones concretas se manifiesta la disputa por la hegemonía:

- Concepción de salud entre lo biológico versus lo social: hegemonía del pensamiento biológico, expresada en mantener el centro de las actividades de farmacovigilancia en las reacciones adversas como efecto nocivo más importante (exclusivo) y los mecanismos de acción y las condiciones biogenéticas como las causas. Se asume que existe una única verdad, que es la expresada por el conocimiento científico biomédico considerado neutral, cuya máxima expresión en la actualidad es la medicina basada en evidencias. Los principios activos son la causa en última instancia de las reacciones adversas a medicamentos.
- Los problemas relacionados con los medicamentos son un asunto técnico, es decir de la academia, el Estado y la industria; el papel de los pacientes y la población general se reduce a exigir y verificar transparencia y buena gobernanza.
- Comprensión de los eventos como fenómenos individuales aislados versus colectivos relacionales: hegemonía de lo individual expresada en que lo colectivo se maneja como la agrupación de reportes individuales de RAM en grandes bases de datos en las que se exploran relaciones matemáticas probabilísticas. Se asume que las reacciones adversas son eventos individuales, que suceden de manera aleatoria cuando se presenta la confluencia de una serie diversa de factores de riesgo.
- Lo privado versus lo público: hegemonía de lo privado expresada en el predominio de los intereses, necesidades y perspectiva de la industria farmacéutica sobre los de salud pública. Existe mayor preocupación por la viabilidad financiera del negocio farmacéutico y del sistema sanitario, que por conocer, prevenir y controlar los efectos nocivos de los medicamentos. Se privatiza el riesgo, cada problema relacionado con medicamentos termina convertido en un problema del individuo que lo padece.

El reto es construir una mirada que reconozca la problemática de manera integral, que de manera diáfana, explícita y coherente tome posición en este terreno, que sea consistente con una concepción que asuma la naturaleza social de los procesos de salud-enfermedad-atención, que identifique los temas de mayor relevancia, que reconozca además de las reacciones adversas a medicamentos otros problemas relacionados con medicamentos. El enfoque de la determinación social de los procesos salud-enfermedad-



atención construido por el movimiento de la MS-SC en América Latina proporciona el enfoque y las herramientas para asumir este reto (158).



## **3 Capítulo 3. El abordaje hegemónico de los problemas relacionados con medicamentos**

En este capítulo se presenta la manera como la salud pública tradicional comprende, explica y enfrenta los problemas de acceso, calidad y uso de medicamentos; se pone en evidencia lo que el mismo modelo hegemónico reconoce: que los supuestos de partida del modelo no se sostienen y, por tanto, no permiten una adecuada comprensión y explicación de los problemas; y que las intervenciones para corregir las imperfecciones del modelo son insuficientes para una solución integral de los problemas en función del bienestar del conjunto de la sociedad.

### **3.1 Acceso inequitativo a medicamentos: ¿un problema de regulación de las fuerzas del mercado?**

El problema relacionado con medicamentos que más se presenta, estudia y discute es la falta de acceso universal y oportuno a ellos por parte de amplios grupos poblacionales. En un documento reciente de la OMS se señala el aumento de recursos, la mejora en la eficiencia en el uso de los mismos y las medidas para disminuir los precios de los medicamentos como elementos centrales para mejorar el acceso a ellos:

*La baja disponibilidad en el sector público puede ser abordada por medio de mejorar la eficiencia en la adquisición y un financiamiento adecuado, equitativo y sostenible. El precio de los medicamentos puede reducirse eliminando impuestos a los medicamentos y promoviendo el uso de genéricos de calidad asegurada. Los márgenes de ganancia también se pueden regular para evitar costos adicionales excesivos en la cadena de suministro (159), traducción libre.*

El problema de acceso a medicamentos se analiza como un problema producto de la combinación de escasez de recursos (gasto) para satisfacer las necesidades (demanda), con los altos costos (precios) de los medicamentos presentes en el mercado (oferta), en últimas como un problema de equilibrio de las fuerzas del mercado: demanda y oferta.

#### **3.1.1 El modelo de mercado**

Ciertos economistas definen la Economía como el estudio del modo en que las personas, tanto de manera individual como colectiva, “eligen” para disponer recursos en condiciones de escasez; los recursos siempre son limitados, finitos, de manera que lo gastado en un rubro, ya no podrá ser gastado en otro. Se entiende que la Economía se

ocupa de resolver la encrucijada de lo que se quiere gastar dentro de lo que se tiene para gastar; para esto utilizan modelos en los que se definen conceptos y se asumen supuestos. La idea es proponer modelos muy sencillos con una sólida capacidad explicativa y predictiva. Las motivaciones, valores y consecuencias sociales de la forma de disponer los recursos no son preocupación para esta vertiente del análisis económico. Así, las desigualdades producidas por el mercado se compensan por medio de impuestos a los ganadores que se redistribuyen por medio de subsidios (160, 161) y filantropía.

Uno de los supuestos del modelo de mercado competitivo hegemónico es que hay libertad de oferta y demanda, y que su libre juego permite mayor eficiencia<sup>4</sup> en la asignación de los recursos (160, 161).

Los individuos y las colectividades deciden cuánto están dispuestos a pagar (demanda) con base en sus necesidades y preferencias, y la percepción que tengan del balance entre la utilidad (beneficio) y el costo, en el marco de los recursos disponibles. Para definir la demanda el modelo de mercado asume que los individuos son libres, iguales y racionales; en sus elecciones maximizan su bienestar (principio de la optimización)<sup>5</sup> y disponen de información completa y verdadera sobre las características de las mercancías: costos, utilidad, beneficios, riesgos y modo de uso. Los consumidores conocen sus necesidades y preferencias e invierten sus recursos en las mercancías que, ellos saben, van a proporcionar mayor bienestar (160, 161).

Para el modelo de mercado, el precio de una mercancía se define en el equilibrio de oferta y demanda en el mercado competitivo, de manera que quien oferta mercancías obtiene ganancias proporcionales a la inversión de capital, ganancia que está cerca al promedio que se obtiene en la producción y comercialización del conjunto de productos que componen el mercado general (160, 161).

Cuando el precio de comercialización de un producto permite ganancias por encima del promedio, hay motivación para invertir en la producción y comercialización de dicho producto, es decir, aumentar la oferta, lo que hace que bajen los precios por la competencia y se regrese a la ganancia media. Algo similar y complementario sucede con los cambios en la demanda (160, 161). Esto hace que el precio de las mercancías sea igual a los costos de producción y comercialización, más la ganancia media del mercado en proporción a la inversión. En ocasiones una mercancía puede permitir ganancias adicionales a la media, en virtud de oscilaciones del mercado o por mejoras en la eficiencia en los procesos productivos; esto último es lo que estimula la innovación y el “avance” y se manifiesta con la aparición de “nuevos” y “mejores” productos. La figura 2 presenta el esquema del modelo de mercado. Nótese que los supuestos de agentes iguales, libres y racionales se dan por ciertos y que la división en agentes productores y consumidores parece algo “natural”.

---

<sup>4</sup> Eficiencia en el sentido de Pareto, o equilibrio óptimo de Pareto, se obtiene cuando en la distribución de recursos económicos no se puede mejorar la situación de algún agente sin empeorar la de otro; esto no significa que sea la distribución más justa, sino la más eficiente desde esta perspectiva económica 160.

Varian H. Microeconomía intermedia. Un enfoque actual. Quinta edición ed. Barcelona: Antoni Bosch; 2005..

<sup>5</sup> Principio de la optimización: “Los individuos eligen las mejores pautas de consumo que están a su alcance”, las que, a su juicio, les producen mayor bienestar 160. Ibid..

Figura 2. Esquema básico del modelo de mercado.



### 3.1.2 Demanda y gasto en medicamentos

Habitualmente se asume que parte del problema de falta de acceso a los medicamentos está en que los recursos son limitados y que es necesario conseguir más recursos para invertir en medicamentos y hacer su gasto más eficiente; es decir, tácitamente se acepta que el elevado gasto en medicamentos es “normal”, “natural” para mejorar y resolver los problemas de salud de la población. En este apartado se quiere demostrar que ni se gasta poco en medicamentos, ni es natural el crecimiento de este gasto.

- ¿Se gasta poco en medicamentos?

No parece existir discusión acerca de que el gasto en asistencia en salud y en particular en medicamentos es grande y creciente (80, 162, 163); tanto que con frecuencia se afirma que pone en riesgo la viabilidad financiera de los sistemas de salud (164-167). Prueba de ello es el creciente interés por la contención del gasto en medicamentos que ha traído consigo el desarrollo y proliferación de los estudios farmaco-económicos y de manera más general lo que hoy se denomina evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias (168), entre las cuales los medicamentos ocupan un lugar privilegiado.

En la medida que transcurre el tiempo se invierte más en medicamentos, pero nunca parece ser suficiente. Las cifras indican que se invierte bastante dinero en medicamentos, el gasto global en medicamentos está alrededor del 1,5% del producto interno bruto, con una variación entre países que oscila del 0,2 al 3,8%, siendo los valores mayores en los países en vías de desarrollo (80); y una parte importante de iniciativas y esfuerzos se dirigen a buscar nuevas fuentes de financiación. La reciente Declaración de Pekín de los Ministros de salud de Brasil, Rusia, China, India y Sudáfrica (grupo BRICS) apunta en este sentido, al señalar que la solución a los problemas de acceso inequitativo está por la vía de una mayor disponibilidad de recursos técnicos y financieros y el uso eficiente de los mismos:

*Nosotros enfatizamos la importancia y necesidad de transferir tecnología como medio para empoderar a los países en desarrollo y posibilitar el establecimiento de sistemas de salud eficientes. En este contexto, resaltamos el importante papel que juegan los medicamentos genéricos en la realización del derecho a la salud” (169), traducción libre.*

En un sentido similar se pronunció el Foro de Asociados del Fondo Mundial (170).

Ooms y colaboradores plantean que la gran cantidad de dinero destinada para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) poco ha servido para ello y proponen que es necesario no solo invertir más dinero, sino también que es indispensable repensar y reorientar la manera de hacerlo, en sus palabras:

*Por cada dólar de ayuda a África, cerca de 2,4 dólares salen de ella, en forma de flujos financieros ilícitos. Como está diseñada actualmente la ayuda está destinada inevitablemente a fracasar. El paradigma adoptado desde la adopción de los objetivos del milenio, fue la idea de que el ‘gran impulso’ (Big Push) para salir de las trampas de la pobreza podría ser alcanzado por un flujo temporal de ayuda, en la línea del modelo de Estado de bienestar en las naciones y el libre comercio entre ellas, llevando a la convergencia económica. Desafortunadamente, la evidencia reciente muestra que tal influjo no puede sobreponer las fuerzas permanentes que continúan empujando a las poblaciones a las trampas de la pobreza (171), traducción libre.*

Según un informe reciente sobre la situación farmacéutica nacional, el gasto en medicamentos en 2010 en Colombia, con base en reporte de ventas de los laboratorios, más un 15% de intermediación, fue de 7,51 billones de pesos (USD 3.900 millones) (167); en dicho informe se reconocen las dificultades del sistema para conocer el consumo y los costos de los medicamentos, situación que ha sido denunciada en especial por la Federación Médica Colombiana (172). El Banco Mundial indica que el PIB de Colombia para 2010 fue de USD 288.885.551.850, el gasto per-cápita en salud fue de USD 417 y la población de 46.295.000 habitantes (173). Con estos datos es posible calcular un gasto total en salud de USD 19.305.015.000, es decir 6,68% del PIB, un gasto en medicamentos de 1,35% del PIB, el cual representó el 20,2% del gasto en salud. Según datos del Departamento Nacional de Estadística (DANE), en Colombia el gasto en medicamentos pasó de USD 1.773 millones en 2003 a USD 2.778 millones en 2010, un crecimiento promedio de 6,6% por año, superior al de la demanda agregada total de la economía (167). Según el documento CONPES sobre política farmacéutica

nacional, el mercado farmacéutico nacional se estimó entre 3.000 y 3.300 millones de dólares para 2011, aproximadamente el 30% del gasto total en salud (174).

Parece que el problema no es que se gaste poco en medicamentos; es necesario reflexionar acerca de si derivar importantes recursos de salud al gasto en medicamentos parece ser una más de las muchas trampas de la pobreza.

- **Imperfecciones del modelo de mercado para explicar la demanda y el gasto en medicamentos**

El modelo hegemónico reconoce la existencia de imperfecciones en el mercado de bienes y servicios de salud, en particular en el mercado de medicamentos. Las imperfecciones consisten en que, por diversos motivos, los supuestos del modelo no se cumplen a cabalidad y se presentan tanto en la demanda como en la oferta. Para corregirlas se proponen diversas intervenciones.

- **¿Demanda y gasto en medicamentos definidos por necesidades de salud?**

¿Cómo se define el límite de inversión o gasto que se asigna a medicamentos? ¿Por la identificación, evaluación y valoración de su utilidad? Por impedir la muerte o mejorar la calidad de vida, las personas parecen estar dispuestas a utilizar, gastar o invertir todos los recursos disponibles, especialmente si no implican un gasto directo (los economistas denominan a esto riesgo moral) (35). López y Medina lo plantean de la siguiente manera:

*Las demandas individuales y subjetivas de salud son particularmente intensas y posiblemente irracionales: frente a la enfermedad (y especialmente si es grave) todo el mundo quisiera que se agotaran todos los mecanismos de recuperación de la salud, incluyendo, por supuesto, los que son experimentales, hipotéticos y, además, sin que operen restricciones significativas de costos para el proceso de toma de decisiones (175).*

Sobre la base de reconocer que algunos medicamentos representan importantes beneficios para la salud, es necesario también reconocer, que con frecuencia tal beneficio es sólo una ilusión alimentada por la publicidad. Parte del asunto es valorar justamente hasta qué punto los medicamentos cumplen el objetivo de aumentar la cantidad y calidad de vida, y hasta qué punto es solo una promesa, fe en el conocimiento científico o exageración de la publicidad (31, 176-179). Mann plantea el tema así:

*Los agentes terapéuticos tienen un gran y creciente papel en la medicina moderna. Los dispositivos (médicos) también muestran un dramático desarrollo y creciente importancia. Sin embargo no debemos ser demasiado optimistas (melioristic). Hay preguntas serias que hacer, y debemos, en lo posible, controlar expectativas irracionales que hayan sido fomentadas por aquellos que ganan prometiendo utopías que aún, en realidad, están lejos (180), traducción libre.*

Para el sistema de salud inglés una intervención que tenga un costo superior a 20.000 a 30.000 libras esterlinas por cada año de vida ajustado por calidad ganado, no es costo efectiva y por tanto no es financiada por el Sistema de Salud Inglés (181), límite que parece arbitrario, pero que es el fruto de una negociación social más o menos explícita:

*[...] el proceso utiliza un umbral de costo-efectividad, basado en el número de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados con un medicamento a cierto costo, el objetivo es asegurar el mayor beneficio posible en salud pública con un presupuesto definido cada dos años. Otros valores sociales no se reflejan normalmente en este umbral, pero los comités de toma de decisiones de NICE esperan considerarlos en sus deliberaciones y en la práctica ellos afectan sus resultados (177), traducción libre.*

En Colombia, en la actualización del plan de beneficios incluidos por el sistema de aseguramiento se viene intentando un proceso de evaluación económica de tecnologías sanitarias (167), proceso que pretende seguir el camino de los ingleses; sin embargo, los primeros resultados han generado serias dudas y controversias, por la inclusión de algunos medicamentos que no son más eficaces o seguros que los incluidos previamente y que si son ostensiblemente más costosos (182, 183).

¿A quiénes les interesa que la demanda y el gasto en medicamentos sea cada vez mayor? A aquellos que están convencidos de que un mayor consumo de medicamentos va a mejorar la salud (pacientes) y a aquellos que obtienen beneficios económicos, políticos y simbólicos (industria farmacéutica y sus intermediarios, Estado y prescriptores). Aparentemente hay unanimidad. Se tiene la idea que un mayor consumo de servicios de salud, entre ellos los medicamentos, se asocia con mayor nivel de salud (35), idea ampliamente cuestionada (184, 185).

¿Quiénes podrían oponerse al aumento en la demanda y el gasto en medicamentos? Aquellos que perciban que su beneficio se vea disminuido por un mayor consumo y gasto en medicamentos; por ejemplo, el Estado que ve desangrar sus recursos (el Estado parece en una dualidad, pues le interesa aumentar gastos para mantener legitimidad y le interesa recortar gastos para mantener “equilibrio económico”); las empresas aseguradoras de servicios de salud en los casos de reembolsos vía pago por capitación, como sucede con los medicamentos incluidos en el plan obligatorio de salud (POS) en Colombia (164, 186); la industria prestadora de servicios de salud cuando recibe el pago por evento atendido y no por servicio prestado; finalmente, aquellos que perciban que el balance entre beneficio y costo no es favorable, por ejemplo algunos pacientes, investigadores y sectores de la población quienes, conscientes de que el gasto en medicamentos es asumido por todos, perciben que hay un uso inadecuado de los mismos (22, 81) o que el balance de beneficios y riesgos no son bien conocidos y se sobrevalora los beneficios y subvalora los riesgos (187-189).

Estados Unidos de Norteamérica es el país que más dinero invierte por habitante en medicamentos, lo que no se correlaciona con mejores indicadores de salud cuando se comparan con los de países con desarrollo económico similar, por ejemplo esperanza de vida, circunstancia que ha sido motivo de interesante debate en los últimos años (184, 190).



En Colombia el gasto público en servicios de salud ha crecido; es de conocimiento y debate público actual, el aumento desmedido del gasto en medicamentos, especialmente por el rubro de los que no están incluidos en el plan obligatorio de salud (POS) (167, 191), gasto que ha beneficiado tanto a la industria farmacéutica y a empresas aseguradoras (dado que lo recobran adicional a la capitación y obtienen ganancias por intermediación), como a sus intermediarios, algunos con comportamientos denunciados como inescrupulosos y delictivos (192) Este aumento del gasto fue una de las justificaciones de la declaración de emergencia social en 2010 y de la actual crisis del sistema de salud, todo parece indicar que este aumento exagerado del gasto en medicamentos no fue orientado para satisfacer necesidades de salud (193).

Una hipótesis para contrastar en otra investigación, es que la crisis del sistema de salud colombiano afloró y la discusión pública se hizo más intensa, no debido a que la salud pública hiciera agua (este parece un problema ancestral), ni debido a que súbitamente se hubiera hecho evidente una insuficiencia de recursos o ineficiencia en su uso; más bien, a que cuando surgieron medidas para aumentar la cobertura de servicios (Sentencia 760 de la Corte Constitucional) se hizo evidente la pugna de intereses financieros dentro del sistema, en particular la disputa de intereses entre industria farmacéutica y empresas aseguradora y prestadora de servicios de salud. Mientras los medicamentos que implicaron mayor crecimiento del gasto fueron pagados con recursos del Fondo de Solidaridad y Garantías (FOSYGA) no hubo problema, unos vendían, otros intermediaban y “todos” ganaban, pero tan pronto se empezó a discutir que fueran financiados con recursos de capitación y que era necesario vigilar y controlar la intermediación, el problema emergió con fuerza ante los ojos de la opinión pública, pues las empresas aseguradoras y otros intermediarios en el negocio de los medicamentos vieron amenazados sus intereses económicos, poder y prestigio.

A la industria farmacéutica le interesa que sus productos se consuman masivamente y que los costos sean cubiertos de una o de otra forma por la sociedad. A las empresas aseguradoras les interesa que los planes de beneficios cubiertos con recursos de capitación sean los mínimos y que cualquier ampliación se acompañe de nuevos recursos. A los prestadores de servicios de salud les interesa mantener un bajo perfil en la intermediación del negocio, con apariencia de neutralidad filantrópica, pero se vieron obligados a entrar en la discusión cuando se señaló su intermediación como causa de sobrecostos exagerados. En medio de la discusión, los pacientes interesados en que el plan de beneficios no tenga límites, con poca preocupación y conciencia del origen y destino de los recursos y por la eficiencia de su uso. Todos los sujetos sociales dan por cierto que el conocimiento y las intervenciones médicas derivadas resuelven los problemas de salud, en donde los medicamentos ocupan un lugar privilegiado, es decir se dan por sentadas la eficacia, seguridad, calidad y uso adecuados de los medicamentos, discusión que se dará en otros apartados.

Lo cierto es que no parece existir evidencia de que el aumento importante del gasto en medicamentos registrado en Colombia en los últimos años, se haya acompañado de mejoras en la salud de la población o en la calidad y oportunidad en la prestación de servicios asistenciales (167, 194), problema que no parece exclusivo del caso colombiano (165, 184, 190).

En respuesta a la pregunta que encabeza este apartado se puede afirmar que el gasto en medicamentos no está orientado por las necesidades de salud.

#### ▪ **Incertidumbre y demanda de medicamentos**

Desde los años sesenta, Arrow señaló algunas de las limitaciones del modelo de mercado competitivo para explicar y hacer eficiente la asignación de recursos en la provisión de servicios de salud, de los cuales hacen parte los medicamentos. La principal tesis de Arrow era que:

*[...] los problemas económicos especiales que aparecen en la provisión de servicios médicos pueden explicarse como ajustes a la existencia de incertidumbre tanto respecto de la incidencia de la enfermedad como de la eficacia de su tratamiento (195), traducción libre.*

A pesar de haber transcurrido casi 50 años de profundas y vertiginosas transformaciones en el conocimiento médico, el problema de la incertidumbre se mantiene, pues no es posible predecir quién, de qué o cuándo va a enfermar, como tampoco es posible predecir quién se va a beneficiar de un tratamiento; a pesar de los desarrollos biotecnológicos, no existen tratamientos 100% eficaces. Los epidemiólogos calculan el número necesario a tratar (NNT) para determinar cuántas personas deben ser tratadas para que una se beneficie del tratamiento, pero no hay cómo determinar quién se va a beneficiar para tratarlo solo a él (196, 197). Algo similar sucede con los efectos adversos; por ahora no es posible predecir quién los va a presentar a pesar de los importantes desarrollos en farmacogenética. Adicionalmente, el balance beneficio-riesgo de un tratamiento que a la luz de los conocimientos actuales es favorable, puede cambiar en la medida en que aumenta la información sobre el mismo, y esto es más probable mientras más nuevo sea el medicamento, dado que se tiene menos información sobre los efectos del mismo (2).

Arrow señaló que a diferencia de lo que sucede en un mercado ideal, en el que la demanda está determinada por necesidades, gustos y deseos relativamente estables, en los servicios médicos la demanda se origina en acontecimientos irregulares e impredecibles que atentan contra la integridad del individuo (195), la demanda de medicamentos no está orientada por gustos y deseos relativamente estables del consumidor.

#### ▪ **El prescriptor como agente en la elección racional del consumidor y asimetrías de información.**

Señalaba también Arrow, que la elección del bien o servicio médico (medicamento) la realiza un tercero que tiene sus propios intereses económicos: el prescriptor. Los cuestionamientos que se hacen a las relaciones de la industria farmacéutica con los prescriptores son muestra de ello (101, 198, 199), a lo que se suma que los medicamentos son símbolo y herramienta de poder del prescriptor (1, 6), no solo hay intereses económicos en juego, también lo son políticos y simbólicos. Esta situación muestra que hay una contradicción con un supuesto del modelo, pues el prescriptor debería dejar de maximizar su beneficio, para buscar maximizar el beneficio del paciente, lo que Arrow analizaba como el comportamiento esperado de los médicos. No se trata de cuestionar la ética de los prescriptores, sólo de señalar la contradicción del modelo y

llamar la atención sobre la evidencia del comportamiento de los prescriptores, el cual no maximiza el beneficio de los pacientes (200).

El prescriptor habitualmente considera beneficios y costos (riesgos) con base en conocimientos limitados de los efectos biomédicos (189, 196, 201). Arrow hablaba de la incertidumbre en los resultados de los tratamientos médicos. A lo que es necesario agregar el ocultamiento y distorsión de la información que hace la industria farmacéutica; y los efectos que la publicidad sobre medicamentos tiene en el comportamiento del prescriptor; temas que se tratarán en otro apartado.

Es decir, no solo hay agencia imperfecta del prescriptor (por interés económico, político y simbólico), sino que, adicionalmente la información tiene las limitaciones del estado del conocimiento (incertidumbre), el acceso a la misma es asimétrico y distorsionado por intereses comerciales, todo lo cual hace que no sea posible sostener el supuesto de la elección racional de los medicamentos.

Prueba de las limitaciones del supuesto de la elección racional, para maximizar el beneficio en el caso de los medicamentos, está en las afirmaciones de la OMS de que “el 50% de los medicamentos que se prescriben, dispensan y consumen se hace de manera inadecuada” (22). También que “en atención primaria, en países en desarrollo y transicionales, menos del 40% de pacientes en el sector público y menos del 30% de pacientes en el sector privado son tratados en concordancia con guías de tratamiento de referencia” (81), traducción libre.

A lo manifestado en los párrafos anteriores es necesario agregar el papel que cumplen dispensadores y/o vendedores de medicamentos, en las farmacias y droguerías de venta directa al público, encargados de orientar buena parte del consumo de medicamentos por medio de la autoprescripción; dado que sus ingresos dependen de los volúmenes de ventas, es obvia la naturaleza imperfecta del papel de agencia que pueden cumplir en la recomendación sobre la adquisición y consumo de medicamentos (202).

#### ▪ **La demanda de medicamentos y la elasticidad precio-demanda**

La demanda refleja la disposición a pagar, que depende en parte de la percepción de utilidad (valor de uso). Cuando un producto se percibe como muy necesario o indispensable para el bienestar de las personas, la disposición a pagar se incrementa y el volumen de consumo se mantiene independientemente de la variación en el precio. Los economistas denominan elasticidad de la demanda a los cambios en la demanda derivados de los cambios en el precio de las mercancías; aquellos productos con poca elasticidad se consumen en la misma cantidad aunque varíe mucho su precio (160, 161, 203). Los servicios de salud, incluyendo los medicamentos, hacen parte de esta categoría.

Teóricamente la demanda de medicamentos no debería ser elástica, pues las personas que por su condición biológica no requieran medicamentos, por más que estos se produzcan en gran cantidad y por la competencia en la oferta bajen de precios, no los van a demandar. Lo contrario también parece obvio, pues aquellas personas que por su condición requieran de un medicamento procurarán adquirirlo sin importar su precio, hasta donde alcancen sus recursos. En la práctica, la elasticidad de la demanda de los

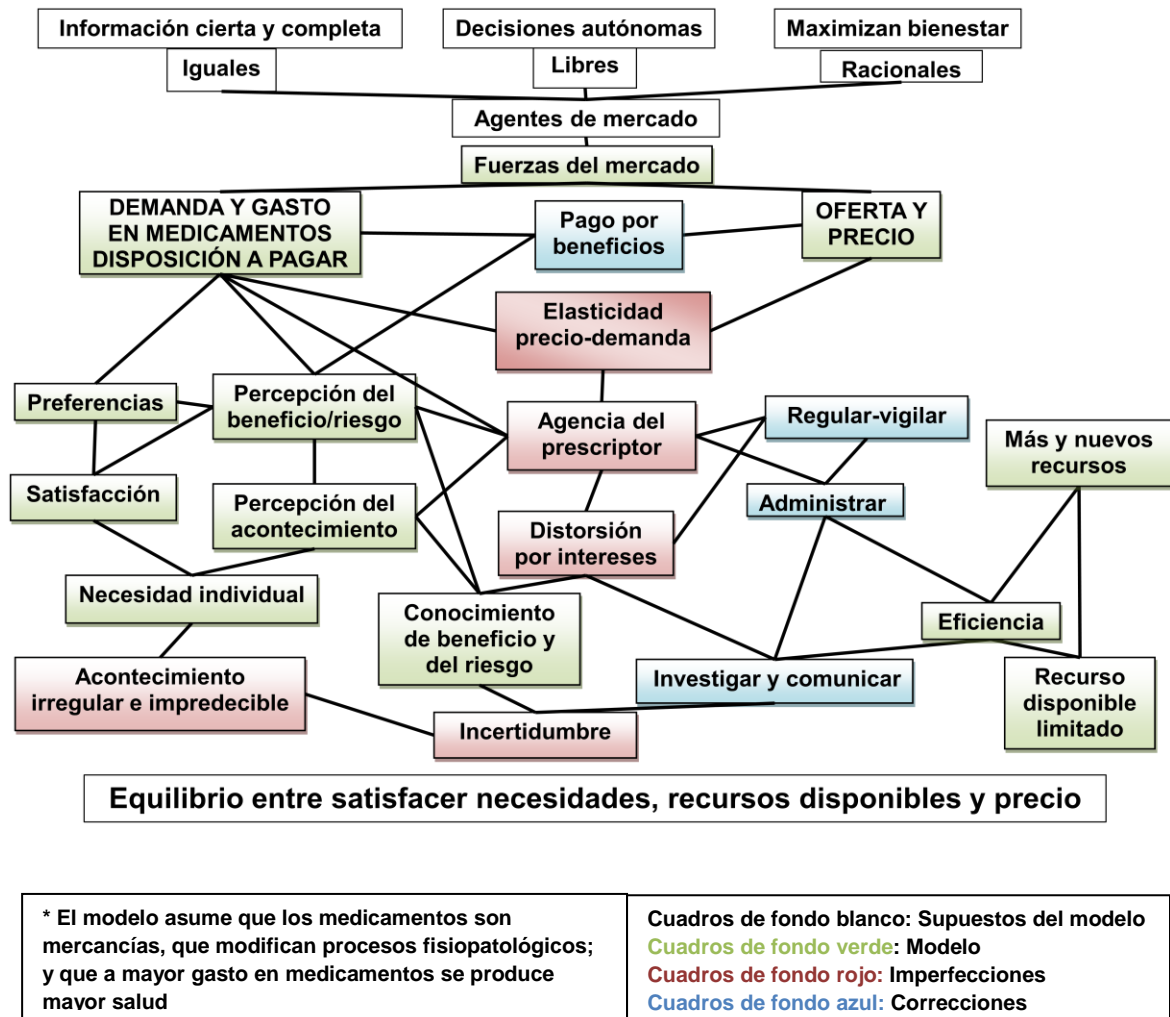
medicamentos responde parcialmente al precio, especialmente cuando el costo es asumido directamente por el paciente (203). Desde una perspectiva de derechos humanos, una persona que requiera un medicamento lo debería recibir independientemente de su precio (204-206).

El asunto es definir ¿qué significa requerir un medicamento?, ¿quién y cuándo lo requiere?, ¿quién y cómo decide que lo requiere? Teóricamente parece ser una decisión técnica que no da espacio a preferencias individuales, ni consideraciones sociales. La maximización del beneficio parece un asunto técnico obvio, que no da lugar a elasticidad de la demanda. La única elasticidad estaría dada por las barreras al acceso. Pero en la práctica, los conocimientos técnicos no permiten decisiones en blanco y negro (incertidumbre, asimetría y distorsión de la información); y las preferencias cuentan; son conocidas anécdotas y situaciones en las cuales aunque el concepto técnico orienta la demanda en un sentido, las preferencias de las personas orientan la demanda en el sentido contrario; por ejemplo, a pesar de estar demostrado que la terapia de remplazo hormonal en la menopausia produce más daño que bien, aún un elevado porcentaje de mujeres la recibe (31). Estas preferencias son construcciones sociales determinadas por aspectos psicológico-culturales-políticos-económicos que están por encima de las condiciones biológicas y por fuera de las leyes del mercado (207, 208).

Las “preferencias personales” no surgen de manera natural; se construyen socialmente en la disputa de sujetos sociales que tienen intereses, necesidades, recursos y perspectivas diversas. No sobra decir que en el campo de los medicamentos la industria farmacéutica dispone de recursos (económicos, políticos y simbólicos) que le permiten imponer sus necesidades, intereses y enfoque.

La figura 3 presenta un esquema de la demanda y el gasto en medicamentos según el modelo de mercado; presenta también, las imperfecciones y correcciones propuestas dentro de la misma lógica del modelo. Nótese que hay imperfecciones que no es posible corregir como la incertidumbre, la irregularidad e impredecibilidad de los acontecimientos y la falta de elasticidad precio-demanda; y que el modelo termina descansando en la satisfacción del usuario, la cual es subjetiva y fuertemente influenciada por las distorsiones introducidas por intereses de los agentes dominantes involucrados, en primera instancia la industria farmacéutica y en segunda instancia los prescriptores y vendedores de medicamentos.

**Figura 3. Demanda y gasto en medicamentos: Imperfecciones y correcciones en el modelo hegemónico\*.**



### 3.1.3 Oferta y precios de los medicamentos

Para el modelo hegemónico el precio de los medicamentos es el justo reconocimiento a su importante utilidad para la salud y a la elevada inversión y riesgo que implican la investigación, desarrollo, innovación y calidad de productos farmacéuticos.

- **Conformación del precio de las mercancías según el modelo hegemónico de mercado**

Se mencionó que desde el análisis económico hegemónico el precio de una mercancía se define en el equilibrio de oferta y demanda (160, 161). El precio es la representación

del valor relativo de las mercancías que permite compararlas e intercambiarlas (209-211). Para el modelo hegemónico, valor y precio no se diferencian, su base es la percepción de utilidad, que determina la disposición a pagar y están dados por el costo de producción (dado por precio comercial de salarios, insumos, maquinaria e instalaciones) más una ganancia proporcional a la inversión, ganancia que es regulada por el mercado general de productos (160, 161).

Se presentan ganancias extraordinarias fruto de mejoramiento en la eficiencia de los procesos productivos (premio a la investigación, innovación y conocimiento) o de las imperfecciones del mercado, o de los vaivenes de la oferta y la demanda (160, 161).

No se conoce de manera cierta cuál es la estructura de costos de producción que soporta los altos precios de los medicamentos (212, 213). Los costos de materia prima, infraestructura física y mano de obra no parecen problemáticos; la discusión está en la determinación de los costos de investigación e innovación, los cuales se agregan al precio final de los medicamentos. Coloquialmente suele decirse que la estructura de precios de los medicamentos es uno de los secretos mejor guardados por la industria farmacéutica y que un medicamento vale lo que aguante el mercado, afirmaciones que permiten señalar que el precio de los medicamentos no depende tanto de los costos de producción ni del comportamiento “natural” del mercado, como de diversos factores “externos” que lo modifican.

- **Imperfecciones en la oferta en el mercado de medicamentos para determinar el precio**

Para explicar el alto costo de los servicios de salud, incluidos los medicamentos, Arrow señaló las barreras de ingreso al mercado, entre las que identificó las que impone la regulación y los altos costos de ingreso al mercado, para el caso de los medicamentos los costos de investigación e innovación; sintetiza su posición al decir “[...] la cantidad de servicios médicos ofrecidos está muy influida por mecanismos sociales de asignación diferentes del mercado” (195), traducción libre.

- **La calidad como barrera de ingreso al mercado de medicamentos**

Arrow mencionó, que la razón para la regulación del mercado de salud radica en garantizar y homogenizar la calidad, lo que tiene como efecto disminuir la oferta y por tanto aumentar los precios. Adicionalmente, la reducción de la gama de calidades, es contraria a un mercado competitivo, en el que la variedad de calidades permite variedad de precios que se ajustan a la dispersión de gustos y rentas de los consumidores. La regulación soportada en el discurso de la calidad es una barrera para el acceso de diversos oferentes al mercado; solo pueden ingresar al mercado aquellos productores que tengan los recursos necesarios para cumplir las normas de calidad (195),

Discusión aparte se dará al tema de calidad de los medicamentos y se dedicará un capítulo a las reflexiones sobre el tema del registro sanitario de medicamento. Baste adelantar aquí, que en la producción de medicamentos no se admite diversidad de calidades; un medicamento tiene o no tiene calidad, no hay grados de calidad. En la medida en que la calidad está definida como el cumplimiento de una serie de parámetros específicos para cada medicamento, definidos en las farmacopeas, un medicamento cumple o no con las normas de la farmacopea y en esa medida tiene o no calidad,

cumplir exigencias adicionales a las de la farmacopea no lo hace de mayor calidad (214). En cambio, el discurso de calidad asociado a las marcas comerciales funciona bien como barrera para el ingreso al mercado (oferta) y como herramienta para distorsionar la información que sirve de base para las decisiones de los consumidores (demanda) (215).

#### ▪ **Los costos de investigación de nuevos medicamentos**

Se argumenta que los elevados precios de los medicamentos son debidos a los altos costos de investigación y desarrollo. La aproximación más citada por la industria farmacéutica sobre los costos de investigación, asegura que llevar un nuevo fármaco al mercado para el año 2000 tenía un costo de USD 802 millones (216), cifra actualizada a USD 1,32 miles de millones para 2006, algunos consideran que estas cifras están intencionalmente exageradas (25, 29, 38, 212).

Se afirma que:

*[...] la industria farmacéutica es uno de los pocos sectores económicos donde los costos de investigación y desarrollo son muy elevados, mientras los de fabricación son extremadamente bajos (fabricar un medicamento que se vende a 30 euros cuesta, en promedio, no más de dos (32).*

Diversas publicaciones señalan que la industria farmacéutica invierte alrededor del 15% de sus ventas en investigación y desarrollo (68), y entre el 30 y 35% en mercadeo (25, 32). Si bien la inversión en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos ha aumentado en términos absolutos de 2 a 49,5 billones de dólares norteamericanos de 1980 a 2011 (68), un reporte reciente señala que la proporción de inversión en investigación ha descendido hasta ser solo el 7% de las ventas en 2010 (217).

Todo parece indicar que la industria invierte en publicidad al menos el doble de lo que invierte en investigación (218). A los costos reconocidos en mercadeo, hay que agregar otros gastos en comercialización, que se disfrazan como investigaciones y educación médica, como ha sido propuesto y demostrado por diversos autores (219, 220). Es decir al menos una tercera parte de los altos costos de los medicamentos, es debida a que la industria farmacéutica “invierte” elevadas sumas de dinero para crear y hacer sentir a la sociedad la necesidad de consumir medicamentos.

Adicionalmente...

*Las compañías de medicamentos sostienen que los precios elevados son necesarios para financiar la investigación y el desarrollo. Sin embargo, en los Estados Unidos el Gobierno es el que financia gran parte de la investigación y el desarrollo en salud; directamente, mediante apoyo gubernamental (institutos nacionales de salud o la Fundación Nacional para la Ciencia), e indirectamente, a través de adquisiciones públicas de medicamentos (221)*

Al mencionar las barreras de ingreso al mercado, Arrow hace referencia particular a los altos costos de la educación médica (195); en el campo de los medicamentos se puede hablar de la elevada inversión en dinero, infraestructura y capacidad técnica que implica investigar, producir y/o ingresar al mercado de medicamentos. Prueba de ello son las fusiones de empresas farmacéuticas de los últimos años, que les permite mantenerse

competitivos en un mercado cada vez más monopólico y de gran inversión. “Como dato a resaltar para 1990, los 10 primeros laboratorios contaban con el 28% del mercado total farmacéutico y sólo diez años más tarde, para el año 2000, ya su participación era del 45% y continua creciendo” (222).

Para nadie es un secreto que la industria farmacéutica multinacional es de grandes capitales, cuatro compañías farmacéuticas están entre las 35 más grandes de Estados Unidos de Norteamérica y cinco están entre las 34 más rentables. Las 12 compañías farmacéuticas más grandes del mundo facturaron cerca de 434 billones de dólares en 2011 (223), de un mercado total proyectado en 880 billones de dólares (224).

#### ▪ Los riesgos en la innovación y su protección con las patentes

Otra de las justificaciones para los altos costos de los medicamentos radica en los riesgos y costos que implica la innovación que representan (225, 226). En varias publicaciones se ha señalado que esta innovación está en crisis; solo un tercio de los “nuevos medicamentos” que ingresan al mercado son realmente nuevas entidades químicas, la mayoría son derivados químicos (medicamentos réplica o “me too”<sup>6</sup>) o nuevas formulaciones<sup>7</sup> de principios activos ya conocidos. Para los más optimistas, menos de la mitad de las nuevas moléculas representan ventajas terapéuticas con respecto a las antiguas, es decir sólo cerca del 15% son verdaderas innovaciones, muchas de las novedades terapéuticas no son más que formas de reciclar viejos productos (25, 32, 227-230). Algunos señalan que menos del 7% de los nuevos productos farmacéuticos son verdaderas innovaciones (231). Al respecto Light afirma:

*[...] el mito del costo de investigación y desarrollo es solo una parte de un gran sistema disfuncional que apoya a la acaudalada industria de alta tecnología, nos proporciona principalmente nuevos medicamentos con pocas ventajas o sin ellas (y reacciones adversas serias que han llegado a ser importantes causas de hospitalización y muerte) y luego convencen a los médicos que necesitamos esas medicinas nuevas. Esto compromete la ciencia en el proceso y consume una creciente proporción de nuestro dinero (212), traducción libre.*

Lo que gana la industria farmacéutica con este tipo de “innovación” parece obvio. En primer lugar investigar nuevas formulaciones o derivados químicos de principios activos ya conocidos es arriesgar poco o nada en investigación, pues es prácticamente seguro que se va a encontrar algún tipo de “resultado positivo”. Después, es asunto de mercadeo convencer a médicos y pacientes que se trata de un “avance terapéutico significativo”, para ganar un segmento del mercado (25, 32, 39, 229).

<sup>6</sup> Se denominan medicamentos réplica o “me too” a aquellos que son variaciones químicas menores de otros ya conocidos y que por tal motivo tienen buenas posibilidades de resultar eficaces, aunque la mayoría de las veces no representan un aporte significativo a la terapéutica.

<sup>7</sup> Una nueva formulación es un cambio en la forma de elaboración del medicamento, que puede significar cambios en la velocidad o cantidad de absorción o en la vía de administración, en algunos casos se facilita la conservación o la administración pero no se modifica la eficacia. En algunos textos son mencionados como medicamentos “me again”.



En segundo lugar, para la industria farmacéutica de gran capital, el lograr reconocimiento de un “nuevo medicamento” significa obtener derechos de patente, es decir mercado y precios monopólicos, no importa que represente poca o ninguna innovación (232).

Para la industria farmacéutica de gran inversión la clave está en evitar la competencia en el mercado a toda costa, ya que

*La competencia sitúa los precios al nivel de los costes de producción mínimos necesarios para ofertar los productos, incluyendo un beneficio normal y la prima de riesgo. Por el contrario, las situaciones de monopolio permiten a la industria establecer un precio muy superior al de los costes de producción, sin más límite que la demanda del producto (233).*

El interés principal de la industria farmacéutica no es investigar y desarrollar nuevos fármacos para ayudar a solucionar problemas de salud; a la industria farmacéutica de gran capital le interesa arriesgar poco y disponer de mercancías altamente demandadas, con derechos de patente vigentes para garantizar mercados monopólicos, para imponer precios e incrementar ganancias (25, 32, 39, 229).

La protección de derechos de propiedad intelectual es de vieja data, tomó especial auge con la creación de la Organización Mundial de Comercio en 1994, que impuso al mundo entero la obligación de protegerlos, protección que se ratifica e intenta prolongar continuamente en los tratados de libre comercio (205).

La industria farmacéutica de gran capital, la que tiene recursos para investigar e innovar, utiliza diversas estrategias para impedir y retrasar el ingreso de competencia en el mercado<sup>8</sup> (234, 235), la más importante de ellas son las patentes, que intenta perpetuar con tácticas como las patentes de segundo uso<sup>9</sup> y la protección de datos de prueba<sup>10</sup>, todas funcionan finalmente como barreras a la oferta de medicamentos (205, 233).

Se argumenta que las patentes son un estímulo indispensable para la elevada inversión y riesgo que implica investigar e innovar en beneficio de la salud pública (236), argumento discutido (212, 237), incluso autores que no cuestionan el actual sistema de patentes

---

<sup>8</sup> Se ha denunciado que la industria farmacéutica de gran capital retrasa el ingreso de genéricos al mercado utilizando diversas estrategias, entre ellas iniciar procesos legales contra productores de genéricos por supuestas violaciones de derechos de patente, hacer acuerdos económicos extrajudiciales para que los productores de genéricos demoren por “cuenta propia” su ingreso e intentan imponer sus interpretaciones de las normas sobre patentes para ampliar, prolongar y perpetuar la protección de ellas. Según Seuba, las interpretaciones surgen en torno a definir ¿qué se considera innovación en medicamentos?, ¿cuál es la información no divulgada?, ¿qué es un esfuerzo considerable para obtener cierta información sobre eficacia y seguridad? y ¿qué es utilizar información no divulgada para competencia desleal?

<sup>9</sup> Las patentes de segundo uso son aquellas otorgadas cuando se encuentra un segundo uso para un principio activo, por ejemplo el ácido acetil salicílico inicialmente usado para el tratamiento del dolor y la inflamación, solo hace pocos años se descubrieron sus propiedades como antiagregante plaquetario. El sildenafil inicialmente fue comercializado para la enfermedad coronaria y posteriormente para el tratamiento de la disfunción eréctil, indicación que permitió a Pfizer las mayores ganancias, pues en los países que otorgan estas patentes no se permitió que se comercializaran medicamentos competidores con este principio activo para esta nueva indicación.

<sup>10</sup> La protección de datos de prueba hace referencia a que la autoridad reguladora se compromete a garantizar que la información presentada para obtener registro sanitario de un medicamento nuevo no sea usada para competencia desleal. La información protegida no debe haber sido divulgada y su elaboración debió implicar un esfuerzo considerable. Lo que obliga a cualquiera que quiera competir a realizar todos los estudios para demostrar eficacia y seguridad, lo que limita y encarece la competencia.

reconocen que existe una crisis en la innovación y en la regulación del mercado por medio de las patentes (226, 230, 236, 238). Stiglitz reconoce que

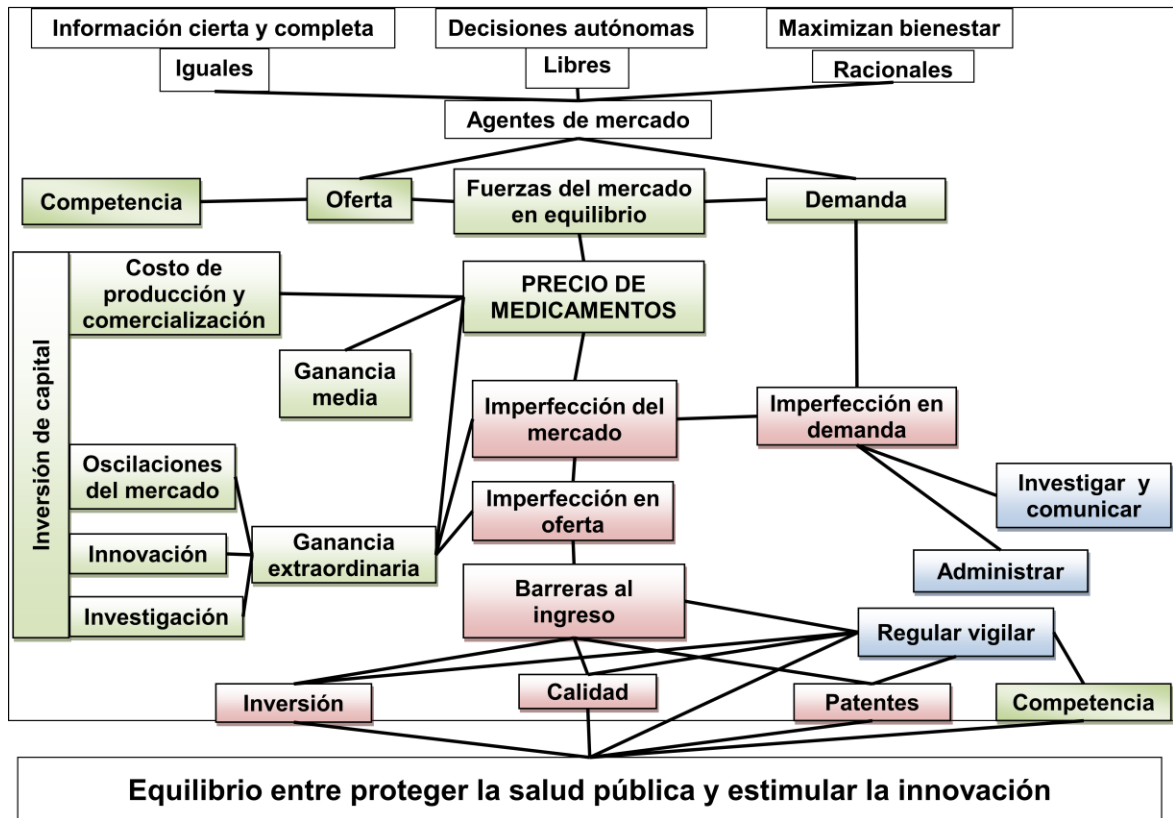
[...] el desarrollo de medicamentos está orientado a obtener el máximo beneficio económico, no social, lo que sesga los esfuerzos dirigidos a desarrollar aquellos que son esenciales para el bienestar de la humanidad...  
[...] El sistema de patentes incluso puede tener efectos perjudiciales sobre la innovación, porque mientras que el insumo más importante en cualquier investigación es el uso de ideas anteriores, el sistema de patentes incentiva el secreto (221)

Algunos autores consideran que la protección de los derechos de propiedad intelectual, con la fallida pretensión (aparición) de estimular la innovación, es la principal causa del alto precio de los medicamentos (166, 233). El Foro de Asociados del Fondo Mundial señaló la importancia de buscar “mecanismos innovadores de incentivos que desvinculen el costo de investigación y desarrollo del precio de los productos” (170).

Entonces, ¿si las patentes no estimulan la innovación real, cuál es su función?, Lo que les queda es estar al simple y llano servicio de la protección del gran capital.

A pesar del incremento de los costos de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, (228) y de algunos reparos en cuanto a su futuro (239, 240), lo cierto es que las cifras de crecimiento continuo de la industria farmacéutica invitan a pensar que no es una industria de alto riesgo (225, 232, 241), es difícil argumentar que una industria cuyas ventas han crecido en promedio 9,4% por año entre 1975 y 2011 (68) sea una industria de alto riesgo. La figura 4 presenta un esquema de la forma como se define el precio de los medicamentos, las imperfecciones del modelo y las correcciones propuestas. Nótese que las imperfecciones descansan en un supuesto del modelo que empíricamente no se sostiene: que simultáneamente se puede proteger la salud pública y la inversión privada para estimular la innovación.

**Figura 4. Oferta y el precio de medicamentos: Imperfecciones y correcciones al modelo hegemónico.**



Cuadros de fondo blanco: Supuestos del modelo  
 Cuadros de fondo verde: Modelo  
 Cuadros de fondo rojo: Imperfecciones  
 Cuadros de fondo azul: Correctivos

## **Corrección de imperfecciones del mercado de medicamentos**

La teoría económica hegemónica dice que para corregir las imperfecciones está la regulación que hace el Estado (160, 161). Simultáneamente se reconoce que el mercado de medicamentos es uno de los más regulados (4, 214).

La regulación del mercado de medicamentos plantea una encrucijada al modelo hegemónico. Es el dilema entre proteger los intereses de un sector productivo importante versus los intereses de la salud pública. Intereses del sector productivo farmacéutico manifiestos en que en 2009 generó 4 millones de empleos en Estados Unidos de Norteamérica, 650.000 de los cuales fueron directos (68). El sector farmacéutico en 2005 en Colombia generó 20.138 empleos, 3,6% del empleo industrial y 4% del valor agregado de la industria manufacturera. Intereses de salud pública representados en garantizar el acceso equitativo a medicamentos de calidad bien utilizados y promover la innovación. Encrucijada, entre promover el libre mercado y la necesidad de implementar correctivos para un mercado lleno de imperfecciones. Es el dilema entre un mandato de principios del modelo hegemónico: mínima intervención del estado en el mercado, versus un imperativo de legitimidad: intervenir un mercado de bienes meritorios<sup>11</sup>.

### **▪ Correcciones al mercado por el lado de la demanda y el gasto**

Para corregir las imperfecciones del mercado por el lado de la demanda, el modelo hegemónico promueve la investigación para disminuir la incertidumbre; regula, vigila y controla la educación, información y comunicación sobre los medicamentos para disminuir asimetrías y distorsiones de información; y promueve el establecimiento de listados de medicamentos esenciales, el desarrollo de guías de tratamiento y atención y define normas para el uso de los medicamentos con el fin de mejorar la eficiencia en la utilización de los recursos; medidas que se engloban en lo que se denomina promoción del uso racional de medicamentos (22), tema que se abordará en otro apartado. Baste mencionar aquí la limitada utilidad de dichas intervenciones evidenciada en la magnitud del uso inadecuado de medicamentos (81), la persistencia de prácticas de publicidad engañosas (178), el incremento en la medicalización de diversas situaciones sociales (69) y el creciente gasto innecesario en medicamentos (165).

### **▪ Correcciones al mercado por el lado de la oferta y el precio**

Se han propuesto e implementado diversas medidas para promover la competencia y contener el precio de los medicamentos. Medidas que incluyen la regulación de los derechos de propiedad intelectual, la segmentación del mercado en productos de marca y genéricos, la implementación de políticas que promueven el uso de genéricos, la libertad de precios, el control directo de precios, el control de rendimientos económicos, el establecimiento de precios de referencia (35, 36, 162, 163); recientemente algunos autores promueven que el precio de los nuevos medicamentos se asigne con base en la utilidad clínica agregada (176, 221, 230), propuesta derivada de la idea que el precio de

---

<sup>11</sup> Bien meritorio: es un derecho básico para todos, es decir, cualquier persona tiene derecho a él sin importar su capacidad de pago; la salud es un bien meritorio. 242. Rodríguez-Ledesma MdlÁ, Vidal-Rodríguez C. Conceptos básicos de economía de la salud para el médico general. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2007;45(5):523-32.

los productos depende de su utilidad, es decir de su valor de uso, idea ampliamente debatida por Marx (211).

La política de medicamentos genéricos, que consiste en promover su producción, prescripción, dispensación y consumo como estrategia para disminuir los precios de los medicamentos y facilitar el acceso a ellos, ha sido parcialmente exitosa (243). La política de genéricos se fundamenta en reconocer que la competencia entre diversos productores de medicamentos genéricos y “de marca” contribuye a regular los precios de los mismos. Empíricamente se ha demostrado que los genéricos, en la competencia por el mercado, generalmente se comercializan a menor precio que los “innovadores”. Los estudios demuestran que la introducción de medicamentos genéricos en el mercado permite una segmentación del mercado, en el cual el precio de los innovadores no disminuye necesariamente y los genéricos ganan nichos de mercado al ser ofertados con menor precio (244, 245).

Habitualmente el primer medicamento genérico en el mercado tiene precio cercano al “innovador” (efecto techo), en la medida que aparecen más competidores, el precio baja. Un estudio encontró que en Estados Unidos de Norteamérica el primer competidor que sale al mercado se vende en promedio al 94% del precio del innovador, proporción que va descendiendo en la medida que surgen nuevos competidores, así, el decimonoveno competidor se vende apenas al 6% del precio del innovador (246).

Sin embargo, si bien la competencia con genéricos permite una cierta e importante regulación de los precios, no se puede afirmar que sea esta competencia la que determine el precio de los medicamentos en el mercado.

Se argumenta, que el principal motivo para que un medicamento genérico tenga un precio inferior al de marca, radica en que el productor de genéricos no ha tenido que incurrir en los elevados costos y riesgos que implican la investigación y la innovación, ni en los costos de publicidad (243). Un grupo de expertos de OMS lo plantea así: “la competencia de genéricos debe bajar el precio (de los medicamentos) a los niveles determinados por las condiciones del mercado y el costo de producción, más que por los costos de investigación y desarrollo” (230), traducción libre.

Una vez expiran los derechos de patente y surgen en el mercado medicamentos competidores, suceden varias cosas con el precio de los medicamentos. El precio promedio en el mercado disminuye, permitiendo disminuir gastos a los sistemas de salud. Pero los innovadores disminuyen, mantienen o aún incrementan sus precios, todo depende de las características del mercado. Si la marca del medicamento “innovador” está bien posicionada y existe un segmento de mercado que esté suficientemente convencido de la “superioridad” de los medicamentos “innovadores”, y ese segmento tiene capacidad de pago, el precio del “innovador” se mantiene o aún se incrementa, a pesar del surgimiento de los competidores (244, 245). El precio de los medicamentos depende de la estrategia que garantice mayor ganancia, vender pocos a muy alto precio o vender muchos a un precio menor, con toda la gama de variedades en su intermedio, esto ayuda a entender por qué los productores de innovadores también producen genéricos. El precio del medicamento se adapta a las características del mercado; un medicamento se vende al precio que aguante el mercado, o de manera más coloquial el precio es “según el marrano”. Vásquez y colaboradores señalan que:

*Desde la perspectiva del marketing, el uso de las marcas comerciales cumple, para el caso que nos ocupa, tres papeles fundamentales: diferenciar los productos, segmentar el mercado y finalmente, descremar el mercado. La marca cumple un papel de diferenciación al permitir al fabricante o al comercializador distinguir su producto de aquellos que son iguales al suyo. La segmentación le permite llegar a todos los mercados posibles con un producto ajustado a las posibilidades de cada estrato de la sociedad. Sin embargo existe un mercado de bienes de lujo, que se caracteriza por precios muy superiores a los costos de producción, en los que se liga una imagen de prestigio y exclusividad, que puede verse en el caso de ciertos medicamentos, particularmente los pioneros (primeros en ingresar al mercado) (247).*

La refutación más contundente a la afirmación de que la diferencia de precios entre medicamentos genéricos y de marca es debida a diferencias en calidad, es que los productores de medicamentos de marca con frecuencia creciente también producen medicamentos genéricos y los ofertan a precios muy diferentes entre ellos. No parece posible que un mismo productor produzca medicamentos con diferentes calidades. Por ejemplo, en Colombia:

*[...] la Metformina de 850 mg producida por la multinacional Merck donde la tableta del genérico cuesta \$265 y la tableta de la presentación de marca pionera cuesta \$1.566 (6 veces más costoso que el genérico). O el caso de la Ciprofloxacina en presentación de 500 mg producida y comercializada por Laboratorios Lafrancol en sus dos formas: genérica y de marca (no innovador); para la primera el laboratorio asignó un precio de \$204 por tableta y para la segunda presentación un precio de \$8.319 por tableta (40 veces más costoso que el genérico) (247).*

Prueba fehaciente de que un medicamento se vende al precio que aguante el mercado, es que un mismo medicamento producido por un mismo laboratorio es vendido a precios muy diferentes en diversos países. El 30 de noviembre de 2009, miembros y colaboradores de Health Action International consultaron el precio de un tratamiento por 14 días con el antibiótico ciprofloxacina en farmacias detallistas en 93 países, tanto con la marca del innovador como con el genérico más barato; con las reservas pertinentes debidas a las limitaciones metodológicas, los resultados son llamativos: el precio más alto del innovador fue encontrado en Colombia, de 131 dólares de Estados Unidos de Norteamérica (USD), 200 veces mayor que el genérico más barato en cinco países asiáticos, el precio de la marca original en Suecia fue de 25 USD, en Chile de 30 USD y en Estados Unidos de Norteamérica de 105 USD (248).

Un estudio realizado por la fundación IFARMA en Colombia, comparó los precios de medicamentos originales de marca con los precios internacionales de referencia. Las mayores diferencias fueron encontradas para los siguientes fármacos: Ciprofloxacina 221,9 veces el precio del precio de referencia internacional; Diclofenaco 173,4 veces; Albendazol 134,92 veces; Fluoxetina 199,6 veces (249).

Oscar Andia presentó datos sobre precios de ciprofloxacina en Colombia, y señaló que las diferencias encontradas en los precios de diversos oferentes son debidas a

imperfecciones del mercado, entre las cuales resalta la existencia de precios perversos (precios máximos que inducen un mayor costo de los medicamentos y aún los productores de medicamentos genéricos más baratos intentan aproximarse al precio máximo autorizado), la persistencia de información perversa (información oficial de precios de medicamentos de mala calidad) y el ambiente de desregulación y desinformación, en las conclusiones afirma que:

*[...] el argumento de diferencias de calidad que justifican estas diferencias de precio no resulta suficiente cuando -como en este caso- tenemos la posibilidad de comparar el Precio Público Encuestado "PPE" de una tableta de Ciprofloxacina 500mg "original" (Col\$ 18.406.-) con el "PPE" de una tableta del "genérico" de Novartis (Col\$ 358.-) que resulta 51 veces más económico (250).*

Tatiana Andia, en una reflexión sobre los estudios referidos, señaló que los resultados entre ellos son coherentes y concluye que:

*[...] persisten fallas graves en la regulación de precios y que los consumidores privados y el sistema de recobros al FOSYGA pagan este producto (ciprofloxacina) con grandes sobrecostos que favorecen al laboratorio, pero también a los diferentes niveles de intermediación [...] Por lo tanto, el problema está en los errores de las políticas de regulación de precios (251).*

Si bien, medidas como la promoción del uso de genéricos tienen utilidad para reducir los precios de los medicamentos, en conjunto, la regulación del mercado de medicamentos ha fracasado para estimular la competencia en la oferta y contener los precios (162, 163, 252). Mossialos señala que con los estudios disponibles no es posible afirmar la utilidad de las intervenciones para el control de precios de medicamentos (163).

Algunas de las medidas implementadas para el control de precios han terminado por tener efectos contrarios. Seuba, en su tesis doctoral, demuestra que la regulación de los derechos de propiedad intelectual privilegia a la industria de gran capital por encima de los intereses de salud pública (205), situación que, según un grupo de analistas colombianos, tristemente se ratificó en las conclusiones de la más reciente Asamblea Mundial de Salud (253). El caso colombiano muestra que la política de libertad de precios ha llevado a su incremento desmesurado, tal como lo ha denunciado insistentemente la Federación Médica Colombiana a través del Observatorio del Medicamento (254).

Moreno y colaboradores evaluaron 16 intervenciones propuestas para contener el gasto total en medicamentos, tanto por el lado de la oferta, como por el de la demanda, encontraron que 12 intervenciones no fueron efectivas para reducirlo, ni siquiera en el corto plazo; las cuatro restantes lo redujeron en el corto plazo, pero no en el largo (252).

### **3.1.4 Corolario preliminar**

Para nada es novedoso argumentar que el mercado de medicamentos está lleno de imperfecciones, que se relacionan con los altos costos y acceso inequitativo a ellos; tales imperfecciones son ampliamente reconocidas, analizadas y discutidas desde el mismo Arrow.

No parece que el modelo de mercado sea una buena opción para definir o explicar la demanda y el gasto en medicamentos, ni desde una perspectiva teórica ni práctica. No hay libertad para elegir el medicamento que se desee, pues la elección está determinada por la condición de salud y la interpretación social que se haga de ella, por el papel de agencia imperfecta que hace el médico y otros intermediarios y por los efectos de la medicalización, el consumismo y la concepción biomédica de la salud. Ni teórica, ni prácticamente parece posible la elección racional de medicamentos que maximice el beneficio del consumidor.

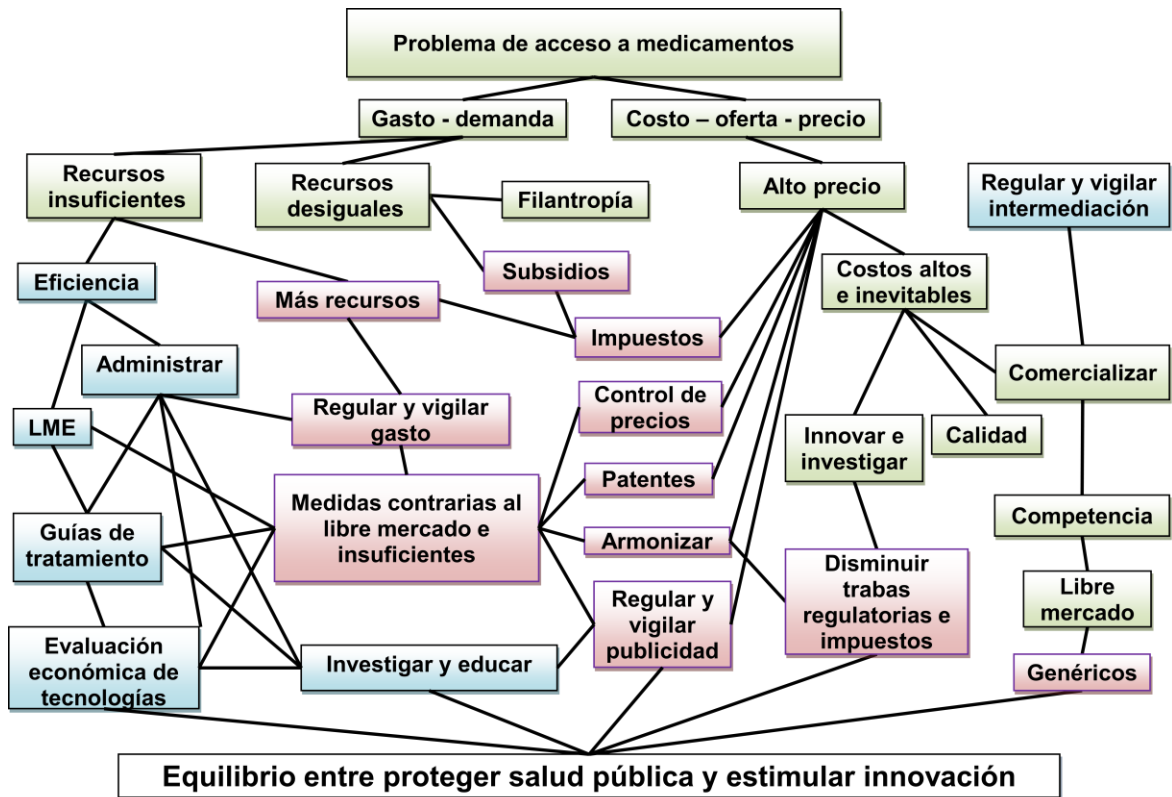
Tampoco parece que el modelo de mercado sea una buena opción para definir o explicar la oferta y el precio de los medicamentos. No hay libertad para ingresar al mercado de oferentes de medicamentos, las barreras son múltiples y de diversa índole: normativas, técnicas y financieras. Al limitar la oferta, las barreras facilitan y promueven la concentración de productores, lo que incrementa los precios de los medicamentos, a lo que se suman los procesos que distorsionan la demanda, que contribuyen a inducir un mayor incremento en precios.

La demanda y la oferta de medicamentos son distorsionadas por factores “externos” al mercado, factores que son influenciados por los sujetos sociales involucrados en dicho mercado. No son el libre juego de la oferta y la demanda con unos agentes libres, iguales, racionales y con información perfecta quienes determinan el equilibrio de mercado (oferta y demanda) que define los precios.

La figura 5 permite ver el esquema de análisis del problema de acceso a medicamentos desde la perspectiva del modelo hegemónico de mercado; simultáneamente se muestran las intervenciones y los factores “externos que ponen en entredicho la utilidad del modelo.



Figura 5. El problema de acceso desde la mirada hegemónica: el modelo de libre mercado.



**Cuadros de fondo verde:** Modelo de mercado  
**Cuadros de fondo rojo:** Intervenciones controversiales con la lógica del modelo  
**Cuadros de fondo azul:** Intervenciones dentro del modelo

## 3.2 Problemas de calidad de los medicamentos: ¿un asunto técnico y de policía?

Para aproximarse a la comprensión de los problemas de calidad de medicamentos, es necesario tener claro a qué hace referencia la calidad en este terreno y con base en ello distinguir los asuntos de calidad de los de eficacia, seguridad, falsificación, políticas de genéricos<sup>12</sup> y de medicamentos esenciales<sup>13</sup> (256).

### 3.2.1 ¿Qué se entiende por la calidad de los medicamentos?

El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define calidad como “Propiedad o conjunto de propiedades inherentes a algo, que permiten juzgar su valor” (61).

La norma colombiana, define la calidad de los medicamentos como el “Conjunto de características de un producto que determina su aptitud para el uso. En un medicamento la calidad está determinada por sus características de identidad, pureza, contenido, potencia, estabilidad, seguridad y presentación.” (257).

Un documento de la Organización Panamericana de la Salud dice sobre calidad de los medicamentos

*Los criterios de calidad son: pureza, actividad, uniformidad de la forma farmacéutica, biodisponibilidad y estabilidad. Todos estos aspectos de la calidad pueden verse afectados por el proceso de fabricación, el envasado, el almacenamiento y otros factores (197)*

Otro reconocido documento se refiere a la calidad de los medicamentos así:

---

<sup>12</sup> La definición de medicamento genérico es objeto de múltiples discusiones, en relación con la inclusión de criterios de forma de comercialización (denominación común internacional, nombre de marca); la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad con el original o “innovador” (demostrada o no por estudios de bioequivalencia) y la exclusividad en su comercialización (vencimiento o no de los derechos de propiedad intelectual). Se utilizan diversos términos como medicamentos genéricos, copias, similares, multifuente o competidores para referirse a aquellos diferentes del “innovador”. La OMS propone utilizar el término “productos de fuentes múltiples” para referirse a los medicamentos competidores y reservar el de genéricos para aquellos que son intercambiables (certifican estudios de bioequivalencia) y producidos una vez vencidos los derechos de patente. En la legislación colombiana se utiliza el término medicamento competidor para referirse al “producto farmacéutico que contiene un principio activo que ya ha sido aceptado en las Normas Farmacológicas Colombianas y no es aquel producto con el cual se ha desarrollado la investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica” (Resolución 1400 de 2001).

<sup>13</sup> “Desde 2002, los medicamentos esenciales son definidos como “aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de atención en salud de la población. Son seleccionados considerando su relevancia para la salud pública, la evidencia sobre eficacia y seguridad y el costo-efectividad comparativo.” 255. van den Ham R, Bero L, Laing R. The world medicines situation 2011. Selection of essential medicines. Geneva: World Health Organization; 2011., traducción libre.

*Para las organizaciones de adquisición de medicamentos, la calidad farmacéutica es evaluada como el cumplimiento por parte del producto de especificaciones relativas a identidad, pureza, concentración, potencia y otras características. La uniformidad de la forma de dosificación, biodisponibilidad y la estabilidad son características importantes que también se consideran en las especificaciones (214), traducción libre.*

La prueba de identidad debe confirmar la existencia del(los) ingrediente(s) activo(s) indicado(s) en el rótulo del producto farmacéutico. La pureza hace referencia a la ausencia de contaminantes o microorganismos potencialmente peligrosos, el producto farmacéutico no debe contener cantidades significativas de sustancias consideradas contaminantes. La concentración o potencia, hace referencia a que el medicamento debe contener la cantidad del principio activo declarada, se permite un margen de error, habitualmente entre 90 y 110%. La uniformidad de la forma de dosificación hace referencia a que la consistencia, el color, forma, tamaño y otras propiedades de las formas de dosificación no debe variar de una a otra. La biodisponibilidad describe la proporción y velocidad de ingreso del principio activo desde el sitio de administración hasta la sangre. La estabilidad hace referencia a la capacidad de mantener en el tiempo los criterios de calidad mencionados (214).

En lenguaje coloquial, la calidad de un medicamento está dada por contener lo que dice contener, tener la cantidad de sustancias que dice tener, tener impurezas del tipo y dentro de límites permitidos, cumplir ciertas propiedades físicas, químicas y biológicas específicas para cada medicamento y mantener los criterios mencionados por un periodo de tiempo suficiente, que incluya desde la producción hasta el consumo (antes de la fecha de vencimiento).

En el terreno de los medicamentos tradicionalmente se reconoce que las citadas normas de calidad y los métodos para demostrarla son los que están registradas en las farmacopeas (197, 214, 258). En los últimos 20 años este lugar lo viene disputando la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (205, 259). Las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia son las siguientes: Estados Unidos de Norteamérica (USP), Británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea (65). Todas ellas están estrechamente relacionadas con la ICH. La Red Panamericana para la Armonización de la Regulación Farmacéutica (red PARF) trabaja en la construcción de una farmacopea armonizada para las Américas, con importante liderazgo de Estados Unidos de Norteamérica (260). La legislación colombiana menciona la necesidad de una farmacopea propia desde 1946 (261), labor que nunca se desarrolló.

La calidad se logra y se mantiene teniendo rigor en el proceso productivo (258), a lo que se denomina “buenas prácticas de manufactura”; en la manipulación posterior a la producción; y previa a la administración a los pacientes. La calidad se verifica con los “controles de calidad” en diversos momentos del proceso productivo y a lo largo de la cadena terapéutica (214). Planteado así el asunto parece sencillo y meramente técnico. El problema aparece cuando pasa de preguntar ¿qué es la calidad?, a preguntar el por qué, para qué, cómo, cuándo, dónde y quién define qué es la calidad; es decir, cuando

se empieza a reflexionar sobre la determinación social de las normas de calidad, asunto que se abordará en el capítulo final.

### **3.2.2 Relación entre eficacia y seguridad con la calidad de los medicamentos**

Una controversia aparece cuando se asume que calidad es sinónimo de eficacia y seguridad. Son categorías distintas pero íntimamente relacionadas, pues la eficacia (biomédica) es el beneficio que produce un medicamento cuando se usa en las condiciones ideales del experimento clínico (5), es específica para cada medicamento y en cada indicación.

El que un medicamento sea considerado eficaz, no significa que vaya a curar, aliviar o producir efectos benéficos en todos los pacientes que lo consumen; por ejemplo, en ensayos clínicos controlados el tratamiento farmacológico adecuado de la hipertensión arterial sistémica disminuye la probabilidad de evento cerebrovascular en 35 a 40% a 5 años. En pacientes con riesgo cardiovascular alto se puede evitar una muerte por cada 9 pacientes a quienes se les disminuya de manera sostenida la presión arterial sistólica en 12 mmHg durante 10 años (262), esta se considera una intervención altamente eficaz. Por otra parte es necesario tratar 125 pacientes hipertensos con bajo riesgo cardiovascular durante 10 años para evitar un evento cardiovascular (263).

Se puede decir que la eficacia biomédica es una característica propia del principio activo, que es relativa para cada paciente y que hay que conservar en la elaboración y utilización del medicamento. Sin embargo, por más calidad que tenga la elaboración del medicamento su eficacia no va a mejorar; sin embargo, si la calidad del medicamento no es la adecuada la utilidad se puede ver disminuida y aún abolida (258). Esto quiere decir que es posible tener medicamentos de calidad, que cumplan estándares por encima de los exigidos por la farmacopea, pero que tienen poca o ninguna eficacia (utilidad biomédica). Y pueden existir medicamentos que por mala calidad pierdan los beneficios que podrían proporcionar. La calidad no es garantía de eficacia pero si es requisito para ella.

Los beneficios biomédicos de un medicamento también se pueden perder cuando se utiliza de manera inadecuada, tema que no interesa a la industria farmacéutica. Por el contrario, la industria promueve el uso exagerado de medicamentos, prueba de lo cual es la promoción del uso de medicamentos por fuera de sus indicaciones, lo que ha sido motivo de demandas y sanciones (220, 264).

Algo parecido sucede con la seguridad, entendida como la posibilidad de producir reacciones adversas a los medicamentos. Al igual que la eficacia biomédica, la seguridad es una característica propia de los componentes del medicamento (principio activo y excipientes), que se puede modificar por la calidad en la elaboración y manipulación del medicamento y su uso. Un medicamento que se considere seguro, de calidad y bien utilizado no está exento de producir efectos adversos (31). La calidad y el uso adecuado no son garantía de seguridad pero si son requisito para ella. Por más que se eleven las características de calidad de un medicamento su seguridad no sobrepasará la intrínseca

del principio activo y los excipientes. Cualquier discusión sobre eficacia, seguridad y calidad debe entenderse en este contexto.

### 3.2.3 Calidad, medicamentos falsificados y protección de propiedad intelectual

Clift plantea el problema de calidad en relación con los medicamentos falsificados de la siguiente manera:

*La primera definición propuesta por la OMS de medicamentos falsificados<sup>14</sup> ha generado continua controversia, por combinar el concepto de falsificados –el cual tiene un significado específico en relación con la propiedad intelectual– con asuntos relacionados con calidad, seguridad y eficacia (266), traducción libre.*

Esto ha permitido que, con inusitada frecuencia, se meta intencionalmente en un mismo saco el tema de falsificación con asuntos de calidad y seguridad, lo que rápidamente se liga con cuestiones de medicamentos genéricos. Prueba de ello, es que en 2008-2009 las autoridades europeas detuvieron, en al menos 19 ocasiones, el tránsito de medicamentos genéricos que iban de la India a otras partes del mundo, con el pretexto de que eran medicamentos falsificados (266, 267). El asunto radica en las diferencias de interpretación de los derechos de patente entre países “desarrollados” y algunos “en vías de desarrollo”, como India y Brasil. Diferencias que incluyen, entre otros: 1) ¿qué considerar innovación?; por ejemplo, modificaciones en formulación o segundos usos no son considerados innovación y por tanto no ameritan protección de patente para India y Brasil. 2) otorgar o no, protección de los datos de prueba por periodos adicionales a la protección de patentes; Estados Unidos de Norteamérica y la Unión Europea promueven e imponen dicha protección de datos de prueba en los tratados de libre comercio. 3) definir cuándo se configura una necesidad de salud pública, que justifique invocar las flexibilidades admitidas en el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) de la OMC (205).

Las diferentes interpretaciones de las normas de patente terminan por calificar de forma distinta a un medicamento en cuanto a si es o no falsificado, de manera que, medicamentos producidos legalmente en India o Brasil, cumpliendo las normas nacionales e internacionales de calidad y de protección de derechos de patente; son valorados, perseguidos y sancionados como falsificaciones a la luz de las normativa de países “desarrollados”; el argumento, que se esgrime tácitamente, es que si son falsificados tienen problemas de calidad; lo que le permite, a los países desarrollados, presentarse ante la opinión general como defensores de la salud pública.

---

<sup>14</sup> "Un medicamento falso es aquel deliberada y fraudulentamente mal etiquetado con respecto a su identidad y/u origen. La falsificación aplica tanto a productos de marca como a genéricos y pueden incluir productos con los ingredientes correctos o equivocados, sin ingredientes activos, con ingredientes activos insuficientes o con empaque falso." 265. World Health Organization. Counterfeit drugs. Report of a WHO/IFPMA workshop 1-3 abril 1992. Geneva: Division of drug management & policies. WHO; 1992.

Las diversas interpretaciones sobre las normas de protección de patentes, que puedan realizar los países, se pretenden camuflar como problemas técnico-legales (calidad y falsificación), cuando son problemas económicos y políticos: restricción a la libre competencia y a la autonomía de las naciones para interpretar y aplicar los acuerdos internacionales.

Parece claro, que en las campañas actuales contra los medicamentos falsificados prima el interés por aumentar derechos de propiedad intelectual sobre el interés de salud pública. Las principales preocupaciones son la afectación de rendimientos económicos de la industria farmacéutica de gran inversión y las dificultades del sistema para hacer respetar derechos de propiedad intelectual. El problema se disfraza como asunto de calidad, eficacia y seguridad; se crea confusión, y se aprovecha para atacar, desprestigiar y quitarle mercado a los medicamentos genéricos, con las consecuencias en la reducción de oferentes de medicamentos y sus efectos en precios y acceso a los mismos (205, 266). Precisamente, una situación que facilita enredar temas de falsificación con asuntos de medicamentos genéricos, vía confusiones de calidad y seguridad, es que no existe una definición única de medicamentos falsificados.

El Informe del Grupo de Trabajo de Estados Miembros sobre productos médicos de calidad sub-estándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación de la OMS; contribuye a profundizar la confusión, cuando se contradice y mete en un mismo saco los temas de calidad con los de falsificados, al afirmar que:

*[...] la función de la OMS, desde la perspectiva de la salud pública y con exclusión de consideraciones relacionadas con el comercio y la propiedad intelectual, en la prevención y el control de productos médicos deficientes en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia, tales como los de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación. [...] un producto médico falsificado da una representación falsa de su identidad, procedencia o historial; simula haber sido evaluado y aprobado por el organismo de reglamentación competente y ser un producto genuino de calidad; se elabora con intención engañosa mediante una actividad fraudulenta; y es falsificado con fines de lucro, sin tener en cuenta la salud pública ni la seguridad. No hay que confundir la falsificación de productos médicos con las controversias relacionadas con las patentes o las marcas comerciales. [Aunque reconoce el problema al decir:] Persistieron las diferencias entre los Estados Miembros en torno a los términos apropiados que corresponde utilizar para designar los productos médicos cuya calidad, seguridad y eficacia están alteradas (268).*

### **3.2.4 Calidad y medicamentos genéricos**

Otra controversia, es la presentación de la disputa de mercados entre medicamentos genéricos y de marca, como si fuera un asunto de diferencias de calidad; como si la diferencia de precio se debiera a diferencias en la calidad y que las supuestas diferencias de calidad condujeran a diferencias en eficacia y seguridad. El mercado legal de medicamentos no admite diferencias de calidad, las diferencias de precio entre genéricos e innovadores son debidas a diferencias en la inversión en investigación, el riesgo de innovar y los costos de publicidad; diferencias que son compensadas, con creces,

durante el periodo de protección de patente; una vez vencido este, las razones mencionadas ya no parecen justificar mayor costo de los innovadores. Lo que explica las diferencias de precio una vez vencido el periodo de protección de patente, es la diferencia de inversión en publicidad y el aprovechamiento de la idea que los productos mientras más nuevos, costosos y de marca son mejores; idea promocionada por medio de la misma publicidad. La diferencia entre medicamentos genéricos y de marca no es de calidad.

Un tema de candente actualidad y controversia, que frecuentemente causa ruido con respecto de la calidad de los medicamentos competidores (genéricos), es el de la “bioequivalencia”; discusión que se desarrolla en medio del conflicto comercial entre industria “innovadora”, de gran capital, interesada en que se imponga, como criterio de calidad, la realización de estudios de bioequivalencia “in vivo” a todos los medicamentos competidores (genéricos) antes de autorizar su comercialización y la “no innovadora” que se opone a esta medida; la una generalmente “multinacional” y de productos de “marca”, la otra generalmente “nacional” y de productos genéricos (269).

Dos medicamentos, que contienen un mismo principio activo, son bioequivalentes cuando al administrarlos producen los mismos efectos biológicos, para el caso efectos benéficos y nocivos. La manera directa de demostrarlo sería mediante la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) de eficacia y seguridad clínico-terapéutica. Dichos estudios no se realizan por asunto ético, pues si ya está demostrado que uno sirve, no es ético administrar a un grupo de pacientes un medicamento sobre el que se tengan dudas de su eficacia y seguridad.

Una de las formas de demostrar la bioequivalencia de manera indirecta es por medio de los estudios de bioequivalencia “in vivo”; en los cuales se estudia en seres humanos, generalmente voluntarios sanos, si los dos medicamentos logran que el principio activo ingrese al organismo en una cantidad y velocidad similares. La cantidad y velocidad de ingreso (biodisponibilidad) se calcula con base en las concentraciones de principio activo que producen en sangre, en función del tiempo. Los estudios de bioequivalencia “in vivo” también se denominan de biodisponibilidad comparativa o relativa o simplemente estudios de bioequivalencia.

Si las diferencias encontradas en la biodisponibilidad no sobrepasan el límite arbitrario de 20%, se considera que los medicamentos comparados son bioequivalentes, y por tanto intercambiables. Es decir, un paciente que consume uno puede cambiar a utilizar el otro, siguiendo el mismo esquema de dosificación, o con modificaciones mínimas del mismo, sin que se presenten cambios importantes en las concentraciones del fármaco en la sangre y por tanto no se alteran los efectos. Generalmente el medicamento que se utiliza como referencia, en los estudios de bioequivalencia, es el primero que apareció en el mercado, el “innovador”; con el cual se desarrollaron los estudios con base en los cuales se autorizó su uso en ciertas indicaciones (243). Cabe anotar, que incluso una diferencia menor del 20% en la biodisponibilidad puede ser problemática para intercambiar medicamentos de estrecho rango terapéutico, y que diferencias mayores pueden no tener relevancia para los que tienen amplio rango terapéutico.

Cuando se cambia de un medicamento, a otro que no es bioequivalente, puede ser necesario realizar ajustes al esquema de dosificación, lo que puede ser problemático en

ciertas condiciones de salud. Cuando se cambia de un medicamento a otro que es bioequivalente, la necesidad y magnitud del ajuste en la dosificación es menor.

En algunos países se exige la demostración de bioequivalencia “in vivo” para certificar la eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos, autorizar su ingreso al mercado y su intercambiabilidad con los innovadores (243). Para autorizar el ingreso de un medicamento al mercado, la legislación colombiana exige estudios de bioequivalencia “in vivo” para algunos medicamentos y para los competidores que deseen ser reconocidos como intercambiables con el innovador; para otros grupos se exigen estudios de biodisponibilidad absoluta, en los que se comparan la biodisponibilidad de un medicamento administrado por una vía distinta a la intravenosa contra la administración por vía intravenosa, y para los demás grupos de medicamentos es suficiente con pruebas de bioequivalencia “in vitro” (en general pruebas de desintegración y dilución). (270).

El consenso “técnico” que se impone, es que no todos los medicamentos requieren estudios de bioequivalencia “in vivo” para demostrar eficacia, seguridad e intercambiabilidad; antes autorizar su ingreso al mercado (271-273). La discusión está en definir cuales los requieren.

La decisión política sobre a cuáles medicamentos se les exige estudios de bioequivalencia “in vivo”, para permitir su ingreso al mercado, varía de país a país (256). Teóricamente, decidir cuándo exigir una u otra depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, la forma farmacéutica y del índice terapéutico del medicamento (relación entre la concentración mínima tóxica y la mínima efectiva). En la práctica es una decisión política, derivada de la correlación de fuerzas entre agencia reguladora, técnicos, industria farmacéutica multinacional y nacional; de la cual los pacientes suelen estar ausentes.

Tres mensajes clave en relación con la bioequivalencia: primero, la demostración de bioequivalencia “in vivo” no es un criterio de calidad, es un criterio de intercambiabilidad; segundo, no siempre se requieren estudios de bioequivalencia “in vivo” para aceptar intercambiabilidad; y tercero, es posible intercambiar medicamentos no bioequivalentes, para lo cual se deben hacer los ajustes pertinentes en el esquema de dosificación; es decir, no se requiere que un medicamento sea bioequivalente para que sea prescribible.

En las discusiones sobre bioequivalencia se utilizan diversas estrategias para cooptar a los demás sujetos sociales involucrados -organismos reguladores, profesionales de la salud, asociaciones científicas, aseguradores y prestadores de servicios de salud, medios de comunicación, pacientes y público en general- con el objetivo de justificar y mantener la venta de los “innovadores” a precios mucho más altos que los competidores. Estos sujetos sociales tienen sus propios intereses y con frecuencia desconocen los asuntos técnicos, lo que facilita que sean persuadidos a asumir posiciones que corresponden a intereses de uno u otro sector de la industria farmacéutica, en ocasiones en detrimento de los propios intereses (274).

La controversia sobre bioequivalencia se ha avivado con la proliferación de medicamentos “biológicos” de muy alto precio; en los cuales la evaluación de calidad, equivalencia, intercambiabilidad, eficacia y seguridad se dificultan por tratarse de moléculas químicamente complejas (proteínas); en este ámbito no se utiliza el término



bioequivalentes, se utiliza el de biosimilares. Si se imponen las tesis de la industria de gran inversión, los competidores deberán desarrollar los mismos estudios que los “innovadores” antes de ingresar al mercado, en concordancia con las normas establecidas por la Unión Europea; lo que constituye una barrera de ingreso al mercado. En términos prácticos, esto equivale a que no existirán competidores y todos serán innovadores, con las consecuencias que esto traerá (167): oferentes únicos, monopolios de mercado, precios elevados, problemas de acceso y mayor acumulación de capital.

Los Estados Unidos de Norteamérica y Canadá, en principio aceptan la existencia de biosimilares y se encuentran en proceso de discusión de las exigencias para la demostración de eficacia, seguridad y calidad; para autorizar su ingreso al mercado y su intercambiabilidad. Países del tercer mundo asumen una actitud expectante, a la espera de mayores conocimientos para hacer una reglamentación específica; por lo pronto proponen adaptaciones de la legislación existente sobre genéricos para los biosimilares. En Colombia la discusión está sobre la mesa, en 2008 el Ministerio de la Protección Social hizo público un proyecto de decreto sobre medicamentos biológicos y biotecnológicos, orientado por la normativa europea y agenciado por la industria farmacéutica multinacional, dicho proyecto no prosperó; pero persiste como una de las propuestas lideradas por la industria de gran capital (167).

El asunto de la calidad y biosimilaridad de los medicamentos biológicos y biotecnológicos se complejiza, al ser estos medicamentos altamente valorados por su potencial terapéutico, por ahora real en unos pocos casos (275).

El debate sobre los requisitos que deben cumplir los competidores de medicamentos biológicos apenas empieza. Sin duda, existen elementos técnicos complejos de por medio; sin embargo, no se pueden dejar de considerar los aspectos sociales de fondo, de un mercado que promete resolver los problemas de salud con medicamentos dirigidos a la causa molecular de cada enfermedad y personalizados; es decir, adaptados a las características genéticas de la persona, producto de los más recientes avances en el área: biotecnología y genómica. Aspectos sociales que involucran entre otros una idea de medicamentos infalibles, específicos para cada enfermedad y cada paciente; casi que “milagrosos”; un afianzamiento de una concepción biomédica de la salud y un mercado que para el 2012 representará el 12% del total de las ventas mundiales de medicamentos de prescripción. En Colombia, los biotecnológicos, son los medicamentos que implican un mayor costo en los recobros por fuera del Plan Obligatorio de Salud (167).

### **3.2.5 Medicamentos esenciales y calidad**

Otra controversia relaciona asuntos de calidad con la política de medicamentos esenciales. Dado que la pretensión fundamental de los listados de medicamentos esenciales es la de mejorar el uso de los medicamentos, las reflexiones sobre ellos se presentan en el apartado sobre el uso adecuado de medicamentos. Baste aquí agregar que secundariamente mejoran la eficiencia del uso de los recursos, contribuyen a contener costos y a mejorar el acceso.

Si se comprende lo que significa la calidad, la eficacia y seguridad de los medicamentos y la definición de medicamento esencial, se dispersa cualquier duda al respecto de la

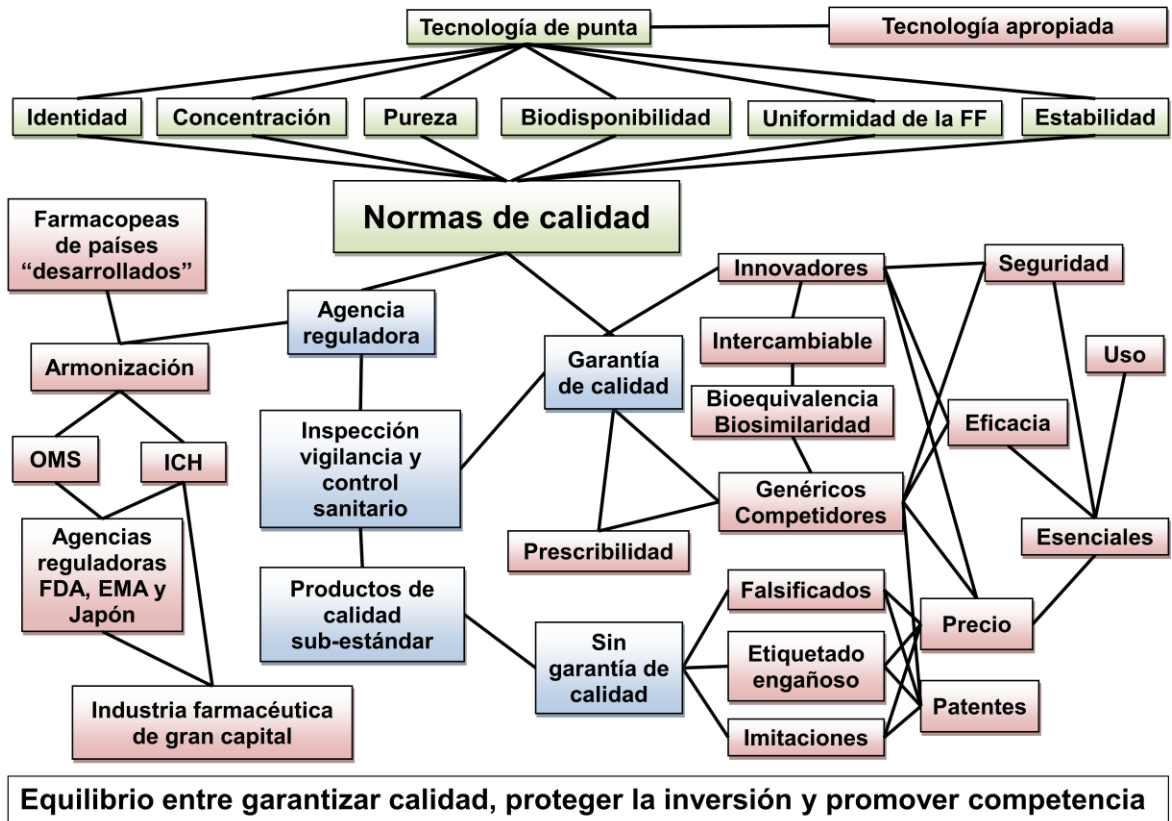
calidad de los medicamentos esenciales. La ley colombiana define medicamento esencial así:

*Es aquel que reúne características de ser **el más costo efectivo** en el tratamiento de una enfermedad, en razón de su eficacia y seguridad farmacológica, por dar una respuesta más favorable a los problemas de mayor **relevancia en el perfil de morbimortalidad de una comunidad** y porque su **costo se ajusta** a las condiciones de la economía del país (65), resaltado por el autor.*

Cualquier discusión que insinúe que los medicamentos esenciales son de mala calidad, ineficaces o menos eficaces, inseguros o menos seguros que los no esenciales desconoce los conceptos o busca confundir. Las razones para desconocer tienen que ver con la forma como se construyen socialmente los conocimientos sobre los medicamentos, actualmente bajo la hegemonía de la industria farmacéutica; las motivaciones para confundir se relacionan con intereses de mercado, hacen parte de las imperfecciones del mercado (asimetrías de información) para distorsionar la oferta y la demanda para beneficiar al gran capital.

La figura 6 presenta el esquema del abordaje hegemónico de los problemas de calidad. Muestra la trama de relaciones que permite las confusiones de temas de calidad con temas de medicamentos competidores (genéricos), esenciales, falsificados, etc.; también es posible identificar que detrás del discurso de calidad y armonización está la industria farmacéutica de gran capital y los países a que pertenece.

Figura 6. El problema de la calidad de los medicamentos desde la mirada hegemónica.



**Cuadros de fondo verde:** Aspectos técnicos  
**Cuadros de fondo azul:** Aspectos policivos  
**Cuadros de fondo rojo:** Controversias  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**ICH:** Conferencia internacional de armonización  
**FDA:** Agencia de medicamentos de Estados Unidos  
**EMA:** Agencia de medicamentos de Europa

### 3.3 Uso inadecuado de medicamentos<sup>15</sup>: ¿un problema de normas, conocimientos y administración?

Los problemas del uso inadecuado de medicamentos son ampliamente reconocidos, se sabe que en los últimos 20 años son un problema global sin tendencia a mejorar y que es peor en el sector privado que en el público y peor en los países “en desarrollo” que en los “desarrollados”.

*El uso irracional de los medicamentos es una crisis global de salud pública y la falta de inversión para mejorar la situación es un reto principal para el futuro. Con miras a obtener más inversión, se debe realizar más investigación y orientar las necesidades de información.* (81), traducción libre.

La definición de uso racional de medicamentos que se utiliza actualmente es la misma propuesta inicialmente en la Conferencia de expertos de la OMS en Nairobi en 1985 (81): “Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad” (276), traducción libre.

Las expresiones más reconocidas del uso inadecuado de los medicamentos son el uso excesivo, la subutilización y el uso incorrecto, que se presentan como falta de seguimiento de las guías de manejo fármaco-terapéutico, autoprescripción<sup>16</sup> y falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos recomendados. Las consecuencias del uso inadecuado de medicamentos frecuentemente enunciadas son: el aumento de morbimortalidad por efectos adversos derivados del consumo de medicamentos innecesarios o mal utilizados y por la falta de su consumo o consumo inadecuado cuando son necesarios; el gasto evitable en medicamentos innecesarios y en el tratamiento de eventos adversos evitables; y el incremento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, por el uso inadecuado de estos últimos (15, 132, 278, 279).

Un documento de referencia de OMS al presentar los estudios de los efectos del uso de los medicamentos, señala dichos efectos como: “estos son desenlaces en salud (p.e. beneficios y efectos adversos) y las consecuencias económicas” estas últimas limitadas a considerar los estudios farmacoeconómicos en el marco de la eficiencia del gasto en medicamentos (132).

---

<sup>15</sup> La mayoría de textos utiliza la expresión “uso irracional de medicamentos”. Sin embargo, existe alguna discusión sobre la pertinencia de utilizar la palabra irracional, pues sujetos sociales involucrados en el proceso pueden sentir que su comportamiento es denominado de manera peyorativa, lo que los persuade de su participación activa. Por otra parte, la palabra facilita confundir razonar con racionar, en este último caso daría la impresión de mayor interés en economizar recursos a costa de la salud de las personas. En este texto se utiliza el término inadecuado, en el entendido que es inadecuado para los objetivos de salud pública, aunque puede ser adecuado para los intereses de algunos de los sujetos sociales involucrados.

<sup>16</sup> La automedicación es el uso de medicamentos de venta libre por cuenta propia, en las indicaciones y condiciones recomendadas; la OMS reconoce y promueve la automedicación responsable como parte del autocuidado; si bien puede implicar empoderamiento y disminuir presión sobre los servicios asistenciales, también se reconoce que es fuente de riesgos 277. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist The Hague, The Netherlands 26-28 August 1998: Department of Essential Drugs and Other Medicines World Health Organization; 1998. Se entiende por autoprescripción el consumo de medicamentos de prescripción no orientada por un prescriptor, siempre es considerada problemática.

Los efectos sicosociales son parcialmente reconocidos. Un documento de referencia en el tema señala que estos se presentan, por ejemplo, "... cuando los pacientes llegan a pensar que existe 'una píldora para cada malestar' lo que produce un incremento en la demanda de medicamentos" (280), traducción libre. Hoy en día, pocos desconocen la importancia de la medicalización en la sociedad actual; se reconoce su papel en el consumismo de medicamentos y su impacto en el gasto y en morbilidad, pero no se discuten otros aspectos económicos, políticos y simbólicos que le acompañan.

### 3.3.1 Caracterización de la utilización de los medicamentos

La caracterización de la utilización de los medicamentos se realiza por medio de los denominados estudios de utilización de medicamentos (EUM). La definición inicial de estos estudios es una mirada amplia de los aspectos que se consideran en el uso de los medicamentos, pues de manera explícita abarca la comercialización y distribución de los medicamentos y sus efectos sociales: Estudio de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con especial énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes (131)

En el ámbito norteamericano se tiende a limitar los EUM a los procesos de prescripción, dispensación-venta y administración-consumo (15). Sin embargo, dado el inocultable papel que tiene la comercialización y dentro de ella la publicidad sobre medicamentos, los expertos de otras partes del mundo las consideran parte del ámbito de los EUM; incluso algunos incorporan en este ámbito la investigación y desarrollo de medicamentos prioritarios para la salud pública (15, 132, 278, 279, 281).

A pesar del amplio ámbito que propone la definición inicial y más aceptada de los EUM, poco desarrollo han tenido en lo referente a los efectos sociales y económicos; como se puede decir al mirar lo que se espera que aporten estos estudios:

*Es esencial disponer de datos confiables sobre cómo se usan los medicamentos con miras a: evaluar la accesibilidad, calidad y costo-efectividad del cuidado; monitorizar las tendencias de consumo; proveer un punto de referencia para las comparaciones con países, regiones y servicios similares; comparar los medicamentos utilizados contra las guías basadas en evidencias; incrementar la atención de los interesados acerca del uso de los medicamentos; e identificar las áreas problemáticas para desarrollar estrategias de intervención dirigidas. (81), traducción libre.*

Los indicadores básicos del uso de los medicamentos propuestos por OMS ayudan a entender la orientación que se ha dado al tema:

1. Indicadores de la prescripción: número medio de medicamentos por consulta, porcentaje de medicamentos prescritos por su nombre genérico, porcentaje de consultas en que se prescribe un antibiótico, porcentaje de consultas en que se prescribe un medicamento inyectable y porcentaje de medicamentos prescritos que figuran en la lista o formulario de medicamentos esenciales.

2. Indicadores de la asistencia al paciente: tiempo medio de consulta, tiempo medio de despacho, porcentaje de medicamentos realmente despachados, porcentaje de medicamentos correctamente etiquetados y conocimiento de la dosis correcta por parte de los pacientes.
3. Indicadores sobre el servicio: disponibilidad de copias de la lista o recetario de medicamentos esenciales y disponibilidad de medicamentos clave.

El citado documento presenta otros indicadores que denomina complementarios, los cuales son: porcentaje de pacientes tratados sin medicamentos, costo medio de los medicamentos por consulta, porcentaje del costo de los medicamentos correspondiente a los antibióticos, porcentaje del costo de los medicamentos correspondiente a las inyecciones, prescripción conforme a las directrices terapéuticas, porcentaje de pacientes satisfechos de la asistencia recibida, porcentaje de centros de salud con acceso a información imparcial sobre los medicamentos. (282)

En el documento mencionado se reconoce que son indicadores limitados a la cuantificación del uso y en parte a la calidad del uso, pero no a las causas y consecuencias del mismo y señala que:

*Los indicadores son variables referidas a servicios, concebidas para caracterizar las prácticas seguidas en una muestra representativa de servicios de salud. Aunque el uso de medicamentos está sujeto también a la influencia de numerosos e importantes factores que actúan en otros niveles administrativos del sistema de salud y en la comunidad, los indicadores del uso de medicamentos no cuantifican ese tipo de factores (282).*

En el citado documento se dice que los indicadores propuestos son útiles para: describir las prácticas terapéuticas en vigor, comparar el funcionamiento de determinados servicios o prescriptores, vigilar y supervisar periódicamente las prácticas de uso de determinados medicamentos y evaluar los efectos de una intervención.

Los EUM se han desarrollado alrededor de tres intereses fundamentales: 1. identificar, desarrollar y evaluar estrategias de mercado; 2. conocer y evaluar la calidad de la atención en salud; y 3. determinar la magnitud del gasto en medicamentos para optimizarlo (132, 281). Futuras investigaciones podrán dar cuenta sobre cómo ha variado y varía el énfasis en estos aspectos, en función del momento, lugar y predominio de intereses. Una hipótesis para contrastar, es que el interés predominante parece haber sido el comercial, lo que se manifiesta en la preeminencia de los estudios sobre volúmenes de consumo. Otra hipótesis es que el surgimiento de la actual preocupación por mejorar y auditar la calidad de la atención en salud, que va de la mano con la preocupación por los efectos económicos centrados en la magnitud del gasto en medicamentos y en búsqueda de mayor eficiencia en prestación de servicios asistenciales, es una manifestación de la disputa de capitales (económicos, políticos y simbólicos), en la cual la población general, el Estado y las empresas aseguradoras y prestadoras de servicios de salud logran una presencia más activa y un reacomodo de fuerzas, en procura de mayor eficiencia y contención del gasto en especial en medicamentos; en un campo en el que la hegemonía ha pertenecido a la industria farmacéutica; la discusión está en definir quién va a apropiarse los capitales arrebatados a

la industria farmacéutica; todo parece indicar que son las empresas aseguradoras en nombre del capital financiero, tal como lo proponen Waitzkin e Iriart (48, 148)

### 3.3.2 Las causas del uso inadecuado de los medicamentos

La investigación del uso de los medicamentos es una parte esencial de la farmacoepidemiología, pues describe la extensión, naturaleza y determinantes de la exposición a los medicamentos (132, 278)

Además de conocer los patrones y la magnitud del uso inadecuado es importante tener información sobre las “razones por las que los medicamentos se usan de manera irracional, para seleccionar estrategias apropiadas, efectivas y aplicables. A menudo, las personas tienen razones muy racionales para usar los medicamentos de un modo ‘irracional’ (283).

Sachdeva afirma que: “en cualquier país una gran cantidad de factores socio-culturales contribuyen a la manera como los medicamentos son utilizados” (278), traducción libre.

Shalini y colaboradores señalan el analfabetismo, la pobreza, la utilización de múltiples sistemas de atención en salud, la publicidad sobre medicamentos, la venta de medicamentos sin prescripción, la información sesgada sobre medicamentos como algunos de los factores socio-culturales (279)

Al indagar por las causas del uso inadecuado de medicamentos, en un documento de OMS se dice que:

*Entre las causas del uso irracional se cuentan la falta de conocimientos, habilidades o información independiente, la disponibilidad sin restricciones de los medicamentos, el exceso de trabajo del personal sanitario, la promoción inadecuada de medicamentos y las ventas de medicinas basadas en el ánimo de lucro (22).*

En otro documento de referencia de OMS se menciona que los estudios de utilización de medicamentos y la farmacoepidemiología sirven para aportar información sobre: patrones, calidad, determinantes y resultados del uso de los medicamentos. Respecto de los determinantes dice:

*Ellos incluyen las características del usuario (p.e. parámetros sociodemográficos y actitudes hacia los medicamentos), características del prescriptor (p.e. especialidad, educación y factores que influyen las decisiones terapéuticas) y características de los medicamentos (p.e. propiedades terapéuticas y asequibilidad) (132), traducción libre.*

Stevens y colaboradores, en una reflexión sobre la investigación cualitativa en la prescripción de medicamentos, señalan que la mayor parte de la investigación sobre prescripción son estudios en torno de estadísticas de prescripción:

*[...] los métodos cuantitativos pueden decirnos qué se prescribe, mientras las metodologías cualitativas pueden explicar cómo se toman las decisiones para prescribir un medicamento en particular. Los métodos cualitativos han ganado aceptación en la arena biomédica [...] Sin embargo, su potencial completo aún no ha sido alcanzado (284), traducción libre.*

Los estudios sobre el uso de los medicamentos parecen orientarse más a realizar una descripción de la cantidad y calidad del uso de los medicamentos y de algunos factores asociados, con poca preocupación por identificar, explicar y comprender los motivos del uso, adecuado o no, de los medicamentos; y menos preocupación por efectos distintos de los biomédicos y la eficiencia del gasto. Investigaciones futuras podrán dar cuenta sobre la proporción en se estudian las causas del uso inadecuado de los medicamentos, el enfoque de dichos estudios y que tanto se estudian los efectos no biomédicos del uso de los medicamentos.

La OMS desarrolló un manual que presenta métodos cualitativos aplicados para obtener información útil en el diseño de intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos. En dicho manual se señala:

*[...] los estudios para examinar las razones que subyacen a los problemas en el uso de los medicamentos deben dirigirse tanto a proveedores y pacientes, como a sus interacciones. Estos estudios deben ser suficientemente amplios para considerar la complejidad de los factores culturales, sociales, económicos y estructurales que pueden influir en el comportamiento. Los métodos cualitativos aplicados pueden ser utilizados para obtener este tipo de información con miras a diseñar intervenciones apropiadas (280), traducción libre.*

En la más reciente reflexión que presentan los expertos de OMS sobre la situación mundial de los medicamentos señalan que se conoce bastante sobre el uso de los medicamentos y cómo mejorarlo en atención primaria; y reconoce que poco se conoce en otros ambientes y proponen las siguientes áreas en las que se requiere mayor investigación:

*El uso de los medicamentos en comunidades, incluyendo vendedores informales en el sector privado; la prescripción y dispensación en el sector privado en los que los incentivos financieros alientan el uso exagerado de medicamentos y el uso de los medicamentos más costosos; el uso de medicamentos en los hospitales, particularmente con respecto del uso de antibióticos en los países en desarrollo; el establecimiento de mecanismos de aseguramiento de la calidad de la prescripción, incluyendo sistemas de monitoreo, supervisión y los comités de medicamentos y terapéutica; la implementación y monitoreo de la política nacional; el mejoramiento de la adherencia de los pacientes con enfermedades crónicas, particularmente desde que hay un incremento global en el número de pacientes que necesitan medicación crónica (81), traducción libre.*

Con base en los documentos citados, es posible agrupar en tres las causas propuestas, por el enfoque hegemónico, del uso inadecuado de medicamentos: problemas de



conocimiento, esto es, no se conoce lo que se debe hacer; problemas administrativos, según los cuales, se cometen equivocaciones en la ejecución de los procesos por falta de procedimientos estandarizados de trabajo y control sobre los mismos; y problemas normativos, en los que no se han promulgado las normas o estas no han sido suficientemente difundidas y aplicadas. Todos estos grupos de problemas se presentan en la publicidad, prescripción, dispensación-venta y administración-consumo de los medicamentos y son potenciados por la existencia de incentivos económicos perversos.

Un factor que aparece de manera reiterada, cuando se habla de las causas del uso inadecuado de medicamentos, es la actividad publicitaria de la industria farmacéutica; pues está demostrado que por medio de ella se ejerce un importante papel en la orientación de pacientes, población general y trabajadores de la salud a la hora de seleccionar los medicamentos a consumir, recomendar o prescribir (178, 220).

Para lograr el objetivo de incrementar ventas, la publicidad exagera los beneficios y minimiza los riesgos del uso de los medicamentos, para lo que acude a los sentimientos y emociones de las personas, verdades parciales y mentiras, más que a las razones y evidencias científicas. La publicidad sobre medicamentos se presenta de las más diversas formas, con frecuencia con la apariencia de actividades informativas o educativas, las cuales tienen mayor impacto, pues el receptor del mensaje lo recibe pensando que se trata de información científica (178, 220). Lo que debe ser claro y no permitir engaños, es que la industria farmacéutica ni informa, ni educa sobre medicamentos o salud. La industria hace publicidad de sus productos.

Los expertos de OMS hacen énfasis en que una de las razones principales para no lograr mayores avances en el uso de los medicamentos, es la falta de institucionalizar la promoción de su uso racional en muchos países, especialmente en los “en vías de desarrollo”, lo que se evidencia en que no existen estructuras para coordinar y monitorizar las políticas y ha existido poca inversión y motivación por parte de los gobiernos para invertir en la promoción de un uso prudente de los medicamentos (81). A partir de esta observación sugieren que una de las causas del uso inadecuado de medicamentos parece ser el “subdesarrollo”, a lo que se suma que la industria farmacéutica invierte gran cantidad de recursos en promover el consumo de sus productos.

Los programas de seguridad del paciente, analizados en otro capítulo, sintetizan la causas del uso inadecuado de medicamentos en lo que denominan errores de medicación<sup>17</sup>. Este abordaje parte de la idea que los errores de medicación surgen por fallas en el conocimiento (información, comunicación y educación) y en su aplicación (regulación y administración). Las primeras por ausencia o interpretación errada de la información existente. Los segundos, por la falta de implementación de buenas prácticas o de controles en los procesos involucrados (prescripción, dispensación, venta,

---

<sup>17</sup> Error de medicación es “cualquier evento prevenible que puede causar o llevar a un uso inapropiado de la medicación o a un daño en el paciente mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor” 285. Organización Mundial de la Salud. Más que palabras. Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente. Versión 1.1. Informe técnico definitivo: WHO; 2009..

administración y consumo) (142-146). Como se verá más adelante, esta visión es demasiado restringida para entender por qué ocurren estos supuestos “errores”.

### **3.3.3 Intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos**

Las intervenciones derivadas de la manera descrita de entender las causas del uso inadecuado de medicamentos van dirigidas a mejorar el acceso y la capacidad de selección e interpretación de las fuentes de información por parte de trabajadores de salud y consumidores (medidas educativas); al desarrollo de sistemas de garantía de calidad en los procesos de prescripción, dispensación, administración y consumo de medicamentos (medidas administrativo-gerenciales); y la implementación de normas que orienten el uso de los medicamentos (medidas regulatorio-normativas). Estas intervenciones han mostrado resultados poco halagadores y con efectos de corta duración (81, 132, 286, 287).

La OMS identifica y propone doce intervenciones fundamentales para promover el uso racional de medicamentos (22, 81), medidas que se pueden agrupar de la siguiente manera:

#### Medidas regulatorias

1. Contar con un organismo nacional multidisciplinario autorizado para la coordinación y supervisión de políticas de uso de medicinas
2. Definir una lista de medicamentos esenciales basada en los tratamientos elegidos
3. Establecer directrices clínicas basadas en evidencias
4. Eliminar incentivos financieros perversos que conducen a la prescripción irracional
5. Establecer y cumplir una regulación apropiada, que incluya normas para asegurar que las actividades de promoción de medicamentos cumplan con los criterios éticos para la promoción de medicamentos adoptada por la OMS.

#### Medias administrativas

6. Disponer de comités para medicamentos y terapéutica en distritos y hospitales
7. Promover sistemas de supervisión, auditoría y retroalimentación en las instituciones
8. Disponer de suficiente gasto público para garantizar la disponibilidad equitativa de medicinas y personal de salud

#### Medidas educativas

9. Promover entrenamiento en fármaco-terapia basada en problemas en los programas de estudios universitarios
10. Implementar actividades de educación médica continua como requisito para el desempeño de la profesión
11. Producir y proporcionar información independiente sobre medicinas
12. Promocionar la educación pública sobre los medicamentos

Los expertos en el tema plantean, que aunque se conocen muchas intervenciones exitosas para mejorar el uso de los medicamentos, el progreso global se limita a proyectos demostrativos y que se han ejecutado pocos proyectos a escala nacional. Se

reconoce que globalmente las intervenciones han tenido poco éxito. Por ejemplo, tras analizar 313 estudios, realizados en atención primaria en países en desarrollo, que evaluaron 386 diferentes intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos, los expertos concluyeron que solo se evaluaron adecuadamente 121 intervenciones en 81 estudios, que la mayoría de intervenciones evaluadas fueron educativas, que las mejores son las multifacéticas que incluyeron actividades educativas y administrativas (82).

En su más reciente evaluación del tema los expertos de OMS resumen así sus recomendaciones:

*Los países deben implementar programas nacionales de medicamentos para coordinar intervenciones a largo plazo en múltiples niveles del sistema de atención en salud para mejorar el uso de los medicamentos en el sector público y privado.*

*Las intervenciones multifacéticas exitosas se deben elevar al nivel nacional de manera sostenible, incorporando sistemas de monitoreo usando indicadores validados para monitorear el impacto a largo plazo.*

*Las intervenciones se deben orientar al uso de los medicamentos en la comunidad, con particular foco en la educación de los niños en las escuelas y proveedores de información en las farmacias y ventas de medicamentos en el sector informal, regular las actividades promocionales de medicamentos e involucrar a la sociedad civil, tales como representantes comunitarios y cuerpos profesionales (81), traducción libre.*

Las recomendaciones para los países “en vías de desarrollo” van orientadas a seguir el camino de los países “desarrollados”; lo que se demuestra en la importancia que se da a establecer un organismo nacional encargado del tema; construir y financiar la infraestructura de soporte para la vigilancia de la calidad del uso y el seguimiento de las intervenciones, por ejemplo el desarrollo de bases de datos electrónicas administrativas, de registros médicos y de aseguramiento; la conformación de organismos nacionales de coordinación y monitoreo; y el establecimiento de diversas regulaciones. Con la idea que la infraestructura permitirá educar, vigilar y controlar el cumplimiento de las normas establecidas (81).

Se reconoce que los intereses de la industria farmacéutica dificultan la solución del problema, pues los conocimientos se construyen con base en sus intereses, la industria limita la difusión de los conocimientos que no le favorecen y por medio de su actividad publicitaria difunde información distorsionada. El asunto se intenta resolver por medio de regular, vigilar y controlar la actividad publicitaria y el establecimiento de códigos de conducta. Las normas sobre publicidad de medicamentos tienen dos elementos centrales: 1. los mensajes publicitarios deben ceñirse a lo establecido en el registro sanitario, de especial interés es lo referido a indicaciones aceptadas, beneficios y riesgos conocidos. 2. La publicidad debe proporcionar información balanceada de beneficios y riesgos (288-290).

La publicidad dirigida al consumidor de los medicamentos de venta libre es globalmente aceptada. La argumentación para ello son el respeto de la libertad de expresión y empresa, el apoyo a la toma de decisiones informadas y autónomas por parte del

consumidor (soberanía del consumidor) y la disminución de la demanda de servicios asistenciales de salud. Como se deduce fácilmente, a la industria farmacéutica le interesa que la mayoría de sus productos sean considerados de venta libre, pues así evita la intermediación de los prescriptores y puede realizar publicidad directa al consumidor, lo que aumenta ventas y rentabilidad del negocio.

Existe debate alrededor de permitir o no la publicidad dirigida al consumidor sobre los medicamentos de prescripción; solo en Estados Unidos de Norte América y en Nueva Zelanda es permitida. Recientemente la Unión Europea se reafirmó en la negativa a permitirla, a pesar de la intensa presión ejercida por la industria farmacéutica, que es consciente de las ganancias que dicha publicidad significa. Seguramente, esta publicidad dirigida al consumidor es en parte responsable de que en Estados Unidos se consuma el 40% de los medicamentos consumidos mundialmente, con solo un 4,5% de la población. Dada la creciente disponibilidad de internet, desde hace unos años se discute la necesidad de establecer normas para regular la publicidad sobre medicamentos que se hace por este medio. Simultáneamente se reconoce que ni la FDA, ni ninguna agencia similar, tienen capacidad para vigilar y controlar la publicidad que se hace de los medicamentos (31).

La experiencia muestra que ni las normas, ni los códigos éticos sobre publicidad de medicamentos se respetan y que las sanciones por el incumplimiento de las normas no han impedido que las trasgredan; de hecho, se sabe que dentro del presupuesto de algunos laboratorios hay un rubro destinado a pagar dichas sanciones, los ingresos obtenidos derivados de la publicidad engañosa y de la transgresión de la normativa sobre publicidad son mayores que el pago de las sanciones (31).

Dado que la propuesta bandera de la OMS para mejorar el uso de los medicamentos es el establecimiento de Listados de Medicamentos Esenciales (LME), se presentan algunas reflexiones en torno a ellos.

#### ▪ **Medicamentos esenciales y uso adecuado de medicamentos**

La política de medicamentos esenciales surge en los años setenta del siglo pasado, como herramienta para mejorar la utilización y el acceso a los medicamentos, objetivos a los que logra contribuir (291).

El fundamento para mejorar el uso de los medicamentos con los Listados de Medicamentos Esenciales (LME) radica en que, además de parecer obvio, existen evidencias de que es más fácil conocer las características de un reducido número de medicamentos: los más eficaces, seguros, eficientes y orientados al perfil epidemiológico del país; por tanto, se utilizan de mejor modo, se disminuyen las posibilidades de error por parte de los prescriptores y es más fácil garantizar la calidad, vigilancia, adquisición, almacenamiento, distribución y negociación de precios de un número reducido de medicamentos (289). Es materialmente imposible que una persona pueda conocer en profundidad los miles de medicamentos existentes en el mercado. Con los LME se alcanza el objetivo de mejorar la calidad del uso de los medicamentos, se evita el despilfarro de recursos y se logra un impacto favorable en acceso y equidad (255).

Se ha difundido la idea que la política de medicamentos esenciales pretende disponer de “medicamentos de segunda clase para pobres”, que limitan tanto la libertad de prescripción de los médicos, como la disponibilidad de “valiosas” opciones terapéuticas a los pacientes. En fin, se argumenta que son un atentado contra la libertad de prescripción, de mercado y de innovación y contra el derecho a recibir atención de calidad (289).

Es fácil percibir que en la base de estas discusiones en torno de los medicamentos esenciales, existen tensiones originadas en la confluencia de diversos intereses, económicos, políticos y culturales de los sujetos sociales involucrados. En estas discusiones se argumenta la necesidad de respetar la “libertad de mercado y de prescripción”, la obligación de satisfacer las necesidades de salud de la población y se cuestiona la objetividad y transparencia a la hora de definir la composición de los listados de medicamentos esenciales.

Se entrecruzan en las discusiones sobre los LME las disputas de mercado (libertad de mercado), las coberturas de los sistemas de aseguramiento (viabilidad financiera del sistema), la legitimación del papel de prescriptores (libertad de prescripción), el derecho al acceso a los medicamentos necesarios (parte del derecho a la salud) y las preocupaciones por objetividad y transparencia en la selección de los LME (buena gobernanza); como parte de los asuntos de regulación y uso de los medicamentos.

En apartados anteriores se discutió la falacia del libre mercado, reflexiones que se pueden extrapolar a la cacareada “libertad de prescripción”; existen pruebas abrumadoras de que las diferentes estrategias publicitarias de la industria farmacéutica tienen un papel preponderante para definir el comportamiento prescriptivo de los médicos (178).

Con respecto a las necesidades de medicamentos, en otros apartados se presentan elementos que permiten comprender que corresponde a una construcción social cuyo resultado depende de la interrelación de intereses, necesidades, recursos y perspectivas de los sujetos sociales involucrados, a la correlación de fuerzas en el campo; a las que se supeditan las necesidades biomédicas de los pacientes.

Con respecto a la intención de ganar en objetividad y transparencia en los LME, recientemente se insiste en que su construcción y actualización se base en guías de manejo elaboradas con base en evidencias (255). Sin embargo, las guías tampoco son neutrales o asépticas y el hecho de que reivindiquen ser elaboradas con base en evidencias tampoco las exime de problemas. Para resaltar esto, Gaminde y Gago inician su escrito con las siguientes dos citas:

*Lo primero y más importante es que las guías no pueden ser mejores que la evidencia que las sustenta [...] El verdadero problema –insiste David Healy– es que la industria farmacéutica controla la evidencia científica en la que se basa la práctica clínica (292).*

En una evaluación de más de 200 guías de diferentes países, se informa que más de un tercio de los autores declararon relaciones comerciales con compañías farmacéuticas,

afectando a cerca del 70% de guías. Adicionalmente, casi la mitad de las guías no proporcionó información sobre conflictos de intereses (293).

Aún más llamativo, es que en el reporte del comité de expertos de la OMS de 2003 (291), que se encargó de revisar el LME, se mencionó que la International Federation of Pharmaceutical Manufacturing Associations (IFPMA) declaró su preocupación respecto de la transparencia del proceso de decisión del comité, cuestionó la selección de los miembros del comité y sugirió que todos los miembros del comité debían hacer públicos sus conflictos de intereses y que el concepto técnico de la industria no fue tenido en cuenta; los pájaros tirándole a las escopetas.

### **3.3.4 Corolario**

Se reconoce que el uso inadecuado de medicamentos es problema importante y persistente, a pesar que los expertos dicen conocer las causas que lo producen y las intervenciones para mejorarlo.

1. Para atender los problemas de conocimiento que llevan al uso inadecuado de medicamentos, las intervenciones van dirigidas a investigar el uso de los medicamentos en términos de cantidad, calidad y costo de la utilización de los mismos; a mejorar el conocimiento de los efectos benéficos y adversos en las condiciones de la práctica clínica habitual; a mejorar las técnicas y fuentes de información, comunicación y educación sobre medicamentos, a prescriptores y población general, en lo que juega un papel importante el desarrollo de fuentes de información independientes de los intereses comerciales de la industria farmacéutica.
2. Para atender los problemas administrativos, las intervenciones están dirigidas a desarrollar los sistemas de garantía de calidad en los servicios de salud, implementar buenas prácticas acordes con lo que la ciencia actual estipule.
3. Para atender los problemas regulatorios hay que establecer las normas de manera transparente con base en los mejores conocimientos científicos, medicina basada en evidencias (MBE); con participación de todos los interesados (buena gobernanza). Sin embargo, el problema persiste y parece crecer.

### **3.3.5 Limitaciones del modelo para comprender y abordar los problemas de uso inadecuado de los medicamentos**

Hablar del uso adecuado de medicamentos significa que hay que usarlos según ordena el conocimiento actual sobre su eficacia y seguridad. Así que lo central en la discusión son los fundamentos del conocimiento actual sobre los medicamentos, pues idealmente las normas se establecen con base en los conocimientos científicos que se tengan sobre un tema y las medidas administrativas tienen como fin lograr que las normas se cumplan de la manera más expedita y eficiente.

Algunos aspectos problemáticos en relación con el conocimiento actual sobre efectos benéficos y adversos de los medicamentos son ampliamente reconocidos:

- Todo conocimiento tiene las limitaciones propias de su historicidad. Algunos conocimientos que hoy son considerados ciertos mañana no lo son. Los continuos cambios en la terapéutica son prueba de ello; interminablemente se descubren nuevos efectos adversos producidos por los medicamentos, se proponen nuevos usos para viejos medicamentos y se reevalúan o ponen en duda la utilidad de los medicamentos utilizados; los ejemplos de estos últimos son múltiples; la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia (100); el uso de hierro en forma de medicamento en embarazadas (294-296); el uso de antidepresivos en pacientes con formas no severas de esta condición (31, 297).
- La agenda de investigación sobre medicamentos, en cuanto a contenidos, métodos y sentidos la lidera la industria farmacéutica, que lo hace desde sus intereses, necesidades, recursos y concepción. En la investigación de nuevos medicamentos se imponen las necesidades del mercado y el capital sobre las del conjunto de la población; de manera que, por un lado existen las llamadas enfermedades desatendidas, sobre las que poco se investiga por no ser atractivas comercialmente y, por otro lado, proliferan investigaciones sobre medicamentos con predominio del interés comercial en temas que garantizan rendimientos financieros. En el ámbito de la investigación se conoce como Gap 10/90, para hacer referencia a que hace unos pocos años se invertía el 90% de recursos en investigación en temas que afectan al 10% de la población más adinerada, en años recientes la proporción ha cambiado, pero la diferencia sigue siendo escandalosa (37, 298). Los expertos de OMS reconocen que con el actual sistema, el sector privado tiene incentivos para investigar en los mercados que encuentren rentables, pero no en los que sean prioridad de salud pública (230).
- Una de las bases fundamentales del conocimiento actual sobre los medicamentos son los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA). Los expertos consideran que los ECCA proporcionan el mayor nivel de evidencia. En el capítulo de este estudio sobre los nuevos medicamentos registrados en 2006 en Colombia se presentan y analizan las controversias alrededor de ellos. Baste mencionar aquí, que aunque los ECCA tienen una lógica interna muy sólida, no representan las condiciones de uso de los medicamentos en la práctica clínica habitual, sobredimensionan la utilidad de los medicamentos y tienen poco poder para detectar efectos clínicos adversos relevantes (16, 299-302). Los ECCA previos a la comercialización están diseñados para cumplir las exigencias del registro sanitario, son muy eficientes para demostrar eficacia con mínima evaluación de seguridad, lo que facilita la pronta introducción de nuevos medicamentos en el mercado, pero no el avance terapéutico (20).
- Se reconoce ampliamente que no todos los resultados de las investigaciones se dan a conocer, hay una tendencia a dar a conocer solo aquellos resultados que favorecen a quienes financian y/o realizan las investigaciones (189, 303-305). No solo no se publica toda la información, sino que la que se publica distorsiona los resultados de los estudios (306). Por ejemplo, Jefferson y colaboradores realizaron en 1999 una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de neuraminidasa, fármacos que se utilizan para tratar la influenza. Actualizaron la revisión en 2006 y 2008 y llegaron a conclusiones similares: estos fármacos son eficaces para prevenir la aparición de complicaciones y disminuir la transmisión del virus. Sin embargo, cuando hicieron la actualización en 2009 se

dieron cuenta que sus conclusiones previas se habían basado en información incompleta y al parecer distorsionada, lo que los condujo a concluir que:

*Numerosas inconsistencias detectadas en la evidencia disponible, seguidas por la imposibilidad de acceso adecuado a los datos, socava la confianza en nuestras conclusiones anteriores sobre el oseltamivir. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados independientes para resolver estas incertidumbres [...] El proceso actual para realizar revisiones sistemáticas no es suficientemente riguroso y en algunos casos corre el riesgo de convertirse en publicidad calificada, no solicitada, para la industria [se preguntan] ¿qué tan robusta puede ser la evaluación independiente de los medicamentos cuando se realiza en un mundo donde los datos son propiedad privada? [Además de interesantes asuntos metodológicos proponen] investigadores, el público los medios científicos y profanos deben trabajar juntos para presionar a la industria para que asuma la responsabilidad ética de liberar la información por el interés público. [Cierran su reflexión diciendo] si usted ingiere algún medicamento necesita saber qué tanto funciona, en serio.(307), traducción libre.*

- Hay gran preocupación por los efectos perversos que introducen los conflictos de interés de los investigadores en los resultados de la investigación clínica, tanto por los propios intereses de los investigadores, como por sus relaciones “no transparentes” con la industria farmacéutica; asunto que desde hace algunas décadas se reactiva periódicamente en el ámbito público (308, 309). Uno de los últimos episodios en relación con este tema es el de tres reconocidos siquiátras de la universidad de Harvard; uno de ellos recibió cerca de 1,7 millones de dólares por contribuir a promocionar el diagnóstico de enfermedad bipolar en niños y el uso de ciertos antipsicóticos para tratarla, sin que existieran suficientes pruebas ni siquiera de la existencia de la enfermedad, ni de su frecuencia, ni de la utilidad de dichos medicamentos. En la carta en que aceptan su responsabilidad por no declarar sus conflictos de interés y la sanción institucional recibida por ello, dicen:

*[...] siempre pensamos que cumplíamos de buena fe con las políticas institucionales y que nuestros errores fueron honestos. Ahora reconocemos que debimos dedicar más tiempo y atención al detalle de lo orientado por estas políticas y de sus objetivos subyacentes (310), traducción libre.*

Tal como se menciona en el portal de internet de Sovereign Independen UK, pareciera que el único problema fue no declarar los conflictos de interés. No se consideraron el significado de la corrupción de la literatura científica, ni las consecuencias biomédicas de diagnosticar y medicar a una gran cantidad de niños alrededor del mundo. En el mencionado portal, se señala que según documentos revelados en el juicio, el principal involucrado prometió a Johnson & Johnson que los resultados de un estudio propuesto para ser realizado en niños preescolares soportaría la seguridad y eficacia de Risperidal® en este grupo de edad (297).



---

La figura 7 presenta el esquema del enfoque hegemónico sobre el problema de uso inadecuado de medicamentos, las intervenciones propuestas y las controversias en torno al mismo. Nótese que en el fondo está la búsqueda del equilibrio entre los intereses comerciales y los de salud pública. La idea es que hay un punto en el cual los dos se benefician sin afectar los intereses del otro.

Figura 7. Uso inadecuado de medicamentos, la mirada hegemónica.



Cuadros de fondo verde: Modelo explicativo hegemónico  
 Cuadros de fondo azul: Intervenciones  
 Cuadros de fondo rojo: Controversias del modelo

## **4 Capítulo 4. El registro sanitario de medicamentos: más que un asunto técnico-legal**

### **4.1 El registro sanitario de medicamentos: parte integral de la regulación sobre medicamentos**

El objetivo manifiesto de la regulación sobre medicamentos es garantizar el acceso, calidad y uso adecuado de los medicamentos y simultáneamente promover su innovación; para lo cual le competen muchas y diversas funciones.

La regulación sobre medicamentos aborda temas como las normas para investigación y desarrollo de nuevos medicamentos; los criterios para la expedición de registro sanitario a los medicamentos; la determinación de estándares de calidad en la producción, distribución y almacenamiento de los medicamentos; la aplicación de las normas sobre protección de la propiedad intelectual; la regulación de precios; la promulgación de normas sobre publicidad, prescripción, dispensación, venta y consumo; la implementación de sistemas de farmacovigilancia; el desarrollo de actividades de inspección, vigilancia y control de la calidad en la cadena del medicamento; y enfrentamiento de la falsificación (4, 289, 311-313).

El registro sanitario de medicamentos (RSM) es la autorización para comercializarlos. Por este medio, las agencias reguladoras establecen requisitos y condiciones para el ingreso, permanencia y salida de los medicamentos del mercado. El registro autoriza la comercialización e impone unas condiciones para dicha comercialización: indicaciones; contraindicaciones; venta libre o bajo prescripción médica; uso hospitalario; control especial; y contenido de rótulos, empaques, información a las diferentes audiencias y publicidad (289, 312, 313)

Para decidir cuáles medicamentos permanecen en el mercado, las agencias reguladoras realizan las actividades de inspección, vigilancia y control (IVC) de los medicamentos comercializados; IVC que va desde la investigación y desarrollo hasta el consumo final; en las diversas fases del “ciclo de vida del medicamento” se IVC el cumplimiento de las “buenas prácticas” en cada fase (289, 312, 313).

El RSM es un elemento central en la regulación de los medicamentos y tiene un lugar privilegiado en la dinámica social relacionada con ellos, pues de una parte la investigación de nuevos medicamentos se hace para cumplir los requisitos que exige el RSM; y de otra parte la producción, comercialización, promoción, prescripción,

dispensación y consumo están limitadas a aquellos medicamentos registrados y a las condiciones que les impuso el RSM (289, 312, 313).

Para el 2003 en el mercado colombiano existían 18.796 medicamentos de síntesis y 427 medicamentos con base en recursos naturales, a los que se les había expedido RSM (314). Se reconoce que los mercados grandes son complejos y difíciles de conocer para profesionales de la salud, más aún para los demás ciudadanos. Esta situación favorece los problemas de acceso, eficiencia y uso adecuado de los medicamentos, y dificulta la garantía de la calidad de los medicamentos comercializados así como las labores de IVC sobre ellos. Esta idea, sobre la que existe bastante evidencia, es el fundamento de la política de medicamentos esenciales (315, 316). Para hacer un uso adecuado de medicamentos se requiere una buena selección de los mismos y el RSM juega un papel fundamental en ello "... para que exista un uso racional de medicamentos deben primero existir solo productos racionales, y esto se logra a través de un efectivo sistema de registro" (317)

Habitualmente se señala que la regulación de medicamentos se encuentra en el dilema entre permitir y estimular el desarrollo de nuevos medicamentos, no ser una traba para la innovación y el mercado de medicamentos; y a la vez evitar que ingresen o permanezcan en el mercado medicamentos cuyo balance beneficio-riesgo sea desfavorable, no someter la población a riesgos innecesarios. Conflicto entre el crecimiento del sector productivo y la protección de la salud pública (2, 4, 88, 302, 313).

La industria farmacéutica manifiesta que las agencias reguladoras son demasiado lentas y hacen exigencias exageradas, lo que limita que la población se beneficie prontamente de los avances de la ciencia; se afirma que este asunto hace elevar el costo de los medicamentos nuevos y es una barrera para la innovación (4, 30). De otra parte, algunas organizaciones gubernamentales y no gubernamentales manifiestan su preocupación y denuncian casos en los cuales se pone en riesgo innecesario la salud de la población por otorgar o mantener registros sanitarios a algunos medicamentos, a pesar que la evidencia disponible sugiere que producen más riesgos que beneficios; señalan que prevalece el interés económico sobre el de salud pública (2, 31, 38, 227, 275).

Algunas evidencias sugieren que hasta ahora se ha impuesto una tendencia a disminuir las exigencias de seguridad, para facilitar la comercialización de los medicamentos, ha predominado el interés comercial sobre el de la salud pública (31, 38). Por ejemplo, en la FDA el tiempo para aprobar un nuevo medicamento pasó de 30 meses (1978 y 1983) a 13 meses (2002) (2).

La tendencia de mayor flexibilidad en las exigencias de seguridad está en permanente tensión con la que propende por mayores consideraciones de precaución y ambas reivindican la defensa de la salud pública desde lógicas diferentes. Una reivindica el disponer de nuevas posibilidades de tratamiento lo más precozmente posible; la otra, el evitar daños por la proliferación de intervenciones que no son bien conocidas. Cuando se autoriza el ingreso al mercado de medicamentos con más riesgo que beneficio se comete error tipo 1; cuando se impide o demora el ingreso de medicamentos con más beneficio que riesgo se comete error tipo 2. Algunos autores sugieren que las agencias reguladoras se cuidan más de cometer error tipo 1, pues quienes sufren las consecuencias son más fácilmente identificables y hacen más ruido, sus reclamos suelen

ser más atractivos y promocionados por los medios masivos de comunicación; mientras las víctimas de error tipo 2 pasan prácticamente inadvertidas (2, 30, 318).

La regulación sobre los medicamentos se ha transformado en respuesta a los problemas que han emergido en el curso de la historia y la dinámica social que los ha acompañado (15). Las primeras normas modernas sobre medicamentos se promulgaron en la segunda mitad del siglo XIX y primeras décadas del siglo XX (319). Por ser la más reconocida, referenciada y una de las más antiguas, la regulación de medicamentos en estados Unidos de Norteamérica servirá para ejemplificar lo acontecido en el mundo alrededor del tema.

## 4.2 La regulación sobre medicamentos en Estados Unidos de Norte América

En 1820 se estableció la Farmacopea Norteamericana (USP), en la que se promulgan desde entonces los estándares que deben cumplir los medicamentos. En 1848 se aprobó, en Estados Unidos de Norteamérica, una ley para la inspección de medicamentos importados y para detener el ingreso de medicamentos adulterados. Las normas que siguieron fueron dirigidas a enfrentar la falsificación y adulteración de medicamentos y alimentos, a controlar la calidad (prácticas de elaboración y verificación de contenido) y el comercio de medicamentos (protección a la propiedad industrial, desarrollo de asuntos tributarios, limitación de la circulación de medicamentos con potencial adictivo y de los denominados medicamentos secretos<sup>18</sup> y control a la publicidad de aquellos a los que se atribuía beneficios no certificados por la comunidad médica) (15, 320). En Estados Unidos esta tendencia llegó a un punto crítico con la promulgación de la Foods and Drugs Act de 1906, por medio de la cual se constituyó la FDA y se prohibió el comercio interestatal de alimentos, bebidas y drogas falsificadas (misbrand) o adulteradas. En el anexo C se presenta una tabla con la cronología de la normativa sobre medicamentos en Estados Unidos de Norteamérica, elaborada con base en las fuentes secundarias consultadas

Desde muy temprano los legisladores percibieron que el asunto de la regulación sobre medicamentos es comercial y no eminentemente técnico, como lo demuestra que en 1924 la *“Corte Suprema de Estados Unidos de Norteamérica ordenó a la FDA que condenara cualquier afirmación, diseño o dispositivo en los rótulos de los productos que pudiera confundir o engañar, aunque fuera técnicamente cierto”*<sup>19</sup> (319).

<sup>18</sup> En su escrito sobre el caso colombiano García V señala que es difícil establecer una clara diferenciación semántica entre “remedio secreto” y “específico”, cita la siguiente definición: “Se entiende por remedio secreto aquel cuya composición se ignora. No está prohibida su venta [...] nadie puede venderlo si no media prescripción de un médico”. Señala que al menos para el caso francés la diferencia fue más bien legislativa, “Si el medicamento había sido patentado se hablaba de “específico”, “especialidad” o “medicamento de patente”, aunque la patente no garantizaba la calidad o eficacia del producto. En caso contrario se le denominaba “remedio secreto””. Algunos productos se elaboraban según la fórmula de su propietario, la cual podía ser conocida (específicos, especialidades o medicamentos de patente) o no (remedios secretos), a diferencia de los productos oficinales, los que se preparaban según se indicaba en alguno de los documentos de referencia (Códigos o farmacopeas).

<sup>19</sup> Se puede argumentar que las afirmaciones que se presentan en los registros sanitarios en la actualidad, tales como útil o indicado o aprobado para tal condición clínica son técnicamente ciertas, pero se prestan a confusiones y engaños. Adicionalmente, llama la atención que a pesar de existir antecedentes tan tempranos

Strom señala que las crisis han sido el motor de la normativa sobre medicamentos. La crisis del etilenglicol en 1937 condujo a que se promulgara la Federal Food, Drug, and Cosmetic (FDC) Act en 1938, que señaló el inicio de una nueva era en la regulación sobre medicamentos, en ella se estableció la demostración de seguridad como requisito previo a la comercialización de nuevos medicamentos (15, 319).

La “tragedia de la talidomida” en 1961 condujo a la promulgación de la Kefauver-Harris Drug Amendments en 1962, la que es considerada la primera exigencia de demostración de eficacia a los medicamentos. La demostración de eficacia se debatía entre los ensayos clínicos y el éxito comercial, prueba de ello es que en 1970 la Corte de Apelaciones dictaminó que el éxito comercial, por sí mismo, no es evidencia sustancial de eficacia y seguridad (15, 319, 321, 322).

La normativa continuó centrada en la regulación del mercado y de la investigación para demostración de eficacia y seguridad. Se considera que la FDA Modernization and Accountability Act de 1997 es la reforma más importante hecha a la FDA desde 1938, en ella se buscó facilitar el ingreso de nuevos medicamentos al mercado y se mantuvo el cobro de derechos por el uso de los servicios que la FDA presta a la industria (Prescription Drug User Fee Act of 1992), asunto controversial pues implica que el regulador depende económicamente de la industria que pretende regular, asunto que las evaluaciones recientes ven como inconveniente (122, 319).

Los temas abordados por las normas son expresión de los intereses de las fuerzas sociales presentes en el campo. Por ejemplo, a la industria farmacéutica le interesa el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aceptadas (Access to Medical Treatment Act 1997), agilizar y facilitar la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos (323). A la agencia reguladora le interesa aumentar su autoridad y recursos de la FDA (Food and Drug Administration Amendments Act de 2007); a los aseguradores e intermediadores en la prestación de servicios de salud les interesa contener el costo de medicamentos (Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act de 2003); a los académicos independientes les interesa mejorar los conocimientos de los efectos biomédicos de los medicamentos (establecimiento de base de datos de registro de ensayos clínicos en 1999, el Quality Act en 2000, The Best Pharmaceuticals for Children Act en 2002, Drug Safety oversight Board en 2005, The Comparative Effectiveness Research Act de 2009. Todos reivindican los intereses de los pacientes y buscan su respaldo.

Como parece evidente, las más recientes normas sobre medicamentos, además de continuar profundizando la regulación sobre mercado, calidad, seguridad y eficacia, empiezan a reglamentar la utilización de los medicamentos (selección de listados de medicamentos esenciales iniciativa oficial de OMS desde 1979, desarrollo de políticas de medicamentos genéricos). En las últimas dos décadas, se ha hecho énfasis en la regulación de la calidad y eficiencia de los servicios asistenciales de salud, como parte

---

en la legislación, los temas de publicidad hayan tenido tan escaso desarrollo y atención normativos, si se los compara con los dedicados a los temas de calidad o falsificación. Una hipótesis para contrastar en futuras investigaciones, es que mientras la normativa de publicidad funciona como freno a los abusos en el mercado de medicamentos, la normativa sobre calidad y falsificaciones favorece los intereses de la industria farmacéutica más poderosa, lo que ayudaría a explicar el curso y contenido de la normativa actual entorno de los medicamentos.

del desarrollo de sistemas de garantía de calidad en las diferentes áreas y en íntima relación con el auge de los programas de seguridad de los pacientes (127, 146), la promoción del seguimiento de guías de tratamiento (324), el desarrollo de estudios farmacoepidemiológicos y las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias (18).

La cronología presentada permite afirmar que en la regulación sobre medicamentos surgen primero normas para regular directamente el mercado, luego sobre las prácticas de elaboración (calidad); más adelante, sobre el estudio de los efectos adversos (seguridad) y posteriormente sobre la demostración de utilidad (eficacia). Solo en los últimos años aparecen normas para mejorar la utilización de los medicamentos, con el argumento de intentar contener el impacto económico nocivo sobre la viabilidad financiera de los sistemas de salud (eficiencia) (15, 319, 321).

Valdría la pena profundizar en estudios posteriores en si la secuencia temporal, el desarrollo y el contenido de la legislación sobre medicamentos corresponde a cambios en necesidades, intereses y correlación de fuerzas entre los sujetos sociales involucrados. Parece haber prevalecido la hegemonía de los intereses, las necesidades, los recursos de poder y la concepción de salud de la industria farmacéutica. Por ejemplo, el reciente incremento en el interés por mejorar la eficiencia en el uso de los medicamentos está correlacionado con lo que Waitzkin e Iriart denominan el auge de la atención gerenciada en salud, más preocupada por el rendimiento económico del capital financiero representado en las empresas aseguradoras que en la salud pública, es una forma en que el capital financiero multinacional accede a los recursos destinados para la salud y la seguridad social (48, 325).

## **4.3 La regulación sobre medicamentos en Colombia.**

### **4.3.1 Surgimiento del registro sanitario de medicamentos en Colombia:**

La aparición de la legislación sobre medicamentos en Colombia, al igual que en otras partes del mundo, siguiendo el lugar geopolítico de los países regiones, se dio en la confluencia de varios procesos, entre los que se pueden contar:

- El desarrollo suficiente de la química, la farmacia (identificación, aislamiento y purificación de sustancias) y la medicina (identificación de problemas de salud pública serios y disposición de herramientas terapéuticas eficaces) y desarrollo de las profesiones relacionadas con ellas.
- La capacidad de producir medicamentos a nivel industrial.
- El desarrollo y crecimiento del consumo y comercio de medicamentos.
- La conciencia de problemas derivados de la proliferación descontrolada de todo tipo de productos para la salud.
- Un cierto desarrollo del Estado, en especial del poder central.

Todo lo enunciado se fue concretando a lo largo del siglo XIX y la primera mitad el siglo XX (320, 326).

Desde finales del siglo XVIII, con el objetivo de vigilar el comercio de medicamentos y la profesión de farmacéuta, entre los deberes del Protomédico estaba el de realizar inspecciones regulares a las farmacias (320, 326).

Para lo que interesa en este apartado, es posible indagar los orígenes y bases de la regulación farmacéutica en Colombia en la constitución de 1886, en el artículo 19 del título 3, sobre los derechos y garantías sociales. Allí se menciona que las autoridades están instituidas para proteger a todas las personas residentes en Colombia, en sus vidas, honra y bienes y, en el artículo 44 se legisla sobre la inspección a las industrias y profesiones en lo relativo a la moralidad, la seguridad y la salubridad públicas (Constitución Política de la República de Colombia, 1886, Título III, Artículo 19).

La Ley 30 de 1886 creó la Junta Central de Higiene y permitió que el servicio organizado de higiene empezara a funcionar de manera centralizada (327); una de las comisiones en que se estructuró la Junta se encargó, entre otras, de la policía farmacéutica (reglamento emitido el 21 de marzo de 1907)(328). Quevedo y colaboradores señalan esta Ley como la primera decisión normativa del Estado colombiano de asumir la higiene pública (329). El anexo D presenta una tabla con la cronología de la normativa sobre medicamentos en Colombia, elaborada con base en las fuentes secundarias consultadas.

La normativa sobre medicamentos surge ligada a la normativa general de la higiene pública, en el final del siglo XIX y en las primeras décadas del siglo XX, en un marco en el que las preocupaciones principales de la higiene pública, fueron la sanidad portuaria y la prevención y tratamiento de las enfermedades infectocontagiosas: “la reestructuración de la higiene pública impulsada por la Ley 33 de 1913 [...] fue una de las condiciones para el surgimiento del control de la circulación de medicamentos a comienzos del siglo XX” (326, 327).

Las primeras normas relacionadas con los medicamentos hicieron referencia a asuntos comerciales, arancelarios y al control de la producción y comercio del opio (326).

*Como lo muestran algunos estudios y proyectos de ley publicados entre 1908 y 1912 con el objeto de reformar la política arancelaria del país, durante las primeras dos décadas del siglo XX, la política del tráfico de medicamentos inquietaba especialmente a los comerciantes y a los funcionarios del poder legislativo, interesados en el diseño de una política de impuestos justa con los comerciantes y viable para el crecimiento de la industria nacional (326).*

En los primeros veinte años del siglo XX predominaba la farmacia como la elaboración no industrializada de preparados, con o sin fórmula secreta. Con la Ley 11 de 1920 se crea la Comisión de Especialidades Farmacéuticas (CEF), origen de las Licencias Farmacéuticas que posteriormente se transformaron en el registro sanitario de medicamento (RSM); y empieza a manifestarse la protección de los medicamentos de patente o específicos<sup>20</sup>, por medio de un control creciente al comercio de remedios secretos y falsificados. Las normas posteriores irían en el mismo sentido: regular la

<sup>20</sup> “Se denominan especialidades las preparaciones farmacéuticas preparadas según fórmulas no inscritas en las Farmacopeas o Códigos de Farmacia usuales, o aquellas que teniendo su fórmula inscrita en dichos Códigos hayan sufrido alguna modificación sustancial en ella” art 1 de la Resolución Número 1 de la comisión de Especialidades Farmacéuticas



producción y comercio de medicamentos para proteger a la naciente industria farmacéutica, siempre con el discurso de proteger la higiene pública (261, 320, 326-328).

*A título de hipótesis, podríamos afirmar que durante todo el siglo XIX y comienzos del XX la motivación de patentar un medicamento [...] tenía que ver más con la posibilidad de proteger un producto de su copia [...] que con el deseo mismo y la obligación ética de ceñirse a las normas estatales de invención y comercio de productos relacionados con la salud pública (326).*

En la primera resolución de la CEF del 20 de abril de 1932 se establecieron las primeras normas para la expedición de las licencias; entre ellas, que las preparaciones farmacéuticas sólo se podían promocionar en los términos aprobados por la Comisión. Se diferenciaron dos tipos de preparaciones farmacéuticas: las oficinales, preparadas según fórmulas inscritas en las Farmacopeas o códigos de Farmacia usuales; y las especialidades (específicas o de patente), las cuales no estaban inscritas en las farmacopeas o eran modificaciones sustanciales de las mismas. La licencia se mencionó para las especialidades desde la promulgación del Decreto 1276 de 1931, las preparaciones oficinales no necesitaron de licencia farmacéutica, pero en su rótulo debían mencionar el Codex o Farmacopea con la cual fueron preparados. Las diversas preparaciones podían ser revisadas y analizadas por la CEF para verificar si fueron elaboradas con la fórmula inscrita. Se adoptaron como referencias las Farmacopeas alemana, americana, británica y francesa (261, 326), lo que es una muestra más del carácter dependiente del conocimiento médico y farmacéutico colombiano como parte del desarrollo capitalista desde el siglo XVIII. Desde la Ley 84 de 1946 se registra la intención de una farmacopea propia, anhelo que jamás se concretó.

En las primeras normas no se menciona con claridad cuál o cuáles fueron los criterios para reconocer la utilidad terapéutica de un producto:

*La comisión rechaza productos de composición defectuosa, o no científica (formados por gran número de ingredientes o sin valor terapéutico), o productos cuyo valor terapéutico sea nulo o no sea generalmente reconocido y que constituya una especulación para el público o el cuerpo médico. Ni los folletos de propaganda ni los certificados los considera la Comisión como criterio del valor terapéutico de un producto (art 4 resolución 1 de 1932 de la CEF).*

Se puede proponer que en los inicios de la normativa existió mayor preocupación por conocer, certificar y regular cuáles medicamentos se consumían, cómo y quién los preparaba; que por conocer y certificar sus efectos. La certificación de utilidad e inocuidad se basaba en el voto de confianza que los médicos daban al prescribirlos o por la acogida que tuvieran en el mercado (261, 326). “La licencia de la Comisión no supone una recomendación, sino únicamente que el producto llena todos los requisitos exigidos por la Comisión” (Art 7 resolución 1 de 1932 de la CEF). Para tener licencia no se requirió demostración de utilidad terapéutica; se garantizó tan solo la legalidad y la calidad (en términos de la capacidad técnica de la época de verificar composición e impurezas) (261, 326).

Desde sus inicios las normas protegen a la industria farmacéutica de gran capital, puesto que, detrás de un discurso técnico de calidad, de seguridad y de salud pública, se mimetizan barreras para el ingreso de competidores al mercado:

*Los requisitos exigidos por la Comisión de Especialidades Farmacéuticas tenían doble filo: concebidos para evitar el comercio de remedios secretos y para dar seguridad sobre los productos en circulación, ponían más trabas al licenciamiento de productos nacionales que a las especialidades extranjeras (326).*

Desde muy temprano el registro, inicialmente licencia, es la base para la regulación de la publicidad y el uso de los medicamentos. La Ley 116 del 24 de noviembre de 1937 estableció el procedimiento para efectuar propaganda a los medicamentos:

*Toda persona o entidad que desee anunciar una especialidad ya licenciada, tendrá que someter el anuncio, de cualquier clase que sea, así como la literatura del producto, a los términos contenidos en la licencia expedida por la Comisión de Especialidades Farmacéuticas (261).*

En Decretos 0750 y 2713 de 1947 se prohibió que en la propaganda se indujera la idea de que las preparaciones fueran las “*únicas eficaces e infalibles, publicar fotos de enfermos, o hacer afirmaciones falsas o sobre origen, procedencia, medio de recolección o preparación de las materias primas con las que se confeccionan los productos, o de sus propiedades terapéuticas*” (261). Estas ideas se repiten en normas posteriores, sin mayor desarrollo.

La normativa redactada y aprobada en las primeras décadas del siglo XX no se puso en práctica inmediatamente, en parte por falta de recursos humanos, económicos y técnicos para inspección, vigilancia y control; y en parte por oposición de algunos sectores.(320, 326, 327)

El registro sanitario de medicamentos (inicialmente licencia de productos farmacéuticos) surge en Colombia en las primeras décadas del siglo XX bajo el discurso de contener los efectos nocivos para la higiene pública de la existencia en el mercado de productos de calidad incierta, composición desconocida (remedios secretos) o no uniforme (control de calidad), que reclamaban propiedades terapéuticas infundadas (milagrosas, mágicas), con toxicidad no declarada y/o desconocida, o con efectos nocivos conocidos, por ejemplo adictivos (drogas heroicas). El RSM surge también como parte del tránsito de la farmacia artesanal (botica) a la industrial y en la disputa entre la colonización del mercado nacional por la industria internacional y el desarrollo de la industria nacional (320, 326, 330). “Ya en 1939 había en el país diez laboratorios de categoría que funcionaban como sucursales de firmas americanas y otros de origen europeo, establecidos como casas de representación. Existían también tres laboratorios nacionales” (320).

Otro factor importante en el surgimiento de la legislación en torno de los medicamentos es lo que Víctor García denomina la “medicalización de los remedios”, para señalar la apropiación del mundo de los medicamentos que hizo la profesión médica, “el control médico de las terapéuticas [...] se trata de un sistema político-médico desde el cual los médicos comienzan a reclamar como propio, exclusivo y hasta ‘natural’ el derecho de

prescribir el remedio y enunciar su verdad” (326), objeto disputado a comerciantes, boticarios, teguas, charlatanes y empíricos en nombre de la salud pública y la academia. Hernández, por el contrario, señala que antes de la industrialización de la farmacia, los médicos gobernaban la terapéutica. Comienzan a perder ese poder desde finales del siglo XIX y tratan de recuperarlo. Pero quedan atrapados por el poder de la industria farmacéutica, que les induce su criterio terapéutico y terminan aceptándolo con prebendas que ni siquiera reconocen como tales. Los medicamentos de patente fueron uno de los enemigos de los médicos en los años 30 (331).

Siguiendo a Víctor García, “¿Cómo regular ese boyante campo comercial para proteger la salud pública, sin perjudicar al tiempo los intereses comerciales? Tal sería la tarea de las autoridades médico sanitarias a comienzos del siglo XX” (326).

La regulación del comercio de medicamentos surge también en medio y como parte de la consolidación del modelo higienista y la emergencia de la concepción “científica” positivista en el campo de los medicamentos:

*A la farmacia le había llegado la hora de convertirse en una práctica legal, ajustada a patrones científicos [...] El antiguo conjunto efectivo de sustancias y de valores cualitativos, ubicados a medio camino entre lo tradicional y lo científico, propios de los remedios secretos o específicos, debía ceder al dominio propio de lo exclusivamente cuantificable y verificable. [...] con la sanción científica como requisito de circulación legal del medicamento, la farmacia y la prescripción médica entran en la ilusión positivista según la cual existe una correspondencia científica entre cada remedio y su efecto (326).*

Se consolidó una medicina centrada en enfermedades y no en enfermos, lo que facilitó una terapéutica industrializada, el auto-diagnóstico, la auto-prescripción y el incremento del consumo de medicamentos, el individualismo y el consumismo empezaron a reinar. La primera resolución de la Comisión de Especialidades Farmacéuticas en 1932 eximió de Licencia Farmacéutica a las preparaciones oficinales, las aceptadas por la ciencia de la época, y la reglamentó para las especialidades farmacéuticas, aquellas que no hacían parte del estatuto científico, pero eran de uso común y tradicional por la población. Así, el mercado de medicamentos se depuró y elitizó.

García ilustra estas disputas citando al comerciante y político Ricardo Restrepo Callejas quien en un proyecto de reforma arancelaría manifestó en 1912:

*Es natural que un fabricante que prepara una droga con todos los elementos necesarios para llevarla a la perfección hasta donde es posible, y que tiene inmenso interés en acreditarla y popularizarla, confecciona tal fórmula en condiciones muy superiores a las que pueden trabajar nuestras farmacias y boticas. **Uno de esos medicamentos en cuya propagación se gasta tanto dinero en avisos y en agentes, no puede resistir la exposición si es una simple farsa y no tiene serias propiedades curativas**<sup>21</sup> Por consiguiente, conviene dejarlo entrar al país, como cualquier medicina, quedando libre el campo*

<sup>21</sup> Negrillas para resaltar el criterio de utilidad basado en el éxito de mercado propuesto por este comerciante y político.

*a las academias del ramo para reusarle su apoyo, y aún para condenarlo y rechazarlo.*

Como contrapartida, García presenta al médico Laurentino Muñoz, quien en 1939 manifestó:

*Sigue propagándose en forma singularmente grave y perjudicial para la salud de los colombianos, el uso de drogas patentadas [...] los industriales y los comerciantes se han dedicado a la fabricación de preparados que ampara con la autorización legal la lenidad de la Comisión de Especialidades Farmacéuticas. En esa entidad, por lo que aparece en el mercado farmacéutico, se tiene el principio de aceptar todo producto que presente una fórmula química elástica y aparentemente inofensiva para la salud [...] No se considera que el dueño de la patente hará una propaganda escandalosa por la prensa, la radio, en hojas volantes, ni la concentración de la droga, ni la mezcla inaudita de productos que así como pueden dejar graves afecciones hepáticas, renales o intestinales, pueden provocar intoxicación aguda y muchas veces la muerte (326).*

Alianzas y disputas diversas entre médicos, comerciantes, boticarios, farmacéuticos y tecnócratas; producción industrial versus artesanal; industria nacional versus extranjera; dictamen de eficacia dado por el éxito comercial o por enunciado académico; la publicidad como instrumento de información al consumidor para la elección racional o de manipulación y engaño; el papel del Estado en la protección de intereses comerciales y de salud pública; transformación de la beneficencia en asistencia pública como responsabilidad del Estado; tránsito del predominio de la injerencia económica, política y cultural de Europa a la de Estados Unidos de Norteamérica; interesante y complejo campo de disputa de capitales económicos, políticos y simbólicos en el que se inicia y desarrolla la regulación sobre los medicamentos:

*En Colombia, a comienzos del siglo XX, el medicamento no era simplemente un objeto de terapéutica: a lo largo de una deriva histórica singular, iniciada en 1914, se convirtió en objeto de un amplio proceso de medicalización, y en la medida en que su circulación fue tratada como un problema de salud pública, constituyó un eje fundamental de la reforma sanitaria a partir de ese mismo año. Del control del comercio de medicamentos, basado en la protección de intereses aduaneros y empresariales, se pasó a uno sanitario y médico en el cual la profesión farmacéutica se vio por primera vez intervenida enérgicamente. Las autoridades médicas no cejaron en su objetivo de normalizar una profesión ambigua, subalterna, pero sobre todo resistente” (326).*

Aquí García utiliza el término medicalización en un sentido diferente al propuesto por Illich y Foucault (ver cita en primer capítulo). Lo utiliza para señalar el predominio de los médicos sobre los farmacéuticos como profesionales; adicionalmente, contrario a la tesis propuesta en este escrito, García considera que con la normativa se imponen los intereses de la salud pública sobre los comerciales. Sin embargo, la cita sirve para señalar la existencia de la disputa de capitales de diversa índole entre diferentes y desiguales sujetos sociales.

Una hipótesis, que sería necesario contrastar a profundidad en otro trabajo, es que la legislación en torno de los medicamentos surge en medio de un proceso en el que la actividad médica empieza a centrarse en la prescripción de medicamentos producidos industrialmente, lo que se puede denominar medicamentación del ejercicio de la medicina. El médico artesano, que realizaba un trabajo personal, individual e irreplicable con cada paciente, se transforma, bajo la fachada de científico, en trabajador-vendedor de la industria farmacéutica o, de un modo más amplio, del complejo médico industrial<sup>22</sup>, que ordena pruebas diagnósticas en serie para clasificar a las personas, imponer un rótulo de enfermedad y prescribir medicamentos en serie para tratar tales enfermedades (334).

No se puede negar la importancia y beneficios para la salud pública de la regulación sobre medicamentos surgida en las primeras décadas del siglo XX en Colombia, como tampoco se puede negar que importantes beneficiarios fueron el Estado mismo, en su labor de consolidar y legitimar su papel y poder, la industria farmacéutica naciente que sienta las bases para su enorme crecimiento en la segunda mitad del siglo XX y, cada vez más, los profesionales médicos y farmacéuticos que delimitan y apropian espacios profesionales. Simultáneamente, por esta vía la concepción biomédica positivista de la salud se consolidó como la única y verdadera.

#### **4.3.2 Normas relacionadas con el registro sanitario de medicamentos en Colombia en la segunda mitad del siglo XX**

La cronología presentada en el anexo D permite señalar que en la primera parte de la segunda mitad del siglo XX se promulgaron algunas otras normativas, que introdujeron un discurso cada vez más técnico y estandarizado con los acuerdos internacionales, pero ambiguo para definir conceptos clave como el de utilidad de los medicamentos; y orientado a lograr un mayor control de la producción y comercio de los medicamentos (335); lo que ayuda a mantener la hipótesis propuesta en este capítulo: que el registro sanitario no es sólo un asunto técnico-legal, referido a la garantía de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos que se comercializan; es un ejercicio de poder que excluye sujetos sociales e impone barreras al ingreso de oferentes al mercado sobre la base de una concepción biomédica de la salud.

En 1963 se promulgó el Decreto 291 (febrero 13), que estableció el listado de drogas básicas (lo que parece ser el primer antecedente de listado de medicamentos esenciales en Colombia) y reglamentó la expedición de licencias, fabricación y venta de estos productos farmacéuticos bajo nombre genérico o técnico, con el propósito de realizar el Plan abaratamiento de las drogas (lo que puede ser el primer antecedente de una política de genéricos en Colombia). El listado de drogas básicas debía ser revisado por lo menos

---

<sup>22</sup> Complejo médico industrial, es una expresión que sirve para referirse a la utilización de los sistemas y servicios de salud en función de la obtención de ganancias privadas. Inicialmente incluyó a la industria farmacéutica y productora de ayudas diagnósticas e insumos médicos, posteriormente ampliada, para incluir también a la prestación de servicios médicos 332. Relman AS. The New Medical-Industrial Complex. *New England Journal of Medicine* 1980;303(17):963-70, 333. Waitzkin H. A Marxist view of medical care. *Ann Intern Med* 1978 Aug;89(2):264-78.

una vez al año, por una Junta asesora del comité científico de la Subdivisión de drogas, alimentos y cosméticos del Instituto Nacional de Salud, integrada por: el presidente de la Academia Nacional de Medicina, el presidente de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, el presidente del Colegio Colombiano de Químicos Farmacéuticos, el decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Nacional, el presidente de la Asociación Colombiana de Hospitales, un representante de la Federación Médica Colombiana, un representante de la Asociación Médica Sindical Colombiana (Asmedas), un representante de la industria farmacéutica, y un representante del Ministerio de Fomento. Nótese el predominio de los médicos, el reconocimiento a las asociaciones de profesionales y la inclusión de la industria farmacéutica legalmente constituida y organizada.

El Decreto 421 de 1963 incluyó a la industria farmacéutica transnacional con presencia en Colombia, organizada en la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación (AFIDRO), para proponer el representante de la industria a la Junta Asesora (335). Futuras investigaciones podrán dar cuenta de la dinámica sociopolítica en los organismos de decisión y asesoría en el ámbito de la legislación farmacéutica, que condujo, entre otras, a la presencia de dos delegados de la industria (uno de la farmacéutica y otro de la de alimentos) en la Junta Directiva del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) desde su constitución por el Decreto 1290 de 1994, hasta su exclusión de la misma (ahora Consejo Directivo) por el Decreto 2144 de 2008; el cual dio fin a una “curiosa” y vergonzosa situación en que el regulado, industria, hizo parte de la dirección del organismo regulador (INVIMA).

El Decreto 281 de 1975 cambió la denominación de licencias por la de registro y lo reglamentó. El origen, implicaciones y sentido de este cambio será necesario profundizarlo en otro estudio. Este Decreto también amplió la cobertura del RSM al exigirlo por igual a medicamentos oficinales y no oficinales. Se reservó la facultad de excluir drogas aceptadas por las farmacopeas para su aceptación en Colombia, previo concepto de la Comisión Revisora, lo que incrementó su poder.

Como lo señalan Quevedo y colaboradores, las normas dictadas en los inicios de la segunda mitad del siglo XX, entre ellas el paso de licencia a registros, estuvieron orientadas por la consolidación del modelo biomédico y la conformación del Sistema Nacional de Salud, como una alternativa para coordinar la dispersión y desigualdad de los servicios de salud en el país, con un seguro social para trabajadores formales, una asistencia pública para pobres y un sector privado en crecimiento, en medio de un Estado interventor, centralizado y planificador que se hizo evidente en la reforma constitucional de 1968 (329).

### **4.3.3 Antecedentes normativos recientes vigentes sobre el registro sanitario de medicamentos en Colombia**

En la Constitución de 1991 está el pacto jurídico-político de la República de Colombia. En ella existen diversos artículos que directa o indirectamente tienen relación con el registro sanitario de medicamentos. Por ejemplo la protección a la comunidad como deber del Estado (artículo 2); el respeto del derecho a la vida ( artículo 11 y 44); la libertad de escoger profesión u oficio (artículo 26); la seguridad social como servicio público bajo la dirección,

coordinación y control del Estado (artículos 46 y 48); la atención de la salud y el saneamiento ambiental como servicios públicos a cargo del Estado (función de organizarlos, dirigirlos y reglamentarlos en los artículos 49 y 50); la garantía de la propiedad privada, en un marco en el que prima el interés público sobre el privado (artículo 58); la protección de la propiedad intelectual con las formalidades establecidas por ley (artículo 61); la regulación del control de calidad de bienes y servicios ofrecidos y prestados a la comunidad, así como la información que debe suministrarse al público en su comercialización como deber del Estado (artículo 78); y el derecho de los ciudadanos al control del poder político y la defensa de la Constitución y la Ley.

Más directa y explícitamente relacionado con los medicamentos es el Código Sanitario, que “es la norma fundamental o básica de donde se derivan todas las reglamentaciones de orden sanitario” (317). En Colombia, el Código Sanitario vigente es la Ley 9 de 1979, previo a la Constitución, cuyo Título VI está dedicado a drogas, medicamentos, cosméticos y similares.

En el mencionado Título VI del Código Sanitario se presenta el marco normativo general sobre laboratorios productores, expendios, rótulos, etiquetas, envases, empaques, publicidad, almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos; con una sección dedicada a las drogas y medicamentos de control especial.

En lo relacionado con el registro, el Código Sanitario, menciona que los laboratorios farmacéuticos deben cumplir las normas que determine el gobierno nacional (Artículos 430, 434 y 435) y deberán realizar los controles de calidad de acuerdo con las normas legales (Artículos 436 y 437). Se establece que todo medicamento, y todos aquellos productos farmacéuticos que incidan en la salud individual o colectiva, necesitan registro en el Ministerio de Salud para su importación, exportación, fabricación y venta (Artículo 457).

El Título XI del Código Sanitario está dedicado a vigilancia y control y en él se señala que:

*[...] corresponde al Estado como regulador de la vida económica y como orientador de las condiciones de salud, dictar las disposiciones necesarias para asegurar una adecuada situación de higiene y seguridad en todas las actividades, así como vigilar su cumplimiento a través de las autoridades de salud (Artículo 564) [y que] corresponde al Ministerio de Salud la oficialización de normas técnicas colombianas para todos los productos que cubre esta Ley. Para este efecto, podrá solicitar concepto del Consejo Nacional de Normas y Calidades o de personas jurídicas o naturales versadas en la materia de que se trata (Artículo 565).*

El Código Sanitario señala que los registros sanitarios se podrán cancelar si no cumplen con las condiciones exigidas por la ley (Artículo 572); indica que las muestras de productos farmacéuticos para el control periódico y renovación del registro serán tomadas por personal del Sistema Nacional de Salud en los lugares que estipula la norma (Artículo 573); señala las medidas de seguridad (Artículo 576) y las sanciones (Artículo 577) para proteger la salud pública ante el incumplimiento de las normas establecidas; y ubica en cabeza del Ministerio de Salud la inspección y control de laboratorios y productos farmacéuticos (Artículo 588).

El Decreto 2092 de 1986 reglamentó algunos aspectos relacionados con el registro sanitario de medicamentos, cosméticos y similares; y avanzó en la precisión de conceptos técnico administrativos.

El Decreto 709 de 1991 estableció el registro sanitario abreviado, la información de precios, la garantía de calidad para todos los medicamentos del mercado y el uso de la Denominación Común Internacional (DCI) en la prescripción. El Decreto 1744 de 1992, fue una medida de emergencia que agilizó a 20 días el trámite o renovación del registro sanitario de los medicamentos incluidos en normas farmacológicas y reglamentó la expedición registros sanitarios provisionales. Para justificar estas medidas se argumentó la protección la de salud, la necesidad de garantizar la disponibilidad de medicamentos y razones de interés público; pero en el fondo, parece que fue un asunto de incapacidad para tramitar el volumen de solicitudes ante las exigencias de la industria farmacéutica; se puede proponer la hipótesis de que el motivo de fondo fue un crecimiento explosivo de la oferta en el mercado de medicamentos, como parte de la implementación de la apertura económica del gobierno de César Gaviria (1990-1994).

El decreto 374 de 1994 reglamentó la expedición de licencias y de registros sanitarios de medicamentos y otros productos. En este Decreto se continuó el avance en la precisión de conceptos técnicos, se introdujo el requisito de evaluación farmacológica (pruebas de eficacia y seguridad) para los medicamentos nuevos y se inició la exigencia del cumplimiento de buenas prácticas de manufactura a los productores de medicamentos; lo que significó una importante depuración de productores nacionales de medicamentos en la siguiente década y la salida de las plantas de producción de la gran industria multinacional; asunto digno de ser estudiado en profundidad, pues la plantas de producción de quienes defienden el discurso de calidad se cierran cuando el país empieza a exigir calidad.

El Decreto 2085 de 2002 presentó la definición legal de “nueva entidad química” y estableció la protección de los datos de prueba para este tipo de productos: “Cuando se haya aprobado la comercialización de una nueva entidad química, la información no divulgada no podrá ser utilizada directa o indirectamente, como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química”. La protección será por cinco años, lo que en términos prácticos significa prolongar los derechos de patente por este periodo.

El decreto 1313 de 2010 estableció los requisitos para autorizar importaciones paralelas de medicamentos y dispositivos médicos con base en las flexibilidades que permite el Acuerdo de la Organización Mundial de Comercio (OMC) sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). Sin embargo, los limitó a los medicamentos y dispositivos médicos no incluidos en los planes de beneficios y solo de manera excepcional se podrá incluir medicamentos incluidos en los planes de beneficios o los vitales no disponibles. La norma parece desconocer que son precisamente estos medicamentos los que son más necesarios para proteger la salud pública. Una norma con fachada de discurso nacionalista, pero que en el fondo es todo lo contrario.

En el Decreto 2086 de 2010 se argumentan razones de interés público y la importancia de “ajuste de acuerdo con las actualizaciones de los referentes internacionales adoptados por el país” (armonización con países “desarrollados”) para reglamentar la



expedición acelerada de registros sanitarios para “medicamentos previamente determinados por el Gobierno Nacional por razones de interés público o de salud pública”. En el mismo Decreto 2086 de 2010 se disminuyó la vigencia del registro sanitario de medicamentos de diez a cinco años y del certificado de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura de cinco a tres años. Medidas que implican importante aumento de la carga de trabajo para el INVIMA, sin que se proporcione aumento de personal o presupuesto, lo que en términos prácticos es debilitar a la agencia reguladora. Este Decreto y el 2085 de 2002 aumentan la protección al gran capital (patentes y acortamiento de trámites de registro), debilitan a la agencia reguladora nacional y aumentan las barreras a la industria nacional: nada más propicio para los actuales Tratados de Libre Comercio y más perjudicial para los intereses del país.

#### 4.3.4 El INVIMA y la Comisión Revisora

La Ley 100 de 1993 conformó el Sistema de Seguridad Social Integral, entre otras disposiciones, creó el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA):

*[...] establecimiento público del orden nacional, adscrito al Ministerio de Salud, con el objeto de ejecutar las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas, cosméticos, dispositivos y elementos médico-quirúrgicos, odontológicos, productos naturales homeopáticos y los generados por biotecnología, reactivos de diagnóstico, y otros que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva (186).*

Señaló que el Gobierno Nacional reglamentaría el régimen de registros y licencias, así como el régimen de vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos señalados. Delegó la formulación de la política de regulación de precios de los medicamentos en manos de la Comisión Nacional de Precios de los Medicamentos conformada por los Ministros de Desarrollo Económico y Salud, y un delegado del Presidente de la República. Delegó en el Ministerio de Desarrollo Económico el seguimiento y control de precios de los medicamentos, y en el Ministerio de Salud el desarrollo de un programa permanente de información sobre precios y calidades de los medicamentos de venta en el territorio nacional, de conformidad con las políticas adoptadas por la comisión.

El artículo 10 de la Ley 399 de 1997 estableció que los recursos que recaude el INVIMA en desarrollo de sus funciones, serán complemento de los recursos con los cuales el Estado financia la entidad.

El Acuerdo 003 de 1994 del INVIMA definió la estructura y funciones del INVIMA y puso en cabeza de la Subdirección de Licencias y Registros<sup>23</sup> los asuntos relacionados con el registro de los productos definidos, entre ellos los medicamentos, con el soporte técnico para los asuntos pertinentes de la Subdirección de Medicamentos y Productos

---

<sup>23</sup> Subdirección de Registros desde la expedición del Decreto 211 de 2004, la Resolución 2008018455 creó en esta Subdirección, entre otros los grupos Técnico Asesor, de Medicamentos, de Gestión Documental y de Publicidad

Biológicos<sup>24</sup>; la División de Regulación y Vigilancia de medicamentos<sup>25</sup> y de la Comisión Revisora.

La Comisión Revisora es el máximo órgano consultor del INVIMA<sup>26</sup>. El Decreto 981 de 1975 definió la composición y funciones de la Comisión Revisora, que básicamente han sido las de dar conceptos técnicos sobre los productos de competencia en aspectos relacionados con el registro sanitario. La composición inicial fue de nueve miembros (tres directivos del ministerio de salud, uno de un instituto adscrito al mismo, tres profesionales designados por organizaciones académico-gremiales y dos profesionales nombrados por el Ministro de Salud). Los conceptos de la Comisión tenían carácter obligatorio para el Ministerio de Salud.

El Decreto 936 de 1996 aprobó el Acuerdo 08 que modificó la composición y funciones de la Comisión Revisora; conformó tres salas especializadas, una de ellas la de medicamentos y productos biológicos, conformada por cuatro profesionales designados por asociaciones gremiales (el Consejo Superior de Instituciones Médicas, la Sociedad Colombiana de Toxicología y la Asociación Colombiana de Toxicología y Farmacodependencia, la Sociedad Colombiana de Químicos Farmacéuticos y la Asociación Colombiana de Farmacología) y uno por el Ministerio de Salud. Sus conceptos quedaron con carácter de recomendación.

El Acuerdo 003 de 2006 del INVIMA creó otras tres salas especializadas y modificó la composición de las existentes, la sala de medicamentos quedó conformada por cinco profesionales designados por el Consejo Directivo del INVIMA:

*Un médico con experiencia mínima de dos años en investigación clínica, de terna presentada por la Asociación de Nacional de Profesionales de la Salud (ASOSALUD), un médico o químico farmacéutico especializado en toxicología de terna presentada por la Sociedad Colombiana de Toxicología, un químico farmacéutico especializado en farmacología o en farmacia clínica o en biotecnología, de terna presentada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos, un médico o químico farmacéutico especializado en farmacología de terna presentada por la Asociación Colombiana de Farmacología y un médico o un químico farmacéutico especializado en epidemiología o farmacología designado por el Ministro de la Protección Social.*

La Comisión Revisora tiene la función de estudiar y conceptuar sobre los aspectos científicos y tecnológicos de los productos de interés. Ante las decisiones, conceptos y recomendaciones de la Comisión las subdirecciones técnicas del INVIMA podrán solicitar aclaración o podrán controvertirlas con el soporte técnico respectivo. En la composición

---

<sup>24</sup> La Resolución 2008018455 mantuvo el mismo nombre para esta subdirección y creó entre otros grupos los de Vigilancia y control, de Laboratorio de Medicamentos y de Farmacovigilancia y Alertas

<sup>25</sup> No mencionada en el Decreto 211 de 2004. Con la Resolución 2008018455 se creó el grupo de Vigilancia y Control como parte de la subdirección de Medicamentos y Productos biológicos

<sup>26</sup> Inicialmente conformada por el Decreto 981 de 1975 como Comisión Revisora de Medicamentos, Cosméticos, Productos Alimentarios, Plaguicidas de uso doméstico y demás productos que incidan en la salud individual o colectiva; antes Consejo Asesor para Licenciamiento de Drogas y Biológicos (Decreto 621 de 1974)

de esta comisión se aprecia un fuerte componente técnico, un reconocimiento a las agremiaciones científico-profesionales más relacionadas con los medicamentos y un importante aprecio por la academia.

#### **4.3.5 El Decreto 677 de 1995: base normativa del Registro Sanitario de Medicamentos en Colombia**

La norma fundamental vigente sobre el Registro Sanitario de Medicamentos (RSM) es el Decreto 677 de 1995, en el que se definió el registro sanitario como:

*[...] el documento público expedido por el Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico-legales establecidos” que “faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expendir los medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico (65).*

Para expedir el registro sanitario de un medicamento el INVIMA exige, a quién lo solicita, la presentación de una documentación que permita realizar una evaluación farmacológica, técnica y legal. Diferencia dos tipos de medicamentos: los incluidos en las normas farmacológicas<sup>27</sup> oficialmente aceptadas y los nuevos medicamentos, no incluidos en dichas normas. La diferencia radica en que los nuevos medicamentos deben ser sometidos a evaluación farmacológica para ser incluidos en las normas farmacológicas; una vez incluido en las normas solo se le hace nueva evaluación farmacológica cuando se identifiquen nuevas propiedades ya sean terapéuticas o nocivas.

En el Decreto 677 de 1995 se señala que:

*La evaluación farmacológica comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos (65).*

---

<sup>27</sup> Las normas farmacológicas se definen como: “El conjunto de condiciones y restricciones que establece la autoridad sanitaria como requisito para considerar el uso terapéutico de un fármaco y de sus asociaciones permitidas en el país como seguro, eficaz y acorde con un balance riesgo/beneficio favorable en circunstancias de empleo racional. Comprende la información mínima que debe imprimirse en las etiquetas, empaques y prospectos del producto farmacéutico, así como la información que obligatoriamente debe comunicarse al prescriptor. Puede incluir entre otros aspectos, según lo determine cada país, las indicaciones aceptadas, el rango posológico, las advertencias, precauciones y contraindicaciones, así como cualquier otro dato que a juicio de la autoridad se considere pertinente” 336. World Health Organization. Normas farmacológicas, 2006 - Colombia. Consultado en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18383es/>. WHO; 2011 [cited 2011 Diciembre 2 de 2011]; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18383es/>.. El primer Manual de Normas Farmacológicas de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos de Colombia fue publicada en 1978, ha sido actualizada en 1982, 1986, 1993, 1996, 2002 y 2006; se considera que son actualizadas cada vez que la Comisión revisora incluye un nuevo medicamento, o modifica la información sobre algún medicamento ya incluido.

La evaluación farmacológica es realizada por la sala especializada en medicamentos de la comisión revisora del INVIMA:

*La evaluación se adelantará teniendo en cuenta las siguientes características del producto: eficacia, seguridad, dosificación, indicaciones, contraindicaciones, interacciones, y advertencias, relación beneficio-riesgo, toxicidad, farmacocinética, condiciones de comercialización, y restricciones especiales (65).*

El juicio sobre utilidad se hace con base en la información que sobre eficacia aporta el solicitante del registro. La información sobre eficacia se deriva y soporta en ensayos clínicos controlados desarrollados en fase III<sup>28</sup>. En otro apartado se presentan reflexiones sobre las discusiones que existen en torno a los estudios sobre eficacia, para resaltar aquí: el uso de placebo como comparador, lo que implica que no se sabe si los nuevos medicamentos son mejores que los existentes, También el uso de variables de desenlace subrogadas, lo que implica que los beneficios clínicos, en términos de calidad y cantidad de vida, con frecuencia son inciertos, por ejemplo una cosa es que un medicamento efectivamente disminuya las cifras de glicemia y otra es que incremente la cantidad de vida o mejore la calidad de vida del paciente diabético.

En la normativa no aparece claro el significado, ni el procedimiento para hacer el juicio sobre la conveniencia. Con base en lo dialogado con varios miembros de la sala especializada en medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora, parece que en este juicio de conveniencia se consideran aspectos técnico-farmacológico-farmacéuticos; por ejemplo, la pertinencia de preparar medicamentos que mezclan varios principios activos en dosis fijas y la adecuación de ciertas formas farmacéuticas en relación con las propiedades farmacocinéticas, indicaciones del medicamento y posibles condiciones de los pacientes. Un significado similar lo proporciona la Guía para la Buena Prescripción al hacer mención a uno de los criterios para la selección de los medicamentos a prescribir (337). La forma como está redactada la norma, deja la puerta abierta para discutir si el criterio de conveniencia hace referencia al aporte que puede hacer un nuevo medicamento en cuanto a satisfacer una necesidad no cubierta (con base en perfil epidemiológico del país), a mayor eficacia o seguridad, a menores costos con respecto a los medicamentos existentes en el mercado y que se utilizan en la misma indicación. Algunos miembros de la Comisión Revisora reconocen que sería importante utilizar estos últimos criterios de conveniencia al momento de otorgar registro sanitario, pero aceptan que no se tienen en cuenta en virtud del respeto al “libre mercado”.

---

<sup>28</sup> Los estudios de medicamentos se clasifican en preclínicos (modelos de investigación sin personas) y clínicos (estudios en humanos), los estudios clínicos se clasifican a su vez en fases I a IV. En todas las fases clínicas se obtiene información de la farmacocinética (movimiento del fármaco en el organismo humano) y de la farmacodinamia (efectos del fármaco sobre el organismo humano); sin embargo, cada fase tiene un objetivo fundamental que determina las principales características de los estudios a realizar. El objetivo fundamental en los estudios de fase I es determinar si el medicamento es tolerado por los seres humanos y adicionalmente algunos aspectos farmacocinéticos. El objetivo de los estudios de fase II es determinar la dosis más adecuada para usar en los siguientes estudios. El objetivo en los estudios de fase III es determinar la eficacia. El objetivo de los estudios de fase IV es determinar la seguridad del medicamento (caracterizar mejor los efectos adversos conocidos e identificar y caracterizar efectos adversos no observados en las fases anteriores); aunque no es explícitamente reconocido, todos los autores incluyen en esta fase los estudios para caracterizar el uso de medicamentos y su impacto económico.

El juicio sobre la seguridad se hace con base en el conocimiento que se tiene sobre las reacciones adversas, su severidad, frecuencia y factores de riesgo. Pero siempre es un asunto relativo en relación con los beneficios demostrados y con la condición clínica de los pacientes para los cuales se indique el medicamento. En otro apartado se presentan las discusiones sobre las limitaciones derivadas de basar el conocimiento de las reacciones adversas en la documentación de los estudios realizados previos a la comercialización de un medicamento nuevo, limitaciones que son ampliamente reconocidas y aceptadas (13, 108, 338).

En el Decreto 677 se dice que “La evaluación farmacéutica tiene por objeto conceptuar sobre la capacidad técnica del fabricante del proceso de fabricación y de la calidad del producto”. Esta evaluación se hace con base en los documentos que presenta el solicitante del registro sanitario, es una evaluación documental de la capacidad del interesado para producir y garantizar la calidad del medicamento a registrar: personas capacitadas; equipos y locaciones suficientes y adecuados; y procedimientos operativos de trabajo estandarizados que se cumplen. El cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, se acredita mediante certificado que expide el INVIMA, el que incluye al menos una inspección física y en la actualidad hay que renovarlo cada tres años.

Continúa el Decreto 677 “La evaluación legal comprende el estudio jurídico de la documentación que se allega por parte del interesado para la concesión del registro y su conformidad con las normas legales que regulan dichas materias”. Hace referencia al cumplimiento de las normas relativas a la legalidad de la empresa solicitante del registro, del producto y de toda la documentación presentada para solicitar el registro. Es igualmente una evaluación documental.

Planteado así, el asunto parece tener solo la complejidad del proceso científico-legal involucrado, en el que convergen agencias reguladoras, academia e industria farmacéutica (339).

En resumen: un interesado (aspirante a titular del registro) pasa una solicitud a la agencia reguladora, la que en nombre y representación de la sociedad hace una evaluación técnico-jurídica independiente y neutral de una documentación; fruto de esa evaluación decide conceder o no registro sanitario, es decir autoriza o no la comercialización del medicamento.

En esta perspectiva, el RSM aparece como la garantía dada por la autoridad sanitaria, con base en una evaluación documental, de que el medicamento se produce de manera legal, cumple normas de calidad y que a juicio de la autoridad, los beneficios conocidos superan las reacciones adversas conocidas en las indicaciones aceptadas. Sin embargo el asunto es bastante más complejo cuando se avanza en el análisis.

En primer lugar, no cualquiera puede aspirar a ser titular de un registro sanitario de medicamentos; sólo aquellos que hayan acumulado recursos económicos y de conocimiento suficientes para cumplir con las exigencias pueden hacerlo, exigencias que a su vez son dictadas por los agentes más poderosos en el mercado: la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). El registro sanitario funciona, quierase o no, como barrera para el ingreso al mercado.

Sobre las evaluaciones de eficacia, seguridad y calidad se presentan reflexiones en otros capítulos; baste aquí mencionar, que además de la evaluación técnica se realiza una **valoración** del beneficio versus el riesgo en el marco de unas condiciones de salud: “[...] la autoridad sanitaria se forma un juicio”. Dicha valoración se hace sobre la base de unos conocimientos limitados y distorsionados en cuanto a beneficios y riesgos biomédicos, limitaciones y distorsiones ajenas a quienes hacen el juicio. La valoración no considera efectos sociales de los medicamentos, se basa en una noción de lo que es bueno o no, de lo que está bien y lo que está mal, pues se trata de unos juicios de valor, sustentados en una concepción biomédica de salud y la enfermedad. Dado que no existe una única concepción de salud, ni un único sistema de valores, dicha valoración es un ejercicio de poder que niega la existencia de los otros.

Adicionalmente la valoración del beneficio versus el riesgo en el uso de los medicamentos es susceptible de sesgos de diversa índole y origen. Trisha Greenhalgh y colaboradores al reflexionar sobre los sesgos cognitivos en el entorno de la regulación de medicamentos señalan que:

*Aunque se disponga de datos científicos de buena calidad, la interpretación que hacen las personas sobre los riesgos y beneficios puede diferir [...] En otras palabras, la evidencia en que se basan las decisiones regulatorias sobre medicamentos es en alguna medida construida socialmente por medio de una negociación activa y continua entre pacientes, médicos y legisladores. Grupos de consumidores, científicos y los medios juegan un importante papel en este proceso, pero todas las partes deben reconocer que es probable que factores no racionales tienen gran influencia en sus percepciones (201), traducción libre.*

Nótese que las autoras no hacen mención del papel preponderante que tiene la industria farmacéutica en moldear las percepciones que tienen los demás sujetos sociales sobre los medicamentos. Sin embargo, la conclusión final presentada en el artículo contribuye a señalar el punto que se quiere resaltar, cual es la existencia de diversas perspectivas y el predominio de una. Su llamado es:

*Mayor atención a los factores afectivos, como a nuestros sesgos cognitivos pueden ayudarnos a entender por qué diferentes interesados interpretan de manera distinta el balance beneficio-riesgo de los medicamentos. Dicha atención puede proveer las bases de estrategias para contener tales influencias (201), traducción libre.*

El RSM, bajo una apariencia fuertemente técnico-científica, neutral, de mediación del Estado en defensa de la población, es, adicionalmente, un ejercicio de poder, que ampara unos intereses económicos, y expresa una concepción de los medicamentos, la salud, el Estado, la sociedad y la vida. Nótese que desde un inicio ha estado centrado en aspectos de calidad (identidad, cantidad y pureza y condiciones de fabricación), de legalidad (protección de derechos de propiedad industrial e intelectual) y de mercado (regulación de la publicidad y más recientemente con la utilización y control de precios). Los aspectos relacionados con eficacia y seguridad, aunque mencionados desde un inicio con términos no bien definidos como indicaciones, utilidad, inocuidad, sólo se

empiezan a definir con algo más de claridad y precisión en Colombia desde los decretos 374 de 1994 y 677 de 1995, con las limitaciones que se señalaron en párrafos anteriores.

El problema no está en que los procesos relacionados con el RSM estén invadidos por intereses económicos, que existan relaciones de poder asimétricas y una concepción de salud específica. El problema está en que se pretenda y logre ignorar y no hacer evidentes la diversidad de intereses, relaciones y concepciones que existen en la sociedad. El asunto está en lograr poner sobre la mesa la magnitud y sentido de los intereses económicos; identificar y reconocer a los sujetos sociales involucrados con intereses, necesidades, recursos y concepciones diversos; y reconocer que no existe una única concepción de salud “científica y verdadera”.

Lo que se pretende resaltar es que el registro sanitario es uno de los escenarios del campo de la salud en el que se disputan capitales económicos, políticos y simbólicos, con una realidad que es contundente: una industria farmacéutica en crecimiento, obscenamente rica y poderosa. Esto genera serios problemas de acceso a medicamentos para numerosas personas, un costo de medicamentos que amenaza la viabilidad financiera de los sistemas de salud, dudas crecientes sobre las evidencias de eficacia y seguridad de los medicamentos existentes en el mercado, cuestionamiento de las relaciones que tiene la industria farmacéutica con académicos, médicos y agencias reguladoras, preocupación por el uso inadecuado que se da a los medicamentos y existencia en el mercado de medicamentos que no cumplen estándares de calidad, entre otros problemas.

Parece evidente que el propósito de la regulación sobre medicamentos de garantizar la legalidad, calidad, eficacia, seguridad, acceso y uso adecuado de los mismos no parece estar cumpliéndose; en ello juega un papel central el RSM. También parece evidente que la pretensión de ser un proceso técnico-científico neutral es solo eso: una pretensión.

#### **4.3.6 Problemas relacionados con el registro sanitario de medicamentos: ¿un asunto de recursos legales y financieros y de capacidad técnica?**

La existencia de problemas en el registro de medicamentos es ampliamente reconocida. Prueba de ello son las discusiones frecuentes y permanentes sobre el tema y las reformas que se están implementando últimamente en las agencias reguladoras en muchas partes del mundo. Reformas que son fruto de la dinámica social en este campo. Cambios en la legislación que responden a diversos cambios sociales, entre los cuales es posible identificar transformaciones en los conocimientos científicos biomédicos, los Estados modernos, las relaciones internacionales, la dinámica de acumulación de capital, la participación y la movilización social (340). En fin, reformas que corresponden a la dinámica de correlación de fuerzas entre los diversos sujetos sociales que confluyen en este campo.

La discusión sobre las reformas de las agencias reguladoras de medicamentos se hace más compleja al considerar que actualmente se autoriza la comercialización de medicamentos con base en un limitado y distorsionado conocimiento de su eficacia y

seguridad, sin tener en cuenta la novedad o avance terapéutico real que representan, o las necesidades sociales que van a satisfacer, o el uso que se les va a dar y mucho menos los impactos sociales que van a tener.

Para el otorgamiento de registro sanitario en Noruega existió desde 1938 hasta 1994 la llamada “cláusula de necesidad”, según la cual para otorgar el registro sanitario el Centro Nacional para el Control de Productos Medicinales debía determinar la necesidad de su ingreso al mercado, lo que permitió a Noruega tener durante ese tiempo, un mercado de medicamentos más pequeño y racional que el de otros países con desarrollo similar. La cláusula fue eliminada con el ingreso de Noruega al mercado Europeo interno, como parte de las políticas de armonización para la unificación de dicho mercado (315, 341). Es decir fue derogada por motivos políticos y de mercado, no por su ineficiencia o inutilidad para la salud pública.

La evaluación del impacto financiero de los medicamentos no se considera en el registro sanitario, aunque es tomada en cuenta en países como Inglaterra para determinar si el pago se cubre con recursos del Sistema Nacional de Salud o con otro tipo de recursos, por ejemplo, de ciencia, tecnología e innovación (181).

La real novedad terapéutica tampoco se considera en el registro sanitario. En Brasil hasta 2009 la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) realizaba una evaluación para dictaminar sobre la real novedad terapéutica de los nuevos medicamentos, como requisito para autorizar el otorgamiento de patente, procedimiento conocido como anuencia previa; sin embargo, debido al lobby de la industria farmacéutica este procedimiento fue declarado inconstitucional en 2009, fallo ratificado en 2010 (342). En Bolivia desde 2007 la anuencia previa tiene un sentido más general, pues por medio de ella se “establece si el contenido y el alcance de lo que se desea proteger mediante la patente solicitada, no interfiere con el derecho a la salud y el acceso a los medicamentos” (343). De otra parte, en los últimos años viene creciendo un corriente para que la evaluación del aporte terapéutico de los nuevos medicamentos sea el que regule su precio, aunque no se discute el papel del registro sanitario en ello (176, 177).

Actualmente están en curso reformas a las agencias reguladoras más poderosas del mundo, reformas que surgen y son producto de la confrontación de los diversos sujetos sociales involucrados en el campo:

*[...] la historia de la regulación sobre los medicamentos es paralela a la historia de los mayores desastres por reacciones adversas a medicamentos. Cada cambio en la ley farmacéutica fue una reacción política a una epidemia de reacciones adversas” [...] “preocupaciones recurrentes sobre la gestión que hace la FDA de los asuntos de seguridad de medicamentos en el mercado llevó a una revisión sistemática de la totalidad del proceso de evaluación del riesgo de los medicamentos (Strom 2012), traducción libre.*

Las evaluaciones y análisis enfocados en la eficacia de la FDA para abordar los asuntos relacionados con la seguridad de los medicamentos han llegado a conclusiones similares (108, 122, 139, 344), que se pueden resumir así:



- Hay una percepción de crisis que compromete la credibilidad de la FDA y de la industria farmacéutica.
- Los sectores y grupos sociales interesados están de acuerdo en que se necesita mejorar el sistema.
- El sistema tiene serios problemas de limitación de recursos, lo que determina debilidad en su capacidad científica, la existencia de una cultura organizacional sub-óptima e insuficiente autoridad regulatoria.
- La FDA y la industria no son consistentes ni transparentes para comunicar las preocupaciones de seguridad de manera oportuna y efectiva al público.
- Existen conflictos de interés que afectan la calidad del proceso regulatorio en lo concerniente con la seguridad de los medicamentos, que no se han abordado de manera adecuada

Las soluciones propuestas, que se están implementando en la actualidad, son consecuentes con el análisis y concepción de las que se derivan, por tanto comparten las mismas limitaciones: se centran en aumentar los recursos, la capacidad científica, la transparencia administrativa y la comunicación con el público.

Los análisis y propuestas derivadas de las evaluaciones mencionadas son un reconocimiento explícito de la existencia de problemas que limitan el cumplimiento de la función de defensa del interés público. Dichos análisis y propuestas parten de la concepción hegemónica sobre la salud y los medicamentos, asumen que el soporte financiero y el “desarrollo científico” son la solución a los problemas, desconocen la determinación social de tales problemas.

Adicionalmente dan por sentado que la academia, la ciencia y el conocimiento son neutrales, que están al servicio general de la humanidad y que no están “contaminadas” por los intereses, concepciones y valores de los diferentes sujetos sociales involucrados con los medicamentos; pareciera que los académicos y científicos no fuesen sujetos sociales.

Finalmente pretenden que existe un único enfoque e identidad de necesidades e intereses entre los sujetos sociales involucrados: industria farmacéutica, aseguradores, prestadores de servicios asistenciales, pacientes, academia, profesionales de la salud, el estado. Se niega la existencia de conflicto que incluye por lo menos aspectos simbólico-culturales, económicos y de poder, fruto de diferencias en necesidades, intereses, concepciones y recursos entre los sujetos sociales que disputan capitales en este “campo”. Negar el conflicto es aceptar como natural la primacía actual de los intereses y concepción de la industria farmacéutica y seguir relegando las de los otros sujetos sociales, es una forma de aceptar y mantener el *statu quo*.

De manera general, los problemas habitualmente identificados en el registro sanitario de medicamentos son:

- Hace más lenta y onerosa la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.
- Es fuente de ineficiencia y sobre costos para todos los implicados por la falta de armonización entre las agencias reguladoras de los diferentes países.
- Tiene limitaciones para garantizar la eficacia de los medicamentos, motivos explicados en otro apartado.

- Tiene limitaciones para garantizar la seguridad de los medicamentos.
- Existen conflictos de interés que no son adecuadamente manejados.

Evaluaciones, análisis, discusiones y decisiones similares se han desarrollado y desarrollan en el ámbito de la Unión Europea (109, 112).

Algunos de los análisis trascienden los aspectos técnicos y hacen consideraciones económicas, políticas y conceptuales del asunto. En este sentido, un informe presentado por el comité de salud de la Cámara de los Comunes en Inglaterra señaló:

*El uso exagerado de medicamentos puede causar estrés, enfermedad, hospitalización e incluso la muerte [...] Los intereses de las compañías farmacéuticas con frecuencia se superponen con los públicos, pero no son idénticos [...] Es esencial un régimen regulatorio efectivo para asegurar que la industria trabaje por el interés público. Desafortunadamente, el sistema regulatorio actual falla en proveer esto [...] Por mucho tiempo el Departamento de Salud ha sido muy optimista al asumir que los intereses de la salud y de la industria son uno [...] Las consecuencias de una supervisión laxa son que la influencia de la industria se ha expandido y se han desarrollado prácticas que actúan contra el interés público. La industria afecta todo nivel de la provisión de salud, desde el descubrimiento y desarrollo de medicamentos por medio de ensayos clínicos, la promoción de medicamentos a los prescriptores y grupos de pacientes, hasta la prescripción de medicamentos y la recopilación de guías clínicas (67), traducción libre.*

En el informe se señala que los problemas existentes son responsabilidad de los diversos sujetos sociales involucrados, desafortunadamente las recomendaciones propuestas son muy similares a las que se presentaron en el ámbito norteamericano: mejorar recursos, mejorar transparencia y mejorar la comunicación entre los involucrados.

Recientemente los editores de la revista *Prescrire* proponen una serie de transformaciones a la regulación de los medicamentos: mayores exigencias para autorizar ingreso al mercado, mayores recursos financieros a las agencias reguladoras, fortalecimiento de capacidades técnicas, transparencia en el proceso regulatorio, mejoras en los sistemas de farmacovigilancia y en la capacitación de los médicos y población general (345), recomendaciones importantes, pero que poco salen del mismo enfoque técnico-biomédico.

No basta con evaluar conjuntamente el riesgo con el beneficio de los medicamentos que se registran considerando solo los aspectos biomédicos. Es necesario evaluar integralmente los riesgos y beneficios proyectados en los aspectos sociales, en particular los efectos que tendrán sobre equidad, empoderamiento y autonomía de las personas. El problema no es solo, o principalmente, de recursos económicos y de capacidad científica; parte importante del problema son el enfoque, los intereses y las relaciones de poder que orientan la evaluación, vigilancia, control y regulación de la dinámica social que involucra a los medicamentos.

La tabla 2 esquematiza dos posiciones sobre los problemas relacionados con el RSM: la hegemónica y la de la salud colectiva. Es necesario advertir que no son las únicas existentes; otras perspectivas se identifican con elementos de una y otra.

En países como Colombia, es necesario profundizar críticamente en la determinación de la actual dinámica de regulación de medicamentos, en particular el RSM, y sus relaciones con la equidad, la participación social y la manera de entender la salud.

Las ideas presentadas en este texto son apenas una invitación al debate abierto y democrático, sobre la orientación y transformaciones necesarias en los organismos reguladores. Se debe profundizar en el conocimiento de la problemática propia. Es necesario partir de los intereses y recursos propios, en busca y construcción de una concepción y soluciones propias y autónomas. No parece posible, ni deseable seguir el camino que han seguido los llamados países desarrollados en este ni en ningún otro tema.

Hay preguntas por discutir y resolver abierta y colectivamente. Por ejemplo, ¿es suficiente la actual evaluación limitada del beneficio y riesgo para otorgar registro sanitario a los medicamentos? o ¿es necesario considerar criterios como las necesidades de salud pública, el impacto económico (especialmente en equidad), la novedad terapéutica real a la hora de considerar la expedición de registros sanitarios de medicamentos?, ¿la vigilancia posmercado actual es consistente con los problemas existentes en acceso, calidad, uso adecuado, oferta, promoción, prescripción, dispensación y administración? ¿Cómo considerar en la vigilancia posmercado aspectos como el impacto sanitario y social de los medicamentos que ingresan al mercado? ¿Cómo evaluar su impacto sobre equidad, autonomía y concepción de salud? Quedan aún muchas preguntas por plantear, discutir y resolver para mejorar los procesos regulatorios de medicamentos.

**Tabla 2. Dos enfoques del registro sanitario de medicamentos.**

	<b>Enfoque convencional</b>	<b>Enfoque desde la salud colectiva</b>
Concepción de salud	Biológica	Social
Concepción del medicamento	El medicamento es naturalmente una mercancía, un producto tecnológico, que contiene una o más sustancias químicas, activas o no, que tiene la capacidad de modificar la fisiología humana, producto sobre el cual se posee una cierta información sobre sus efectos biomédicos favorables y nocivos, es fruto del avance del conocimiento humano, cuya función es resolver problemas de salud.	Es una construcción social histórica que involucra elementos biomédicos, económicos, políticos y culturales. El origen, razón de ser y efectos de los medicamentos no se limita a lo biomédico. Los medicamentos hacen parte del campo de la salud en el que diversos sujetos sociales disputan capitales económicos, políticos y simbólicos.
Concepción sobre el registro sanitario	Es un asunto técnico y jurídico, neutral. Es una función del estado para garantizar la calidad, eficacia, seguridad y uso adecuado de los medicamentos. Es una de las herramientas para intervenir el mercado de medicamentos y corregir imperfecciones del mismo.	Proceso social en el que se relacionan distintos sujetos con necesidades, intereses, recursos y concepciones diversas. Es uno de los procesos en los que se produce, reproduce y transforma la sociedad. Es un campo en el que se disputan ciertos capitales.
Problemas identificados	Falta Independencia y transparencia en la agencia reguladora. Existe una cultura organizacional ineficiente, no soportada suficientemente en los conocimientos científicos existentes. Hay limitaciones en el conocimiento actual y en la disponibilidad de recursos financieros, técnicos y humanos.	Predominio de la industria farmacéutica, que con sus recursos impone sus necesidades, intereses y perspectiva a los demás sujetos sociales participantes en el campus. Aumenta la inequidad, promueve la medicalización, niega la participación a algunos sujetos sociales, promueve el consumismo de medicamentos y la visión biomédica, mecanicista y reduccionista de la salud. Los problemas no son solo o primordialmente técnico-legales, son esencialmente sociales (económicos, ético-político y simbólico-culturales). El discurso científico sirve para ocultar los aspectos sociales de los problemas del registro sanitario.
Armonización	Permite ganar eficiencia, menos gastos para todos los interesados, mayor acceso y más rápida disponibilidad de recursos terapéuticos novedosos	Es necesario diferenciar la armonización global de la regional. La armonización acrítica conduce a mayor dependencia y a la idea, errada, que el recorrido de los países desarrollados es el que deben seguir los países “en vías de desarrollo”.

## **5 Capítulo 5. Los nuevos medicamentos registrados en 2006 en Colombia**

El propósito manifiesto del proceso de expedición del registro sanitario de medicamentos (RSM) es la protección de la salud pública, lo que se pretende lograr por medio de garantizar la eficacia, seguridad, calidad y legalidad de los medicamentos que tienen autorización para circular en el mercado. Dicha garantía se obtiene, inicialmente, por medio de la evaluación documental los aspectos mencionados, previa al otorgamiento del registro sanitario; posteriormente se realizan las actividades de inspección, vigilancia y control (65).

Parece evidente que lo primero que hay que saber sobre un medicamento, antes de autorizar su ingreso al mercado, es su eficacia. En este apartado, se presenta una perspectiva de la evidencia publicada sobre la eficacia de los nuevos medicamentos que obtuvieron registro sanitario en Colombia en 2006. El ánimo es indagar que tanto el registro sanitario de medicamentos cumple su promesa principal: garantizar la eficacia de los medicamentos autorizados para ingresar al mercado.

La evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos que ingresan al mercado, se hace con base en el análisis de los estudios presentados por el solicitante del registro sanitario. En dichos estudios se debe demostrar que un determinado medicamento es eficaz para producir un efecto que se considera benéfico en al menos una condición de salud y que los efectos adversos, que se le conocen a la fecha, son aceptables en relación con el beneficio mencionado (65). La prueba reina para demostrar eficacia o el estándar de referencia o el mayor nivel de evidencia, lo proporcionan los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) (346).

Existe controversia sobre las limitaciones de los ECCA pre-comercialización para realizar un balance adecuado entre el beneficio clínico y los efectos adversos que producen los medicamentos. Esta controversia que tiene varias caras:

- Una de las críticas más importante y frecuente, es que para otorgar el registro sanitario basta con demostrar que el nuevo medicamento “hace algo más que el placebo”, es decir, para conceder registro sanitario no es necesario demostrar que el nuevo medicamento es mejor que los tratamientos existentes, ya conocidos (15, 25-27, 30, 31, 196).
- Una consecuencia del punto anterior, es la existencia de múltiples tratamientos para una misma condición de salud, sin que exista información suficiente para decidir cuál es mejor, pues los tratamientos disponibles no han sido comparados entre ellos, solo contra placebo. Esta situación desembocó recientemente en Estados Unidos de

Norteamérica en la creación del Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), al que se asignó un importante presupuesto para el desarrollo de estudios de efectividad comparativa (16, 31, 302).

- El tipo de pacientes que participan en los ensayos clínicos no son representativos de los que van a recibir el medicamento una vez comercializado. En los ensayos clínicos participan voluntarios, habitualmente con características clínicas claramente definidas, generalmente no incluyen mujeres, niños o ancianos, tampoco pacientes con múltiples patologías o que consuman múltiples medicamentos (5, 15, 31, 196).
- Las condiciones de uso del medicamento en los ECCA son distintas a las del uso en la práctica cotidiana. Las principales diferencias que se señalan son que en los ECCA hay mayor certeza diagnóstica, mayor disponibilidad de diversos recursos para hacer el diagnóstico, mayor adherencia al tratamiento y en general las condiciones de uso son más controladas; los epidemiólogos denominan eficacia a la utilidad de una intervención cuando es usada en las condiciones de los ECCA, en ocasiones denominadas condiciones “ideales”; mientras que a la utilidad en la práctica cotidiana, condiciones reales, la denominan efectividad. Existe evidencia de que la eficacia sobreestima el tamaño del efecto, es decir en los ECCA los efectos benéficos se ven más grandes de lo que van a ser en la práctica cotidiana (5, 15, 196).
- También es ampliamente aceptado que los ECCA financiados por la industria farmacéutica tienen tres a cinco veces mayor probabilidad de encontrar resultados favorables al medicamento en investigación con respecto a los estudios realizados con otras fuentes de financiación.

*Los mecanismos que contribuyen a la presencia de este sesgo parecen ser: 1) la desatención al principio de equipoise<sup>29</sup>, uno de los principios centrales de la ética de la experimentación en humanos; 2) la presencia de cláusulas de control en los contratos de investigación impuestas por la industria y aceptadas por las instituciones sanitarias o académicas y las empresas privadas de investigación; 3) el uso de alternativas de comparación inadecuadas, o en dosis incorrectas; 4) la selección de pacientes y los criterios de inclusión/exclusión empleados; 5) las manipulaciones de los datos ex-post, incluyendo cambios en las medidas de resultados, y los análisis excesivamente creativos; 6) la omisión de los resultados negativos y la exageración de los positivos, o la confusión en el reporte de los resultados; y 7) el sesgo de publicación, que favorece la difusión de los ensayos favorables y limita o impide la de los resultados no deseados (349).*

---

<sup>29</sup> Equipoise, término introducido por Freedman en 1987, hace referencia a que se debe tener incertidumbre sobre la diferencia de beneficio que existe entre dos intervenciones diferentes, para que sea éticamente aceptable asignar los sujetos de estudio a una u otra intervención, a ninguno se le puede negar una intervención benéfica conocida. Es garantía de que el investigador, ni la comunidad científica, tengan preferencia por uno u otro tratamiento y se justifica la asignación aleatoria de los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento, procedimiento fundamental en la lógica y calidad de los ECCA 347. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research. *New England Journal of Medicine* 1987;317(3):141-5, 348. Miller FGP, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *The New England Journal of Medicine* 2011;364(5):476-80..

- Con frecuencia en los ECCA la utilidad de un medicamento se evalúa con base en la capacidad de afectar variables subrogadas o intermedias, habitualmente mediciones fisiológicas o de laboratorio, las cuales no siempre son buenas para predecir un efecto benéfico clínicamente relevante en los pacientes. Las variables subrogadas no siempre se correlacionan bien con aumento de la cantidad y/o la calidad de vida de quienes reciben el medicamento (31, 196, 300).

Respecto del último punto son esclarecedores dos ejemplos:

- El primer ejemplo lo constituye la rosiglitazona, medicamento eficaz para descender las cifras de glicemia y hemoglobina glicosilada, ambas variables subrogadas de eficacia en el tratamiento de los pacientes con diabetes; por tanto se asume que la rosiglitazona es útil en el tratamiento de pacientes con diabetes. Sin embargo, los estudios también muestran que entre quienes consumen este medicamento aumenta la proporción de personas con insuficiencia cardiaca y las que presentan infarto agudo de miocardio, ambas variables de desenlace clínicamente relevantes, directamente indicativas de calidad de vida. Es importante mencionar, que con respecto al incremento de la frecuencia de infarto agudo de miocardio no hay acuerdo entre los técnicos. En el balance global, con la misma información disponible la agencia europea del medicamento decidió retirar este medicamento del mercado y la FDA decidió mantenerlo aumentando las restricciones a su uso (17, 99, 301).
- El segundo ejemplo lo presenta recientemente D'Agostino, al reflexionar sobre las dificultades que implica utilizar el tiempo de sobrevida libre de progresión, en lugar del tiempo de sobrevida total, para evaluar la eficacia de medicamentos para tratar pacientes con cáncer de seno. Señala el caso del bevacizumab, medicamento aprobado inicialmente por la FDA para el tratamiento de cáncer de seno localmente recurrente o metastásico en pacientes con marcador HER2 negativo. Dice D'Agostino que en el estudio clave se comparó la administración de bevacizumab simultáneamente con paclitaxel versus el paclitaxel solo, se encontró que la terapia combinada fue superior en términos de sobrevida libre de progresión (11,3 versus 5,8 meses), pero no en términos de sobrevida total; estudios posteriores mostraron beneficios menores en sobrevida libre de progresión y otras variables subrogadas, pero sin mejoría en sobrevida total ni en calidad de vida; mientras el aumento de efectos adversos en el grupo que recibió bevacizumab fue evidente. Los datos demostraron que la sobrevida libre de progresión no es una variable subrogada de sobrevida total, al menos para la situación estudiada. Termina el autor señalando.

*[...] la discusión sobre si la sobrevida libre de enfermedad es un desenlace clínico relevante continuará, pero si llega a ser utilizado como estándar para la aprobación acelerada o final, será más difícil, si no imposible obtener datos sólidos con respecto a la sobrevida total. Desafortunadamente, el papel de beneficio en sobrevida en el proceso de aprobación en la FDA no es claro actualmente (299), traducción libre.*

Existe consenso de las limitaciones de los ECCA y en general de los estudios precomercialización para evaluar la seguridad de los medicamentos, esta es la base para el desarrollo de los estudios de farmacovigilancia centrada en los efectos adversos. Para

ilustrar esta limitación baste mencionar aquí el ejemplo del rofecoxib, medicamento del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, que ingresó al mercado en 1998. En ensayos preclínicos y clínicos se evidenció que el rofecoxib inhibe con cierta selectividad la ciclooxigenasa 2, lo que se asocia con menos efectos adversos gastrointestinales, pero que al ser usado en los pacientes se asocia con incremento del riesgo cardiovascular, lo que condujo a su retiro del mercado en 2004; para ese entonces llevaba cinco años entre los medicamentos de mayor venta en el mundo. Controversia adicional surgió con este medicamento, dado que algunos expertos demostraron que desde 2000 se disponía de información suficiente para evidenciar un balance beneficio-riesgo desfavorable, es decir hubo un retraso de cuatro años en decidir su retiro del mercado (31, 98, 219).

En reconocimiento de estas limitaciones en cuanto al conocimiento de la eficacia, efectividad y la seguridad de los medicamentos, actualmente se desarrollan varias iniciativas oficiales. Las más reconocidas son la iniciativa para la investigación de efectividad comparativa (CER por sus siglas en inglés) liderada por el Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) en Estados Unidos de Norteamérica (16, 302), el Instituto para la excelencia clínica en Inglaterra (NICE) (181) y la red europea de centros de farmacoepidemiología y farmacovigilancia (ENCePP) (18). Diversas organizaciones no-gubernamentales desarrollan actividades en este sentido desde hace varios años, entre muchas de ellas cabe mencionar Public Citizen, la revista *Prescrire*, Drug Utilization Research Group Latinoamérica, la International Society of Drug Bulletins.

Una de las limitaciones para hacer evaluaciones independientes de la eficacia de los medicamentos son las dificultades para acceder a la información que la soporta. Actualmente no es posible acceder a la totalidad de la información que presentan los solicitantes de registro sanitario a las agencias reguladoras; solo es posible acceder al resumen que se presenta en el registro sanitario, a la ficha técnica y a las monografías que elaboran los titulares del registro para algunos países, pero no a los textos completos de los estudios originales. Este asunto es motivo de álgida controversia, en un campo y momento en el cual los temas de transparencia y rendición de cuentas son tan importantes. En diversas partes del mundo grupos de investigadores independientes de la industria farmacéutica reclaman el acceso a dicha información para hacer evaluaciones independientes de la industria farmacéutica y de las agencias reguladoras y comunicarlas a los interesados (prescriptores, pacientes y público en general); pero esta disputa recién empieza (189, 304, 350).

En Colombia, mediante el Decreto 2085 de 2002 se otorgó protección a los datos de prueba no divulgados a quienes soliciten registro sanitario para medicamentos que contengan una nueva entidad química, protección que se extiende por cinco años, medida controversial (351), pues, mientras para unos es una protección necesaria contra la competencia desleal y un estímulo para la investigación y la innovación (352), para otros es extender los derechos de propiedad intelectual por cinco años adicionales a los 20 otorgados por las patentes, demorar la aparición de medicamentos genéricos, disminuir la competencia en el mercado, de lo que se derivan precios elevados y dificultades en el acceso a los medicamentos (353, 354).

Por otra parte, no parece existir discusión en cuanto a que los estudios cuyos resultados son favorables a la intervención estudiada, sea o no medicamento, tienen mayor



posibilidad de ser publicados, mientras que los que dan resultados desfavorables tienen menos posibilidad de ser publicados, a lo que se denomina sesgo de publicación (304, 355). Tampoco existe discusión con respecto a que el sesgo de publicación sobreestima el tamaño del efecto, hace ver el beneficio de la intervención más grande de lo que realmente es (355-357), y presenta la “cara bonita” de la intervención en estudio. Por otro lado, cada vez es más claro que no solo no es posible acceder públicamente a todos los resultados de las investigaciones, sino que además se publican resultados distorsionados (189, 306), es decir lo que realmente se conoce es la “cara más maquillada” del beneficio biomédico de los medicamentos.

Con conciencia de las limitaciones de la información disponible, se decidió mirar la mejor cara de la eficacia de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006, para lo cual se realizaron revisiones sistemáticas sobre la eficacia de cada uno de ellos. La metodología seguida se presenta en el anexo A.

## **5.1 Evidencia publicada sobre la eficacia de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006**

En las bases de datos del INVIMA se identificaron los siguientes 10 medicamentos para los que los titulares del registro solicitaron y les fue aprobada protección de datos de prueba:

**Tabla 3. Medicamentos con nuevas moléculas registrados en Colombia en 2006.**

Nombre genérico, (comercial)	Titular del registro	Clasificación ATC	Grupo farmacológico	Grupo químico	Indicaciones aprobadas en el registro sanitario
Deferasirox (Exjade)	Novartis	V03AC03	Todos los otros productos terapéuticos	Agentes quelantes de hierro	Hemосiderosis transfusional
Entecavir (Baraclude)	Bristol Myers Squibb	J05AF10	Antivirales de acción directa	Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa inversa	Hepatitis B crónica
Erlotinib (Tarceva)	F.Hoffmann-LA Roche S.A	L01XE03	Otros agentes antineoplásicos	Inhibidores de proteincinasa	Cáncer pulmonar no microcítico y cáncer de páncreas
Ibritumomab Tiuxetan (Zevamab)	Bayer Schering Pharma A.G.	V10XX02	Otros radiofármacos terapéuticos	Fármacos radioterapéuticos varios	Linfoma no Hodgkin de células B folicular CD20+
Laronidasa (Aldurazyme)	Genzyme Corporation	A16AB05	Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo	Enzimas	Mucopolisacaridosis I
Palonosetron (Onicit)	Schering Corporation	A04AA05	Antieméticos y antinauseosos	Antagonista de serotonina	Prevención de emesis postquimioterapia
Pegaptanib (Macugen)	Pfizer	S01LA03	Agentes para desordenes vasculares oculares	Agentes antineovascularización	Degeneración macular húmeda
Rimonabant (Acomplia)	Sanofi-Aventis	A08AX01	Preparaciones antiobesidad excluyendo productos dietarios	Otros medicamentos antiobesidad	Obesidad
Sorafenib (Nexavar)	Bayer Consumer Care AG	L01XE05	Otros agentes antineoplásicos	Inhibidores de proteincinasa	Cáncer renal y Cáncer hepático
Sunitinib (Sutent)	Pfizer	L01XE04	Otros agentes antineoplásicos	Inhibidores de proteincinasa	Cáncer de estroma gastrointestinal, Cáncer renal

### 5.1.1 Deferasirox:

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemосiderosis transfusional) en adultos y niños (a partir de los dos años de edad)” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (mayo 31 de 2010) se identificaron 107 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (junio 2 de 2010) permitió identificar 69 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 124 registros, de los cuales ocho fueron considerados potencialmente útiles; de estos últimos, dos se excluyeron por reportar estudios de cohorte sin grupo control (359, 360), tres publicaciones reportan los resultados de un mismo estudio ((361-363). Finalmente quedaron cuatro estudios para analizar (361, 364-366), que incluyeron 876 pacientes, de los cuales 494 recibieron Deferasirox como parte del tratamiento de hemосiderosis transfusional.

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 4. Estudios publicados sobre la eficacia del deferasirox en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Capellini 2006 Galanelo 2005 Walter 2008	Mayores 2 años con beta talasemia y sobrecarga de hierro por transfusiones regulares.	Deferasirox dosis oral según concentración de hierro en hígado.	Deferoxamina, dosis subcutánea, 20 a más de 50 mg/día, según concentración de hierro en hígado, 5 días de la semana.	Concentración hepática de hierro.	ECC no inferioridad.
Nisbet-Brown 2003	Beta talasemia y sobrecarga transfusional de hierro.	Deferasirox 10, 20 o 40 mg/kg/día oral.	Placebo.	Seguridad, cinética y balance acumulativo de hierro.	ECC, escalada de dosis.
Piga 2006	Mayores de 18 con beta talasemia y hemosiderosis transfusional.	Deferasirox 10 o 20 mg/kg/día/oral.	Deferoxamina 40 mg/kg/lunes a viernes subcutánea.	Concentración hepática de hierro.	ECC abierto.
Vichinsky 2006	Mayores de 2 años con enfermedad de células falciformes y sobrecarga transfusional de hierro.	Deferasirox 10 a 30 mg/día oral.	Deferoxamina, 20 a 60 mg/kg subcutánea según concentración de hierro en hígado, 5 días de la semana.	Seguridad (diversas pruebas de laboratorio) y Marcadores de estrés oxidativo.	ECC abierto.

**Tabla 5. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del deferasirox en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Deferasirox	Duración en semanas	Evaluación de calidad			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Capellini 2006, Galanelo 2005, Walter 2008	586	296	52	No	No	No	Si	Si
Nisbet-Brown 2003	24	18	2	Si	Si	No	Si	Si
Piga 2006	71	48	48	No	No	No	Si	Si
Vichinsky 2006	195	132	52	No	No	No	Si	Si

**Tabla 6. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del deferasirox en las indicaciones aceptadas en Colombia-**

Estudio	Tamaño del efecto	Conclusión de los autores
Capellini 2006, Galanelo 2005, Walter 2008	No se demostró no inferioridad, de deferasirox en comparación con deferoxamina.	No inferioridad en subgrupos, dependiendo de adecuación de dosis.
Nisbet-Brown 2003	Aumento de la excreción de hierro en relación con la dosis en el grupo de deferasirox.	Seguro, buena tolerabilidad, aumenta excreción de hierro, estudio muy corto, hacen falta más estudios.
Piga 2006	Similar tolerabilidad y seguridad. Reducción de hierro hepático de 2,1 vs 2,0 mg por gramo para deferasirox y deferoxamina respectivamente.	Dosis de 20 mg/día de deferasirox permiten balance negativo de hierro similar a la deferoxamina 40 mg/día, con 10 mg/día de deferasirox se mantiene el efecto.
Vichinsky 2006	Reducción de 3 mg/g de tejido seco en ambos grupos, deferasirox y deferoxamina.	Deferasirox es razonablemente bien tolerado en pacientes con enfermedad de células falciformes con adecuada función hepática y renal. Reduce concentración hepática de hierro en cantidad similar a la deferoxamina.

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Los reportes de los estudios identificados presentan importantes limitaciones de calidad.
2. Todos los estudios identificados evaluaron el beneficio en términos de variables subrogadas: concentración hepática de hierro, excreción de hierro, marcadores de estrés oxidativo.
3. La magnitud de los efectos medidos fue similar a los producidos por la deferoxamina, sin embargo en el estudio de no inferioridad, esta se demostró solo para un subgrupo de pacientes. La relevancia clínica de los efectos encontrados no es clara.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia, los efectos adversos han sido estudiados en 494 pacientes en

estudios comparativos, seguidos entre 2 y 52 semanas, es decir, con base en estos estudios no es posible hacer afirmaciones sobre efectos adversos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 160<sup>30</sup>, ni de los que sucedan con el uso prolongado del medicamento, ni de los que sucedan en grupos distintos de los que cumplen con las características de los incluidos en los estudios identificados.

5. Para realizar un adecuado balance entre el beneficio y el riesgo, se requieren estudios con mayor duración, número de pacientes y calidad metodológica, que proporcionen información suficiente sobre eficacia y seguridad del deferasirox en pacientes con hemosiderosis; información indispensable para la toma de decisiones regulatorias y orientaciones terapéuticas sobre este medicamento en los pacientes con hemosiderosis transfusional. Es notoria la ventaja del deferasirox de posibilitar la administración oral, en comparación con la vía subcutánea por la que se administra la deferoxamina.

En una guía que aborda el tema de quelantes de hierro como parte del manejo de pacientes con anemia aplásica que requieren transfusiones se menciona que:

*La sobrecarga de hierro puede causar problemas significativos en pacientes que las requieren con frecuencia, se ha usado deferoxamina subcutánea sin que exista evidencia de beneficios clínicos relevantes, aunque sí de algunos efectos adversos. El deferasirox es un nuevo quelante de hierro autorizado para uso oral en pacientes que no toleran la deferoxamina o la tienen contraindicada, en pacientes con anemia aplásica su uso debe ser discutido de manera individual debido a que existen reportes de citopenia en algunos pacientes que recibieron este medicamento (367), traducción libre.*

Otra guía corta sobre terapia quelante de hierro lo menciona como tratamiento de segunda línea (368). Una revisión de guías sobre terapia quelante de hierro señala su potencial utilidad por la facilidad de administración por vía oral (369). Los editores de la revista *Prescrire* consideran al deferasirox como tercera línea de tratamiento (370).

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Deferasirox al SIMED por \$15.878.365.314.

### **5.1.2 Entecavir:**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “tratamiento en adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y evidencia de replicación viral activa o de elevaciones persistentes en las aminotransferasas séricas (ALT o AST) o con enfermedad hepática histológicamente activa” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (junio 24 de 2010) se identificaron 64 registros; la búsqueda en Cochrane (junio 25 de 2010) permitió identificar 84 registros; después de la eliminación de registros duplicados quedaron 94 registros, de los cuales 16 fueron

---

<sup>30</sup> Cálculo realizado con base en que para poder detectar un efecto de una intervención con un 95% de confianza se requiere evaluar un número de pacientes suficiente para encontrar al menos tres pacientes con el efecto 15. Strom B. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: Ed John Wiley & sons Ltd; 2012.

considerados potencialmente útiles; cuatro publicaciones reportaron resultados de un mismo estudio (371-374) y otras dos publicaciones reportaron los resultados de un único estudio(375, 376), uno fue un estudio de cohorte (377). Finalmente quedaron diez estudios para analizar, que incluyeron 2.855 pacientes, de los cuales 1.437 recibieron entecavir como parte del tratamiento de hepatitis B en diferentes estadios(371, 375, 378-385).

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados. Para tres estudios solo fue posible obtener los resúmenes en inglés, los artículos originales están publicados en Chino: Shu 2008, Xiao 2009 y Yao 2006.

**Tabla 7. Estudios publicados sobre la eficacia del entecavir en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Chang 2006, 2009 Gish 2007 Ren 2007	Hepatitis B crónica, ≥ 16 años, antígeno e positivo, sin tratamiento previo con análogos de nucleósidos.	Entecavir 0,5 mg/día VO	Lamivudina 100 mg/día VO.	Mejoría histológica, puntaje de necrosis inflamatoria.	ECC
Lai 2002	Hepatitis B crónica, ≥ 16 años, HBsAg positivo.	Entecavir 0,01 o 0,1 o 0,5 mg/día VO	Lamivudina 100 mg/día VO.	Reducción de ADN viral en suero.	ECC
Lai 2006	Hepatitis B crónica, ≥ 16 años, antígeno e negativo y función hepática estable	Entecavir 0,5 mg/día VO.	Lamivudina 100 mg/día VO.	Mejoría histológica.	ECC
Leung 2009	Hepatitis B crónica, ≥ 16 años, antígeno e positivo, sin previa exposición a análogos de nucleósidos.	Entecavir 0,5 mg/día VO.	Adefovir 10 mg/día VO.	Eficacia antiviral temprana.	ECC abierto
Pessoa 2008	Hepatitis B crónica y VIH, ≥ 16 años, recibiendo HAART.	Entecavir 1 mg/día VO.	Placebo.	Reducción de ADN viral en suero.	ECC
Sherman 2006	Hepatitis B crónica, ≥ 16 años, resistente a Lamivudina.	Entecavir 1mg/día VO.	Lamivudina 100 mg/día VO.	Mejoría histológica, puntaje de necrosis inflamatoria.	ECC
Shu 2008	Hepatitis B crónica, ≥ 18 años, falla hepática aguda.	Entecavir 0,5 mg/día VO.	Soporte	Mortalidad.	ECC abierto
Suh 2010	Hepatitis B antígeno e positivo función hepática conservada, ≥ 18 años.	Entecavir 0,5 mg/día VO.	Telbivudine 600 mg/día VO.	Cinética viral temprana.	ECC abierto
Xiao 2009	Hepatitis B crónica severa.	Entecavir no especifica dosis.	Tratamiento convencional	Cambio en función hepática, Actividad de protrombina, ADN viral.	ECC abierto?
Yao 2006	Hepatitis B crónica sin previa .exposición a análogos de nucleósidos	Entecavir 0,5 mg/día VO.	Lamivudina 100 mg/día VO.	ADN viral < 0.7 MEq/ml y ALT < 1.25 x ULN a las 48 semanas.	ECC

**Tabla 8. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del entecavir en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron entecavir	Duración en semanas	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Chang 2006, 2009 Gish 2007 Ren 2007	715	357	96	Si	Si	No	Si	Si
Lai 2002	169	128	24	Si	Si	No	Si	Si
Lai 2006	638	325	52	No	Si	No	Si	Si
Leung 2009	55	33	52	No	No	No	Si	Si
Pessoa 2008	68	51	24	No	Si	No	Si	Si
Sherman 2006	386	141	48	Si	Si	Si modificado	Si	Si
Shu 2008	183	84	26	No	No	No	Sin dato	Sin dato
Suh 2010	44	21	12	No	No	Si	Si	Si
Xiao 2009	78	39	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato	Sin dato
Yao 2006	519	258	48	No	Si	Sin dato	Sin dato	Sin dato

**Tabla 9. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia del entecavir en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultado variable principal eficacia	Conclusión de autores
Chang 2006, 2009 Gish 2007 Ren 2007	Mejoría en puntaje histológico 72% en grupo de entecavir y 62% en grupo de lamivudina.	No inferioridad. Entecavir produce mayores tasas de mejoría histológica, virológica y bioquímica.
Lai 2002	Mayor disminución de carga viral, indetectable por PCR Amplicor 26,5% y 25,6% para entecavir 0,1 y 0,5 mg/día y 17,5% para lamivudina 100mg/día, diferencia no estadísticamente significativa.	Entecavir en dosis de 0,1 y 0,5 mg/día VO es superior a lamivudina 100 mg/día VO.
Lai 2006	Mejoría en puntaje histológico en el grupo que recibió entecavir comparado con el que recibió lamivudina 70% vs 61%.	El entecavir es superior considerando las variables y el tiempo analizado, faltan estudios de mayor duración para evaluar desenlaces clínicos.
Leung 2009	Mayor reducción de carga viral con entecavir con respecto a adefovir, -6.23 log <sub>10</sub> copias/ml vs -4.42 log <sub>10</sub> copias/ml.	Entecavir es más eficaz que adefovir.
Pessoa 2008	Mayor reducción de carga viral con entecavir respecto a placebo, -3.65 log <sub>10</sub> copias/ml vs +0.11 log <sub>10</sub> copias/ml.	El entecavir más eficaz que placebo en estos pacientes.
Sherman 2006	Mejoría en puntaje histológico en el grupo que recibió entecavir respecto del que recibió lamivudina, 55% vs 28% (evaluados 251 pacientes).	Entecavir produce una mejora histológica, virológica y bioquímica estadísticamente significativa, con un perfil de seguridad similar a la Lamivudina en pacientes con Hepatitis B crónica resistente a la Lamivudina, con un tratamiento más prolongado los resultados pueden ser mejores.
Shu 2008	Mayor sobrevida en el subgrupo con Ag e negativo y carga viral entre 1.000 a 100.0000 copias/ml, 10/18 pacientes en el grupo que recibió entecavir vs 6/30 en grupo que recibió tratamiento de soporte. Se trata de un subanálisis dentro del estudio.	El entecavir aumenta sobrevida en pacientes con AG e HB.
Suh 2010	Reducción carga viral en todos los pacientes > 2 log <sub>10</sub> copias/ml, tanto en los que recibieron entecavir como en los que recibieron telbivudine	Cambios en cinética viral fueron similares para los dos grupos.
Xiao 2009	Mejoría en función hepática a 12 sem, pero igual al año y a los 30 meses, tanto en los que recibieron entecavir como en los que recibieron tratamiento convencional.	El entecavir mejora los resultados cuando es usado precozmente, es bueno y seguro en el tratamiento de la hepatitis B crónica severa.
Yao 2006	ADN viral indetectable 76 vs 43%, Normalización de ALT 90 vs 78% en grupos que recibieron entecavir versus los que recibieron lamivudina.	El entecavir produce mejora virológica y bioquímica superior a la Lamivudina y seguridad comparable.



De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Se evidencian importantes debilidades en la calidad de los reportes de los estudios.
2. Salvo el estudio de Shu 2010, que evaluó sobrevida, los demás evaluaron el beneficio en términos de variables subrogadas: puntaje histológico, carga viral, función hepática.
3. En el estudio de Shu encontraron aumento de sobrevida en un subgrupo de pacientes, fue un estudio abierto y la comparación se realizó contra tratamiento de soporte. En general, el entecavir parece ser similar y en algunos casos tal vez sea superior a la lamivudina para modificar variables subrogadas en pacientes con hepatitis B crónica. La relevancia clínica de los efectos producidos por el entecavir no es clara. El entecavir parece ser uno más de un grupo de medicamentos que produce efectos similares.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados, los efectos adversos han sido estudiados en 1.437 pacientes seguidos entre 12 y 52 semanas, es decir, con base en estos estudios no es posible hacer afirmaciones sobre efectos adversos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 500, ni de los que sucedan con el uso prolongado del medicamento.
5. Como lo sugieren algunos de los estudios: hacen falta estudios de mayor duración para evaluar desenlaces clínicos relevantes. De manera más precisa, se requieren estudios con mayor duración, número de pacientes y calidad metodológica, que proporcionen información suficiente sobre eficacia y seguridad del entecavir en pacientes con hepatitis B, lo que permitirá realizar un adecuado balance entre el beneficio y el riesgo, para la toma de decisiones regulatorias y orientaciones terapéuticas sobre este medicamento en los pacientes con hepatitis B.

Una guía de tratamiento menciona que:

*A la fecha ningún tratamiento contra el virus de la hepatitis B ha demostrado beneficio en mortalidad, mortalidad hepática específica o cáncer hepático en ensayos clínicos controlados. Muchos reportes publicados de terapia para la hepatitis B usan cambios virológicos, bioquímicos e histológicos en corto tiempo, para inferir probabilidad de beneficio en el largo tiempo. Los tratamientos aprobados están asociados con mejora en marcadores biológicos intermedios, que incluyen ADN viral, pérdida o seroconversión para el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), disminución en niveles de transaminasas y mejora en la histología del hígado (traducción libre) (386).*

Similares observaciones realizan los autores del Minnesota Evidence-based Practice Center (387).

El entecavir es una de las opciones de tratamiento, sin que existan pruebas de un mejor desempeño que otros tratamientos disponibles (386-390), una de las guías consultadas señalan el costo como uno de sus inconvenientes (390).

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Entecavir al SISMED por \$2.182.301.753.

### 5.1.3 Erlotinib

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo. Útil en pacientes con carcinoma pancreático en asociación con gemcitabina como tratamiento de primera línea” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (mayo 01 de 2010) se identificaron 157 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 8 de 2010) permitió identificar 90 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 160 registros, de los cuales diez fueron considerados potencialmente útiles; dos se excluyeron por presentar solo el protocolo de investigación (391, 392), uno se excluyó por reportar estudio sin grupo control (393), dos publicaciones reportan los resultados de un mismo estudio (394, 395), uno reporta un estudio en pacientes con cáncer de células renales (396). Finalmente quedaron cinco estudios para analizar, distribuidos así: tres en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que incluyeron 2.969 pacientes, de los cuales 1.607 recibieron erlotinib como parte de su tratamiento (395, 397, 398) y dos en pacientes con cáncer de páncreas que incluyeron 1.090 pacientes, de los cuales 546 recibieron erlotinib (399, 400).

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 10. Estudios publicados sobre la eficacia del erlotinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Gatzemeier 2007	Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, sin tratamiento previo, $\geq 18$ años.	Erlotinib	Placebo	Sobrevida general	ECC
Herbst 2005	Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, sin tratamiento previo, $\geq 18$ años.	Erlotinib	Placebo	Sobrevida general	ECC
Shepherd 2005 Bezjak 2006	Cáncer pulmonar células no pequeñas estado IIIB o IV, falla tratamiento 1a-2a línea, desempeño 0 a 3, $\geq 18$ años.	Erlotinib	Placebo	Sobrevida general	ECC
Moore 2007	Cáncer de páncreas inoperable o metastásico.	Erlotinib	Placebo	Sobrevida general	ECC
Senderowicz 2007	Cáncer de páncreas inoperable o metastásico.	Erlotinib	Placebo	Sobrevida general	ECC

**Tabla 11. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del erlotinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron erlotinib	Duración en semanas	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Gatzemeier 2007	1159	580	52	No	Si	No	Si	SI
Herbst 2005	1079	539	104	No	Si	Si	Si	SI
Shepherd 2005 Bezjak 2006	731	488	24 a 76	Si	Si	Si	Si	SI
Moore 2007	569	285	104	No	Si	Si	Si	SI
Senderowicz 2007	521	261	156	No	Si	Si	Si	SI

**Tabla 12. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia del erlotinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Gatzemeier 2007	Sobrevida similar para el grupo que recibió erlotinib versus el que recibió placebo, 43 versus 44,1 semanas.	No hay diferencias entre los dos grupos. Encontraron diferencias a favor de erlotinib en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de fumar.
Herbst 2005	Sobrevida media 10,6 meses en grupo Erlotinib y 10,5 en placebo.	No hay diferencias entre los dos grupos. Encontraron diferencias a favor de erlotinib en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de fumar.
Shepherd 2005 Bezjak 2006	Sobrevida media 6,7 meses en grupo Erlotinib y 4,7 en placebo.	Incremento de sobrevida en dos meses, mejora de calidad de vida, demora en empeorar tos (4,9 vs 3,7 meses). Disnea (4,9 vs 2,9 meses), dolor (2,8 vs 1,9 meses), a favor del grupo que recibió erlotinib.
Moore 2007	Sobrevida media 6,24 meses en grupo Erlotinib y 5,91 en placebo	Incremento de sobrevida de 0,33 meses en el grupo que recibió erlotinib.
Senderowicz 2007	Sobrevida media 6,4 meses en grupo Erlotinib y 6,0 en placebo.	Modesto incremento en la sobrevida general (0,4 meses) y aumento de toxicidad en el grupo que recibió erlotinib.

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Se evidencian algunas debilidades en la calidad de los reportes de los estudios.
2. Todos los estudios evaluaron el beneficio en términos de sobrevida general.
3. En dos de los estudios realizados en pacientes con cáncer de pulmón no se encontró diferencia en la sobrevida, en uno de ellos se encontró aumento de sobrevida en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de tabaquismo, en el otro se incrementó la sobrevida en dos meses en pacientes con falla de los tratamientos de primera y/o segunda línea. En los pacientes con cáncer de páncreas el beneficio fue de 0,33 y 0,4 de mes de incremento en sobrevida.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia, los efectos adversos han sido estudiados en 2.159 pacientes

seguidos entre 24 y 156 semanas, es decir, con base en estos estudios no es posible realizar afirmaciones sobre efectos adversos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 700. Dado que son condiciones de salud terminales, no preocupa la falta de información sobre los efectos a largo plazo.

5. En las indicaciones estudiadas este medicamento parece producir un incremento en la sobrevivencia de pocas semanas o días, sin que esté claramente demostrada alguna mejoría en la calidad de vida.

Una guía de tratamiento dice: “El erlotinib está recomendado, en su indicación licenciada, como una alternativa al docetaxel, como una opción de segunda línea de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas” (401), traducción libre. Una guía más reciente menciona en sus recomendaciones “No se recomienda monoterapia de mantenimiento con erlotinib para el tratamiento de personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, quienes después de quimioterapia de primera línea basada en platino tienen enfermedad estable” (402), traducción libre.

Con respecto de la utilidad en pacientes con cáncer de páncreas una guía dice:

*Los pacientes en cualquier estado de cáncer de páncreas pueden ser apropiadamente considerados como candidatos para ensayos clínicos (para evaluar el erlotinib) debido a la pobre respuesta a la quimioterapia, radioterapia o cirugía convencionalmente utilizadas [...] El papel de la terapia posoperatoria (quimioterapia con o sin quimioradioterapia) en el manejo de esta enfermedad permanece controversial, debido a que muchos de los datos disponibles obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados no tienen poder estadístico y sus resultados son contradictorios* (403), traducción libre.

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Erlotinib al SISMED por \$38.627.304.849.

#### **5.1.4 Ibritumumab:**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “se acepta el producto con la indicación tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkiniano de células B folicular CD20+ en recaída o refractario” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (junio 24 de 2010) se identificaron 58 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 19 de 2010) permitió identificar 35 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 66 registros, de los cuales siete fueron considerados potencialmente útiles; uno se excluyó por ser un estudio de seguimiento sin grupo control para definir dosis de tratamiento (404), tres artículos presentan los resultados de un único estudio (405-407) otros tres artículos presentan los resultados de un único estudio (408-410). Finalmente quedaron dos estudios para analizar, que incluyeron 557 pacientes, de los cuales 281 recibieron Ibritumumab.

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 13. Estudios publicados sobre la eficacia del ibritumomab en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Delaloye 2009 Goff 2009 Morschhauser 2008	Linfoma folicular avanzado (estadio III o IV) CD20+, como consolidación de remisión parcial o completa, $\geq$ 18 años.	Rituximab 250 mg/m <sup>2</sup> en días -7 y 0 más Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan 14,8 MBq/kg en día 0, máximo 1184 MBq.	Observación	Sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de progresión estratificada por respuesta a terapia de inducción de primera línea (completa, parcial o completa sin confirmar.	ECC abierto
Gibson, 2002 Gordon 2004 Witzig 2002	Linfoma No Hodgkin de bajo grado o folicular o transformado, en recaída o refractario.	Rituximab 250 mg/m <sup>2</sup> IV en días 1 y 8, 111In ibritumomab tiuxetan (5 mCi de 111In, 1.6 mg de ibritumomab tiuxetan) IV (en 10 minutos) en día 1; y 90Y ibritumomab tiuxetan 0.4 mCi/kg IV (en 10 minutos) en día 8 después de día 8 de rituximab.	rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 1 vez por semana/4semanas.	Tasa global de respuesta (completa y parcial, basada en sobrevida, cambio en tamaño de ganglios y clínica).	ECC abierto

**Tabla 14. Características de los estudios publicados sobre la eficacia del ibritumomab en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Ibritumomab	Duración en semanas	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Delaloye 2009 Goff 2009 Morschhauser 2008	414	208	3,5 años en promedio	No	No	Si	Si	Si
Gibson, 2002 Gordon 2004 Witzig 2002	143	73	Tratamiento o 13 semanas	No	No	Sin dato	Si	Si

**Tabla 15. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia del ibritumomab en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Delaloye 2009 Goff 2009 Morschhauser 2008	Tiempo medio libre de progresión 36,5 meses en grupo ibritumomab vs 13,3 en el grupo control. Reportan que no hubo diferencias en sobrevida al momento de presentar resultados, (6 muertos en grupo tratamiento y 5 en grupo control)	La terapia de consolidación con ibritumomab tiuxetan en estos pacientes es bien tolerada y prolonga la sobrevida libre de progresión en dos años, es una opción de tratamiento de consolidación para los pacientes que respondieron a la primera línea de tratamiento.
Gibson, 2002 Gordon 2004 Witzig 2002	Tasa global de respuesta 34 vs 20%, diferencia no estadísticamente significativa, lo fue para el subgrupo de Linfoma folicular de bajo grado 113 pacientes (86 vs 55%). Tiempo medio para progresión fue 11,2 vs 10,1.	El ibritumomab Incrementa la tasa de respuesta global, mayor tasa de respuestas completas con respecto a rituximab, es seguro y efectivo, representa un avance clínicamente significativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin refractario o en recaída

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Se evidencian importantes debilidades en la calidad de los reportes de los estudios.
2. En los dos estudios identificados se evaluó el beneficio en términos de sobrevida libre de progresión, en uno adicionalmente se evaluó el tamaño del tumor y la clínica. Son variables subrogadas, con las limitaciones que ellas tienen para evaluar los efectos de una intervención.
3. Un estudio reporta incremento de sobrevida libre de progresión, pero hubo un muerto más que en el grupo control. En el otro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la variable principal, solo para un subgrupo de pacientes. La relevancia clínica de los efectos evaluados del ibritumomab en los pacientes estudiados no es clara.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para valorar la eficacia, los efectos adversos han sido estudiados en 281 pacientes, 208 seguidos por 3,5 años y 73 por 13 semanas, es decir con base en estos estudios no es posible realizar afirmaciones sobre efectos adversos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 90, ni con el uso por más de 3,5 años.
5. La evidencia obtenida parece insuficiente para sostener un balance beneficio/riesgo favorable al uso del ibritumomab en la indicación propuesta.

Una guía de tratamiento señala que “El tratamiento con <sup>90</sup>Y-Ibritumomab ha demostrado una tasa de respuesta mayor que rituximab pero sin observarse un aumento de la supervivencia. El tratamiento también es capaz de rescatar un porcentaje de pacientes tratados previamente con rituximab”, esta guía propone que este medicamento debe ser considerado una “Alternativa terapéutica en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20\* en recaída o refractarios a rituximab” (411). Otra guía menciona “No existe evidencia de elevada calidad para resolver la pregunta de la guía” (evaluar el papel del ibritumomab tiuxetan). Aún así, el consenso de expertos concluye que “el <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan es un agente activo en linfoma no-Hodgkin CD20+ refractario y en recaída, que debe estar disponible para pacientes seleccionados” (412), traducción libre.

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Ibritumomab tiuxetan al SISMED por \$1.670.470.454.

### 5.1.5 Laronidasa

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (junio 29 de 2010) se identificaron ocho registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 21 de 2010) permitió identificar siete registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron ocho registros, de los cuales dos fueron considerados potencialmente útiles; uno es el reporte de la investigación original (413), el otro presenta resultados del seguimiento de los pacientes del estudio original, sin grupo control (414). Finalmente quedó un estudio para analizar, que incluyó 45 pacientes, 23 de los cuales recibieron Laronidasa.

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad del estudio identificado.

**Tabla 16. Estudios publicados sobre la eficacia de laronidasa en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Wraith 2004	Mucopolisacaridosis atenuada en mayores de 5 años	Laronidasa	Placebo	Cambio en capacidad pulmonar vital forzada y distancia caminada en 6 minutos	ECC

**Tabla 17. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de laronidasa en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Laronidasa	Duración en semanas	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Wraith 2004	45	23	26	No	Si	Si	Si	Si

**Tabla 18. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de laronidasa en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Wraith 2004	Capacidad vital forzada pasó de 48,4 (+-14,5) a 53,3% (+-18,5) del normal predicho y en el grupo placebo pasó de 54,2 (+- 16,0) a 53,5% (+-14,2). Distancia caminada en 6 minutos pasó de 319.1 ( $\pm$ 131.4) a 338.8 ( $\pm$ 127.1) metros en el grupo laronidasa versus 366.7 ( $\pm$ 113.7) a 348.3 ( $\pm$ 128.8) en el grupo placebo. No hubo cambio en índice de discapacidad	Laronidasa es eficaz y segura

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. El único estudio identificado tiene la debilidad metodológica de la ausencia de secreto en la asignación de los tratamientos.
2. En el estudio identificado se evaluó el beneficio en términos de variables subrogadas, capacidad vital forzada y distancia caminada en seis minutos
3. Mientras en el grupo tratado con Laronidasa hubo una leve mejoría en las dos variables medidas, en el grupo que recibió placebo hubo un leve empeoramiento, sin que estos cambios se reflejaran en otra variable denominada índice de discapacidad. La relevancia clínica de los efectos evaluados de la laronidasa en los pacientes estudiados no es clara.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en el estudio identificado para evaluar eficacia, los efectos adversos se estudiaron en 23 pacientes, seguidos por 26 semanas inicialmente y luego hasta completar 3,5 años pero sin grupo control. Es decir, con base en los estudios analizados no es posible hacer afirmaciones sobre efectos adversos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 8, ni con el uso por más de 26 semanas.
5. La evidencia obtenida parece insuficiente para sostener un balance beneficio/riesgo favorable al uso de la laronidasa en la indicación propuesta.

Una guía sobre mucopolisacaridosis menciona que:

*La laronidasa es el único tratamiento farmacológico aprobado para pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I. Los estudios disponibles hasta ahora, principalmente realizados en pacientes con formas moderadas-leves de la enfermedad, muestran que la laronidasa mejora la función respiratoria y reduce la excreción urinaria de glicosoaminoglicanos de manera significativa. Se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones (415).*

Otra guía señala:

*Los tratamientos de sustitución enzimática (TSE), en pacientes adultos con fenotipos leves-moderados de mucopolisacaridosis y a corto plazo, mejoran la distancia caminada, la capacidad respiratoria y reducen la organomegalia y son bien tolerados. No obstante, dado el reducido beneficio aparente de esta mejora, así como la falta de evidencia sobre el impacto en la calidad de vida y en la*



*evolución de enfermedad neurológica en pacientes con MPS I y II, y el elevado coste-oportunidad de estos tratamientos en un contexto de recursos limitados, se debería definir las condiciones de indicación de estos con el consenso de los profesionales y expertos [...] Paralelamente, se considera necesario promover la realización de estudios que permitan evaluar el impacto del tratamiento de sustitución enzimática en la calidad de vida y la progresión de la enfermedad (416).*

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Laronidasa al SISMED por \$778.757.629.

### **5.1.6 Palonosetrón**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “prevención de la náusea y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderada y altamente emetizante” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (junio 29 de 2010) se identificaron 43 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 21 de 2010) permitió identificar 37 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 49 registros, de los cuales diez fueron considerados potencialmente útiles; dos se descartaron por ser diseñados en indicación distinta de la aprobada en el registro (prevención de emesis en posoperatorio) (417, 418). Dos documentos publicaban resultados de un mismo estudio (419, 420). Finalmente quedaron siete estudios para analizar, seis publicados en texto completo en revistas (419, 421-425), uno publicado en resumen en las memorias de un congreso (426). En total incluyeron 3,246 pacientes, de los cuales 1.924 pacientes que recibieron palonosetrón

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 19. Estudios publicados sobre la eficacia de palonosetrón en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Apro 2006	Hombres y mujeres $\geq$ 18 años que reciben quimioterapia altamente emetogénica	Palonosetrón 0.25 mg o 0.75 mg dosis única	Ondansetrón 32 mg dosis única	Respuesta completa en 24 horas (no vómito, no rescate)	ECC
Eisenberg 2003	Hombres y mujeres $\geq$ 18 años que reciben quimioterapia moderadamente emetogénica	Palonosetrón 0.25 mg o 0.75 mg	Dolasetrón 100 mg	Respuesta completa en 24 horas (no vómito, no rescate)	ECC
Gralla 2003	Pacientes $\geq$ 18 años que reciben quimioterapia moderadamente emetogénica	Palonosetrón 0.25 mg o 0.75 mg	Ondansetrón 32 mg dosis única	Respuesta completa en 24 horas (no vómito, no rescate)	ECC
Saito 2009, Yoshizawa 2009	Hombres y mujeres $\geq$ 18 años que reciben quimioterapia altamente emetogénica	Palonosetrón 0,75 mg	Granisetrón 40 mg/kg	Respuesta completa 24h y respuesta completa 24 a 120 h	ECC
Sepulveda-Vildosola 2008	Menores de 16 años con tumor sólido que fueran a recibir quimioterapia altamente emetogénica	Palonosetrón 0.25 mg una IV dosis	Ondansetrón IV, 8 mg/m <sup>2</sup> cada 8 h/9 a 10 dosis.	Respuesta completa aguda 1 a 3 días y tardía 4 a 7 días (no vómito, no rescate)	ECC abierto
Yu 2009	Hombres y mujeres $\geq$ 18 y $\leq$ 70 años, chinos con cáncer en quimioterapia emetogénica	Palonosetrón 0.25 mg IV dosis única	Granisetrón 3 mg IV dosis única	Respuesta completa en 24 horas (no vómito, no rescate)	ECC
Giordano 2007	Pacientes que reciben quimioterapia con alto y bajo grado emetogénico	Palonosetrón, dosis única, no menciona dosis	Tropisetrón 1 a 3 dosis por día	No presencia de náusea y vómitos inducidos por quimioterapia	ECC

**Tabla 20. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de palonosetrón en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Palonosetrón	Duración en horas	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Aapro 2006	677	446	120	No	Si	Modificado	Si	Si
Eisenberg 2003	569	378	120	Si	Si	Modificado	Si	Si
Gralla 2003	563	378	24 a 72	Si	Si	Modificado	Si	Si
Saito 2009, Yoshizawa 2009	1114	555	120	Si	Si	Modificado	Si	No
Sepulveda-Vildosola 2008	100 (cursos de tratamiento)	50	120	No	No	Sin dato	Sin dato	No
Yu 2009	208	104	120	No	Si	Si	Sin dato	No
Giordano 2007	25	13	120 a 168	No	No	Si	Sin dato	Sin dato

**Tabla 21. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de palonosetrón en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Apro 2006	No inferioridad, 65,5 vs 57%	Palonosetrón en las dos dosis estudiadas fue tan eficaz como el ondansetrón
Eisenberg 2003	No inferioridad, tendencia a mejor efecto agudo de palonosetrón 63% para 0,25 mg y 57,1% para 0,75 mg vs 52,9% para 100 mg de dolasetrón en tasa de respuesta completa.	Palonosetrón fue más efectivo que dolasetrón en dosis única para prevenir náuseas y vómito agudo y retardado inducidos por quimioterapia.
Gralla 2003	No inferioridad, el palonosetrón parece superior 81 vs 68,6% de respuesta completa, no presentan análisis de calidad de vida	Palonosetrón es superior a ondansetrón en prevenir náuseas y vómito agudo y tardíos inducidos por quimioterapia
Saito 2009, Yoshizawa 2009	No inferioridad en respuesta aguda (73,7% vs 72,1% de respuesta completa), palonosetrón mejor en respuesta tardía 53% vs 42,4%.	Palonosetrón no es inferior en periodo agudo y es superior en periodo tardío para tratar vómito y náuseas inducidos por quimioterapia con respecto de granisetrón
Sepulveda-Vildosola 2008	Mayor tasa de respuesta completa en el grupo de palonosetrón, 1er día 92 vs 72%, 2do día 72 vs 46% 3er día 78 vs 54%, no significativa la diferencia en la fase tardía.	Palonosetrón es una opción terapéutica barata, segura y efectiva en estos niños
Yu 2009	No inferioridad en respuesta, 82,69% vs 72,12%	Palonosetrón es efectivo y seguro, es una alternativa valiosa y se requieren estudios para demostrar superioridad
Giordano 2007	No inferioridad en respuesta, 85 vs 75%	La eficacia del palonosetrón no es inferior a la del tropisetron, el costo de tratamiento con palonosetrón es en promedio 300 euros menos que con tropisetron. Aún así, estos datos necesitan confirmación en una cohorte de pacientes más grande

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Los estudios identificados tienen algunas debilidades metodológicas.
2. En los estudios identificados se evaluó el beneficio en términos de la prevención de un síntoma de interés en la condición de uso y de la no necesidad de tratamiento de rescate. Son variables de relevancia clínica en la indicación.
3. Los estudios muestran no inferioridad con respecto a otros medicamentos del mismo grupo, posible mejor efecto en respuesta tardía. Sin embargo, no es comparable dado que la vida media de palonosetrón es 40 horas, mientras la del ondansetrón es 4 horas, granisetron 9 horas y tropisetron 8 horas. El palonosetrón produce efectos benéficos en la prevención de náusea y vómito en pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetogénica similares a otros fármacos del mismo grupo, la ventaja que parece aportar es la de requerir menor número de dosis, para la indicación no parece importante, es uno más dentro del grupo a que pertenece.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia en la indicación aprobada, los efectos adversos se estudiaron en 1.928 pacientes, seguidos por un máximo de 120 horas. Con base en estos estudios no

es posible obtener información sobre efectos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 700.

5. La evidencia obtenida permite sostener que el palonosetrón no parece inferior en eficacia y seguridad al ondansetrón y otros similares en la indicación propuesta.

Una guía sobre el manejo de la emesis en oncología menciona que “A dosis equivalentes para la prevención de la emesis aguda los antagonistas del receptor de serotonina tienen seguridad y eficacia equivalentes y pueden intercambiarse” (427), traducción libre. Otra guía referida al manejo del palonosetrón dice: “El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad” (428). Otra evaluación del medicamento concluye: “Con los resultados aportados por los ensayos clínicos, podemos concluir que la inclusión de palonosetrón en los esquemas de prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia de alto poder emetógeno utilizados no aportaría ventajas relevantes en la práctica clínica y sí un incremento del coste considerable” (429).

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Palonosetrón al SISMED por \$98.947.200

### **5.1.7 Pegaptanib**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: “tratamiento de la degeneración macular exudativa (húmeda) relacionada con la edad (todos los subtipos)” (358).

Con la búsqueda en Pubmed (junio 24 de 2010) se identificaron 54 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (junio 25 de 2010) permitió identificar 80 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 54 registros, de los cuales 9 fueron considerados potencialmente útiles; dos se descartaron por ser diseñados en indicación distinta de la aprobada en el registro (uno en oclusión venosa en la retina (430); otro en retinopatía diabética (431). Finalmente quedaron seis estudios para analizar (432-437), todos referidos a dos estudios idénticos diseñados para definir rango de dosis a utilizar, que incluyeron 1.186 pacientes, 890 de los cuales recibieron pegaptanib, el análisis combinado de los dos estudios es presentado por Gragoudas (2004).

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 22. Estudios publicados sobre la eficacia de pegaptanib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Gragoudas 2004	Mayores de 50 años con zonas subfoveales de neovascularización coroidal secundaria relacionada con degeneración macular y mejor agudeza visual corregida 20/40 a 20/320 en el ojo en estudio y mejor de 20/800 en el otro ojo	Pegaptanib intravítreo 0,3 o 1 o 3 mg cada 6 semanas 9 dosis en 48 semanas	Placebo, falsa inyección intravítrea	Proporción de pacientes que pierden menos de 15 letras de agudeza visual (3 líneas en la tabla de evaluación de ojos) a la semana 54	ECC
Chakravarthy 2006	Reporta seguridad y eficacia a dos años de dos estudios previos (1003 y 1004), presentados por Gragoudas (2004); para el segundo año los pacientes fueron nuevamente distribuidos aleatoriamente, para continuar el mismo tratamiento que tenían (tres diferentes dosis de pegaptanib o placebo) o discontinuarlo. El seguimiento fue abierto, cerca de la mitad no recibió más tratamiento. Solo se presenta la comparación de los que recibieron 0,3 mg, por ser la dosis autorizada por la FDA, versus los que no recibieron el medicamento en ningún momento. Evaluó proporción que pierde menos de 15 letras de agudeza visual a los dos años, promedio de cambio de agudeza visual entre semana 54 y 102 y proporción que llega a ceguera legal.				
D'Amico 2006	Análisis de seguridad de dos ECC a dos años, los mismos dos de Gragoudas (2004)				
Larsen 2005	Presenta los mismos resultados que Gragoudas (2004), artículo en danés, solo acceso al resumen en inglés.				
Leys 2008	Presenta el análisis de calidad de vida de uno de los estudios presentados por Gragoudas (2004), al parecer en solo un estudio se aplicó encuesta de calidad de vida, tiempo 0, 34 y 54 semanas, se analizaron solo 4 de 12 dominios de la prueba, la escala tiene un puntaje máximo de 25.				
Mills 2007	Presenta análisis similar al de Chakravarthy (2006), se buscó explorar si el medicamento tiene un efecto modificador de la enfermedad, la idea es que el diseño de reasignar aleatoriamente los pacientes luego de un año permite sacar conclusiones sobre efecto modificador de enfermedad más que el solo alivio de síntomas, lo que se deduciría si aquellos que recibieron tratamiento activo en la primera fase, al suspenderse este rápidamente igualan a los que solo recibieron placebo en ambos periodos, en este estudio se compararon los resultados de los que recibieron pegaptanib en la primera fase y nada en la segunda, versus los que recibieron placebo en la primera y placebo o nada en la segunda, es decir el efecto placebo no parece controlado en la segunda fase.				

**Tabla 23. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de pegaptanib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total paciente s	Pacientes recibieron Pegaptani b	Duració n en semana s	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignació n	Dobl e cieg o	Análisis por intenció n de tratar	Financiació n	Autorí a
Gragoudas 2004	1.186	890	54	No	Si	No	Si	Si
Chakravarth y 2006			102					
D'Amico 2006			102					
Larsen 2005			54					
Leys 2008			54					
Mills 2007			102					

**Tabla 24. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de pegaptanib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Gragoudas 2004	Mantienen agudeza visual mayor de 15 letras 70%, 71% y 65% en los grupos que recibieron 0,3, 1 y 3 mg de pegaptanib respectivamente, versus 55% en los que recibieron placebo.	El pegaptanib produce un beneficio clínica y estadísticamente significativo en el primer año de tratamiento.
Chakravarthy 2006	A los dos años, el 59% de los que recibieron pegaptanib 0,3 mg durante los dos años (111 pacientes) perdieron menos de 15 letras de agudeza visual, mientras en el grupo que nunca recibió el medicamento (93) perdieron menos de 15 letras el 45%. Entre la semana 54 y la 102 los que recibieron pegaptanib mantuvieron una lectura de 44 letras en promedio, los que no lo recibieron pasaron de leer 39 a leer 36 letras (no presentan los datos, se extrapolan de una gráfica). De los 111 pacientes que recibieron dosis de pegaptanib de 0,3 mg durante los dos años, progresaron a ceguera legal 38 (34%) a la semana 54 y 39 (35%) a la semana 102; entre los 93 pacientes que no recibieron dosis de pegaptanib en los dos años, progresaron a ceguera legal 44 (47%) a la semana 54 y 51 (55%) a la semana 102.	Administrar pegaptanib durante dos años produce mejores desenlaces visuales que administrarlo por un año o que el cuidado usual.
D'Amico 2006	Presentaron eventos serios 169 de 892 (19%) pacientes que recibieron el medicamento, mientras en el grupo que no recibió medicamentos 45 de 298 (15%) los presentaron. Se retiraron del estudio el 10% de los que recibieron el medicamento y el 8% de los que no lo recibieron	El perfil de seguridad del pegaptanib a dos años permanece adecuado
Larsen 2005	Igual a Gragoudas (2004)	
Leys 2008	Para visión lejana y limitación de roles se encontró mejoría en los grupos de tratamiento, pero solo para 3mg fue estadísticamente significativa, diferencia de 5,8 mínimos cuadrados, no hay dato de base ni final (en gráfico se puede apreciar que la diferencia entre respondedores y no respondedores es de cerca de 8 puntos para visión lejana y conducir, mientras que para los otros 10 parámetros es menos de 5) para visión cercana e independencia hubo cambios en ambos sentidos. Solo la dosis de 3 mg da algunos resultados estadísticamente significativos en comparación con el grupo que recibió placebo.	El estudio provee evidencia de una tendencia benéfica en calidad de vida en los pacientes que recibieron tratamiento con pegaptanib
Mills 2007	Los que reciben tratamiento en el primer año y suspenden para el segundo tienen un resultado similar al de los que reciben dos años de tratamiento continuo, resultado que es superior al de aquellos que recibieron placebo en el primer año y para el segundo recibieron o placebo o tratamiento usual. Se consideró fracaso de tratamiento en 59 de 107 (55%) pacientes que no recibieron tratamiento activo en ningún momento, en 152 de 391 (38,9%) que recibieron tratamiento los dos años y en 151 de 390 (38,7%) que recibieron tratamiento solo el primer año, reporta un RR de 0,7. Diferencia de fracaso de 39 a 55%, NNT de 6	El estudio representa el primer intento exitoso para establecer evidencia empírica de un efecto que modifica la enfermedad en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado



De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Los dos estudios identificados tienen importantes debilidades metodológicas. Dado que el diseño metodológico de los estudios es idéntico, no parece aventurado decir que se trata de un solo estudio presentado como si fuesen dos, de hecho no se encontraron publicaciones con los datos de cada uno independientemente.
2. En los estudios identificados se evaluó el beneficio en términos de disminución del deterioro de la agudeza visual, un estudio hizo evaluación de calidad de vida (Leys 2008). Son variables de relevancia clínica en la indicación.
3. Los estudios muestran menor deterioro de la agudeza visual con el tratamiento. Sin embargo, no hubo un claro beneficio en la escala de calidad de vida utilizada, solo diferencia estadísticamente significativa para la dosis de 3 mg, que no es la aprobada para la indicación. La relevancia clínica de los efectos evaluados por el pegaptanib en los pacientes estudiados no es clara.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia en la indicación aprobada, los efectos adversos se estudiaron en 1186 pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento, 391 durante dos años, 400 durante el primer año, 165 durante el segundo año y 107 que no recibieron ninguna dosis.
5. La evidencia obtenida permite sostener que el pegaptanib es una alternativa de tratamiento prometedora; pero, son necesarios estudios de mejor calidad, mayor número y duración que permitan una evaluación más precisa de beneficios y riesgos para hacer un balance adecuado de los mismos.

Una guía que evaluó al pegaptanib y ranibizumab en el tratamiento de personas con degeneración macular húmeda relacionada con la edad resume sus conclusiones así:

*[...] en resumen, el Comité concluye que el pegaptanib y el ranibizumab son clínicamente efectivos en el tratamiento de la degeneración macular húmeda relacionada con la edad, pero que el ranibizumab está asociado con un mayor beneficio clínico” [...] “el Comité concluye que el tratamiento con pegaptanib para la degeneración macular húmeda relacionada con la edad no es un uso costo efectivo de los recursos de Servicio Nacional de Salud (438), traducción libre.*

Una guía de tratamiento de la degeneración macular húmeda relacionada con la edad afirma: “La probabilidad de obtener mejoría significativa de visión es bajo (6%). Por ello, el pegaptanib debería usarse como segunda línea de tratamiento en casos en los que el ranibizumab este contraindicado o el paciente rechace el tratamiento” (439).

Otras dos guías de manejo proponen conclusiones similares:

*La eficacia de las terapias anti factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) versus terapia fotodinámica con verteporfin está bien soportada en ensayos clínicos aleatorizados. No es claro si es mejor la terapia combinada que la monoterapia. No hay estudios comparativos que permitan evaluar si alguno de los anti VEGF es más eficaz. El ranibizumab parece ofrecer algunas ventajas sobre el*

*pegaptanib (revertir el proceso degenerativo de neovascularización coroidea y alguna ventaja económica en costo-efectividad) (440, 441), traducción libre.*

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y primer trimestre de 2011 el laboratorio reportó ventas de Pegaptanib al SIMED por \$1.283.244.999.

### **5.1.8 Rimonabant**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice:

*Coadyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento en pacientes obesos (IMC >30kg/ m<sup>2</sup>). Coadyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes con sobrepeso (IMC >27kg/ m<sup>2</sup>) y factor(es) de riesgo asociado(s), como diabetes tipo II o dislipidemia y como tratamiento adjunto a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico, disminuir el peso y mejorar el perfil lipídico (disminuir triglicéridos e incrementar el colesterol HDL) en pacientes con sobrepeso (IMC >27kg/ m<sup>2</sup>) y diabetes tipo 2 en combinación con metformina o una sulfonilúrea, cuando la dieta y un solo agente no resulta en adecuado control glucémico (358).*

Con la búsqueda en Pubmed (julio 09 de 2010) se identificaron 41 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 22 de 2010) permitió identificar 55 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 41 registros, de los cuales 12 fueron considerados potencialmente útiles.

En dos oportunidades se encontró que dos artículos reportan resultados de un mismo estudio (442, 443) y (444, 445) los otros ocho son reportes de estudios individuales (446-453). En total diez estudios que incluyeron 8.975 pacientes, 6.208 de los cuales recibieron Rimonabant.

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 25. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de rimonabant en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Despres 2005	Pacientes de 18 a 70 años con obesidad (IMC 27 a 40) y dislipidemia	Rimonabant 5 o 20 mg/día VO	Placebo	Disminución de peso	ECC
Despres 2009	Pacientes $\geq$ 18 años con obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados y/o HDL bajo) e hígado graso	Rimonabant 5 o 20 mg/día VO	Placebo	Disminución de Triglicéridos, aumento HDL	ECC
Florentin 2008	Obesos, no diabéticos, con dislipidemia intolerantes a estatinas	Rimonabant 20 mg/día VO Rimonabant 20 mg/día VO más fenofibrato 200 mg/día	Fenofibrato 200 mg/día VO	Disminución de peso, perímetro abdominal, mediciones de lípidos	ECC abierto
Florentin 2009	Obesos con dislipidemia	Ezetimibe 10 mg/día VO más Rimonabant 5 o 20 mg/día VO	Ezetimibe 10 mg/día VO más Orlistat 120 mg/3/día	Disminución de peso, perímetro abdominal y múltiples mediciones de laboratorio	ECC abierto
Hollander 2007 Scheen 2006	Hombres y mujeres de 18 a 70 años, diabéticos obesos o con sobrepeso (IMC $>27 < 40$ ) en tratamiento con sulfonilúrea o metformina no controlados	Rimonabant 5 o 20 mg/día VO	Placebo	Disminución de peso	ECC
Hollander 2009	Pacientes $\geq$ 18 años, diabéticos tipo 2 recibiendo insulina	Rimonabant 20 mg/día VO	Placebo	Cambios en hemoglobina glicosilada	ECC
Nissen 2008	Pacientes $\geq$ 18 años con obesidad abdominal con enfermedad coronaria más síndrome metabólico o fumadores	Rimonabant 20 mg/día VO	Placebo	Cambio en volumen de ateroma en porcentaje	ECC
Pi-Sunyer 2006	Hombres y mujeres $\geq$ 18 años con sobrepeso u obesidad (IMC $>27$ o $> 30$ ), no diabéticos	Rimonabant 5 o 20 mg/día VO	Placebo	Disminución de peso en el primer año	ECC
Rosenstock 2008	Sobrepeso u obesos (IMC $>27$ o $> 30$ ) no diabéticos	Rimonabant 20 mg/día VO	Placebo	Cambios en hemoglobina glicosilada	ECC
Van Gaal 2005 Van Gaal 2008	Hombres y mujeres $\geq$ 18 años con sobrepeso (IMC $>27$ ) y obesidad (IMC $>30$ ) con hipertensión o dislipidemia con o sin tratamiento	Rimonabant 5 o 20 mg/día VO	Placebo	Disminución de peso	ECC

**Tabla 26. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de rimonabant en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Rimonabant	Duración en meses	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Despres 2005	1.033	691	12	No	Si	Si	Si	No
Despres 2009	799	404	12	No	Si	Si	Si	No
Florentin 2008	30	20	3	No	No	Si	Sin dato	No
Florentin 2009	30	15	3	No	No	Si	No	No
Hollander 2007 Scheen 2006	1045	697	12	No	Si	Modificado	Sin dato	No
Hollander 2009	366	179	11	No	Si	Sin dato	Si	Si
Nissen 2008	839	422	18 a 20	Si	Si	Modificado	Si	Si
Pi-Sunyer 2006	3.045	2438	24	No	Si	Modificado	Si	Si
Rosenstock 2008	281	140	6	No	Si	Modificado	Si	Si
Van Gaal 2005 Van Gaal 2008	1.507	1202	24	Si	Si	Modificado	Si	Si

**Tabla 27. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de rimonabant en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Despres 2005	Disminución de peso hasta los 9 meses, luego se mantiene los siguientes tres meses, rimonabant 20 mg día disminuye 6,3 kg más que el placebo, produce efectos benéficos similares en circunferencia abdominal, HDL, colesterol, insulinemia pos carga de glucosa, tolerancia a la glucosa y niveles de proteína c reactiva. Eventos adversos serios 5,2% con 20 mg, 4,0% con 5 mg y 2,3% con placebo	Rimonabant puede constituir una nueva aproximación farmacológica clínicamente relevante para disminuir el perfil de riesgo desfavorable en pacientes obesos con dislipidemia
Despres 2009	Incrementa HDL 7,4% más que placebo y disminuye triglicéridos 18% más.	Los medicamentos con este mecanismo de acción no deben ser prescritos y percibidos como éxito de ventas antiobesidad, sino como una aproximación promisoriosa para los pacientes "adecuados": aquellos con exceso de grasa visceral y hepática con alto riesgo cardiovascular
Florentin 2008	Reducción de triglicéridos 18, 39 y 46% para rimonabant solo, fenofibrato solo y los dos en combinación respectivamente. Incremento de HDL en 42% en la terapia combinada y sin cambios para cada medicamento solo. Grupo rimonabant pasó de 87,2 a 81,9 kg, triglicéridos de 201 a 164, HDL sin cambio 53, el grupo fenofibrato de 89,4 a 87,3 kg, triglicéridos de 244 a 148, HDL de 48 a 53, el grupo de rimonabant mas fenofibrato de 87,5 a 83 kg, triglicéridos de 244 a 132, HDL de 41 a 59.	La terapia combinada puede mejorar los parámetros metabólicos en pacientes obesos con dislipidemia comparado con monoterapia
Florentin 2009	Reducción de peso de 7,3 kg en el grupo ezetimibe rimonabant versus 8,3 en el grupo ezetimibe orlistat. La diferencia no fue significativa. Con rimonabant hay mayor reducción de triglicéridos y aumento de HDL, con orlistat hay mayor disminución de LDL	Para una reducción similar de peso, la combinación de ezetimibe con orlistat puede ser más eficiente para reducir colesterol LDL. La combinación de ezetimibe con rimonabant puede ser más potente en términos de mejoría del colesterol HDL y triglicéridos.
Hollander 2007 Scheen 2006	Disminución de peso de 2,3 y 5,3 kg para rimonabant 5 y 20 mg y de 1,4 para placebo. Mejoría en varios de los parámetros bioquímicos en el grupo que recibió rimonabant comparado con placebo	Después de un año de tratamiento el rimonabant 20 mg disminuye de manera significativa el peso, el perímetro abdominal, la hemoglobina glicosilada y una serie de factores patometabólicos relacionados con riesgo cardiovascular, en pacientes obesos o con sobrepeso con diabetes tipo 2 que reciben metformina o sulfonilúrea no controlados
Hollander 2009	reducción de hemoglobina glicosilada de cerca de 9,10 en ambos grupos a 8,24 en grupo rimonabant y 8,85 en grupo placebo	Significativamente reduce hemoglobina glicosilada y múltiples factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina. Menor pérdida de peso que en otros estudios (2,49 kg en rimonabant versus 0,13 en el grupo placebo)

**Tabla 27, (Continuación)**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Nissen 2008	Cambio promedio de mínimos cuadrados en el grupo rimonabant fue de 0,25% (0,04% a 0,54%) y en el grupo placebo fue de 0,51% (0,22 a 0,80%), no estadísticamente significativa P=0,22	No hubo diferencias significativas en la variable principal, disminución de peso similar a otros estudios 4,3 kg en promedio (placebo 0,5 kg), disminución en circunferencia abdominal 4,5 cm (1cm con placebo). No hubo diferencias en variables clínica compuesta de eventos cardiovasculares mayores. Mayor frecuencia de eventos adversos
Pi-Sunyer 2006	Reducción de peso 8,5 kg rimonabant 20 mg, 4,2 kg rimonabant 5 mg, 2,8 kg placebo. Para el segundo año los que suspendieron rimonabant igualaron a los de placebo, los de placebo aumentaron medio kg y los de rimonabant 20 aumentaron 1 kg.	20 mg de rimonabant más dieta estándar produce una reducción sostenida de peso clínicamente significativa y cambios favorables en factores de riesgo cardiometabólico a un año; a dos años previene la reganancia de peso comparado con placebo. Sin embargo, los resultados tienen valor limitado por la alta tasa de retiro y se requieren posteriores estudios para evaluar los efectos a largo plazo
Rosenstock 2008	Reducción de hemoglobina glicosilada 0,8% en grupo rimonabant versus 0,3 en placebo. 6,7 kg vs 2,8 kg, mejoría en lípidos.	Rimonabant mejora el control glucémico, reduce peso y produce efectos benéficos en el perfil lipídico en diabéticos que no han recibido terapia farmacológica.
Van Gaal 2005 Van Gaal 2008	El primer año de seguimiento: Disminución de peso de 3,4 y 6,6 kg para rimonabant 5 y 20 mg y de 1,8 para placebo. Mejoría en circunferencia abdominal, aumento de HDL para ambas dosis de rimonabant comparadas con placebo, disminución de triglicéridos en grupo que recibió 20mg comparado con placebo. El segundo año de seguimiento: Disminución de peso de 2,9 y 5,5 kg para rimonabant 5 y 20 mg y de 1,2 kg para placebo. Mejoría en circunferencia abdominal, aumento de HDL para ambas dosis de rimonabant comparadas con placebo, disminución de triglicéridos en grupo que recibió 20mg comparado con placebo. Mejor puntaje en escalas de calidad de vida con rimonabant 20 mg/día al finalizar años 1 y 2 con respecto a placebo	Rimonabant produce una reducción significativa del peso y cambios en parámetros indicadores de riesgo cardiovascular, con un perfil de seguridad aceptable (incremento de diarrea y nauseas y de alteraciones del ánimo). Parece una alternativa importante se requieren estudios a largo plazo.  Los resultados son consistentes con los del 1 año, se mantienen los beneficios sin aumento de riesgos, hay poca evidencia de recuperación de peso en el segundo año (en el primer año la diferencia fue de 4,8 kg y en el segundo fue de 4,3kg). Refieren un metaanálisis de los 4 estudios RIO a un año encontró RR para depresión de 2,5, hallazgo no encontrado en este estudio. Se requieren estudios a largo plazo para demostrar beneficios en eventos cardiovasculares.

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Los estudios identificados tienen importantes debilidades metodológicas, lo que se correlaciona con sobreestimación del tamaño del efecto benéfico.
2. En los estudios identificados se evaluó el beneficio en términos de la modificación de variables subrogadas, variaciones en peso y en niveles séricos de diversas sustancias, grosor de placa ateromatosa, solo un estudio Van Gaal (2008) menciona evaluación de calidad de vida.
3. Los estudios muestran disminución de peso de 2,5 a 6,3 kg y mejoría de mediciones séricas de glicemia, lípidos, insulina, hemoglobina glicosilada; no muestran cambios

en placa ateromatosa. En el estudio de Van Gaal (2008) se reporta mejor puntaje en una escala que mide calidad de vida. Los retiros de los estudios oscilaron entre el 10 y el 50%. La relevancia clínica de los efectos benéficos evaluados en los pacientes estudiados no es clara.

4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia en la indicación aprobada, los efectos adversos se estudiaron en 6.208 pacientes, seguidos entre tres y 24 meses. Con base en estos estudios no es posible obtener información sobre efectos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 2.070.
5. La evidencia obtenida permite sostener que el rimonabant produce una disminución leve de peso, pero ningún estudio reporta diferencias en mortalidad o en eventos clínicos clínicamente relevantes. Con la información aportada por estos estudios no parece clara la utilidad en las indicaciones propuestas.

La FDA no concedió autorización de comercialización para este medicamento por dudas sobre los riesgos que su consumo acarrearía (454). La EMEA autorizó la comercialización de rimonabant en junio de 2006 y el 23 de octubre de 2008 recomendó suspender la autorización para comercializar este medicamento con base en el análisis de la información disponible, pues:

*En pacientes obesos o con sobrepeso, existe aproximadamente el doble de riesgo de enfermedades psiquiátricas (depresión y suicidio) en los que toman Acomplia (Rimonabant) en comparación con los que reciben placebo [...] la efectividad de Acomplia en la práctica clínica es más limitada que la esperada con base en los ensayos clínicos, debido a que los datos disponibles indican que los pacientes generalmente toman Acomplia por un periodo corto (455), traducción libre.*

El 24 de octubre de 2008 el INVIMA decidió suspender la comercialización de rimonabant en Colombia.

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y finales de 2008 el laboratorio reportó ventas de Rimonabant al SISMED por \$ 7.548.482.146

### **5.1.9 Sorafenib**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: "Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado" (358).

Con la búsqueda en Pubmed (mayo 10 de 2010) se identificaron 139 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 22 de 2010) permitió identificar 78 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 146 registros, de los cuales seis fueron considerados potencialmente útiles. Cuatro artículos reportan resultados de estudios en pacientes con carcinoma renal, tres son un mismo estudio (456-458); el otro, es un estudio independiente (459). Otros tres artículos reportan resultados de dos estudios en pacientes con carcinoma hepático (460, 461).

Finalmente se identificaron cuatro estudios en las indicaciones aprobadas en el registro sanitario, que incluyeron 1.770 pacientes, 920 de los cuales recibieron sorafenib.

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 28. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sorafenib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Bukowski 2007 Escudier 2007 Escudier 2009	Pacientes $\geq$ 18 años con carcinoma renal de células claras metastásico o inoperable que ya han recibido tratamiento sistémico	Sorafenib 2 comprimidos de 200 mg cada doce horas	Placebo	Sobrevida global Calidad de vida	ECC
Cheng 2009	Pacientes $\geq$ 18 años con carcinoma hepatocelular avanzado	Sorafenib 400 mg cada doce horas	Placebo	Sobrevida global	ECC
Llovet 2008	Carcinoma hepatocelular avanzado, función hepática adecuada	Sorafenib 400 mg cada doce horas	Placebo	Sobrevida global y tiempo hasta progresión de los síntomas	ECC
Herrman 2008	Cáncer renal metastásico refractario	Sunitinib 50 mg/día/4 sem, luego dos semanas sin medicación, ciclos que se repitieron todo el tiempo de seguimiento	Sorafenib 400 mg cada doce horas	Sobrevida libre de enfermedad, Compuesto por muerte, tamaño tumor y clínica	ECC, no aleatorizado



**Tabla 29. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sorafenib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Sorafenib	Duración	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Bukowski 2007 Escudier 2007 Escudier 2009	903	451	52 semanas en promedio de tratamiento	No	Si	Si	Si	Si
Cheng 2009	226	150	2-18 meses	Si	Si	Si	Si	Si
Llovet 2008	601	299	Media de tratamiento 5,3 y 4,3 meses máximo seguimiento 17 meses	Si	Si	Si	Si	Si
Herrman 2008	40	20	2 a 17 meses	No	No	Si	Si	Si

**Tabla 30. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de sorafenib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Bukowski 2007	No se encontró diferencia en los promedios de los indicadores de calidad de vida utilizados -FKSI 10; Functional Assessment of Cáncer Therapy-Kidney Symptom Index- (27,20 en placebo y 27,19 en sorafenib). En varios sub análisis: tiempo a deterioro de la calidad de vida (60 días placebo, 90 días sorafenib), algunos síntomas individuales tos, acortamiento de respiración, disfrute de vida, temor a empeorar, molestia por fiebre mejor en grupo tratamiento. No hubo diferencia en la otra escala de calidad de la vida (FACT-G)	El sorafenib produce beneficio clínico sin afectar desfavorablemente la calidad de vida global, tiene efecto positivo en algunos síntomas individuales
Escudier 2007	Sin diferencias en sobrevida global en este punto de corte, enero 2005, mayor sobrevida libre de progresión 5,5% en grupo que recibió sorafenib vs 2,5% en placebo. Por estos resultados los de placebo fueron cruzados a recibir sorafenib	El tratamiento con sorafenib prolonga la sobrevida libre de progresión en pacientes con carcinoma avanzado de células claras en riñón, en quienes la terapia previa a fallado, sin embargo, incrementa los efectos tóxicos
Escudier 2009	Sin diferencia en sobrevida global en análisis por intención de tratar 17,8 vs 15,2 meses, censurando los datos de los pacientes que se cruzaron de placebo a sorafenib a las 16 semanas, en el análisis final, la sobrevida en los que recibieron sorafenib fue de 17,8 meses vs 14,3 meses en los que recibieron placebo. Sobrevida libre de enfermedad 5,5 meses vs 2,8 meses. Efectos adversos grado 3-4 29% en sorafenib vs 7% en placebo, los más frecuentes diarrea, fatiga, hipertensión, reacciones de piel en pies y manos	Aunque no se observó beneficio en la sobrevida en el análisis por intención de tratar, el análisis censurando los datos de los pacientes que se pasaron de placebo a tratamiento con sorafenib, sugiere un importante efecto de entrecruzamiento
Cheng 2009	Sobrevida en el grupo que recibió sorafenib fue 6,5 meses (IC 95% 5,56-7,56), con placebo 4,2 meses (IC 95% 3,75-5,46). Tiempo a progresión radiológica 2,8 meses en grupo sorafenib vs 1,4 meses en el placebo. Mayor frecuencia de control de la enfermedad en el grupo sorafenib 35,3 vs 15,8%. No hubo diferencia en tiempo a progresión de los síntomas. Se obtuvo beneficio clínico en todos los análisis de subgrupos preplaneados. Más efectos adversos serios en el grupo que recibió sorafenib 8,7%, vs placebo 1,3%. No se encontraron diferencias en la escala de calidad de vida.	Sorafenib es un tratamiento efectivo para el carcinoma hepatocelular avanzado y es bien tolerado
Llovet 2008	Sobrevida en el grupo que recibió sorafenib fue de 10,7 meses vs 7.9 meses en placebo. Tiempo a progresión de síntomas 4,1 vs 4,9 meses no significativo estadísticamente. Tiempo a progresión radiológica 5,5 meses vs 2,8. Efectos adversos grado 3-4 33 en sorafenib y 15 en placebo, la mayoría 3.	En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado Sorafenib prolonga el tiempo medio de sobrevida y para progresión de la enfermedad en cerca de tres meses. Se recomienda la realización de estudios para evaluar al sorafenib como terapia coadyuvante después de terapias curativas o loco-regionales.
Herrman 2008	Tiempo medio de sobrevida hasta progresión en el grupo sorafenib fue de 6,4 meses vs 7,4 meses para el grupo sunitinib (p=0,969). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas.	A la fecha los dos medicamentos pueden ser usados con beneficios clínicos similares como terapias de segunda línea.

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. En el estudio más grande no se menciona si se mantuvo secreta la asignación de los tratamientos.
2. En los estudios identificados se evaluó el beneficio en términos de incremento de supervivencia y efecto en calidad de vida
3. Los estudios muestran que comparada contra placebo, la administración de sorafenib proporciona un incremento máximo de 3,5 meses de la supervivencia en pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico o inoperable quienes han recibido tratamiento sistémico. El sorafenib no afecta desfavorablemente las mediciones de calidad de vida, aunque incrementa la presentación de efectos adversos.
4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia en las indicaciones aprobadas, los efectos adversos se estudiaron en 920 pacientes, seguidos entre dos y 18 meses. Con base en estos estudios no es posible obtener información sobre efectos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 300. Por tratarse de indicación en pacientes con cuadros clínicos terminales, no es preocupante la falta de información sobre los efectos adversos que puedan aparecer con el uso crónico.
5. La evidencia obtenida sugiere que el sorafenib produce un leve incremento en la supervivencia en las personas con las condiciones clínicas propuestas, lo que puede ser importante dada la reducida expectativa de vida de estas personas, sin embargo, no hay evidencia de que mejore la calidad de vida; por lo tanto hacen falta estudios con mayor número y diversidad de pacientes para evaluar efectos adversos e impacto en la calidad de vida para hacer un adecuado balance de beneficios y riesgos y definir si su utilización pueda ser adecuada para un subgrupo de pacientes.

Una guía de manejo del cáncer hepatocelular dice “No se recomienda el sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, en quienes la cirugía o la terapia locoregional han fracasado o no son apropiadas” (462), traducción libre.

Una guía sobre carcinoma hepatocelular de la Organización Global de la Gastroenterología dice:

*Los agentes recientes más promisorios están fuera del alcance de quienes más se beneficiarían: en los países de bajos recursos, el sorafenib está fuera de toda consideración para el uso general [...] Si bien tal vez no se disponga de sorafenib para uso terapéutico en las regiones y países de bajos recursos, o inclusive en los de recursos medios, su impacto ha demostrado ser tan bueno o mejor que muchas opciones oncológicas sistémicas usadas para el tratamiento de otros cánceres (463).*

Una guía en la que se evaluó la utilidad de algunos nuevos medicamentos en pacientes con cáncer renal dice “No se recomiendan como opciones de primera línea de tratamiento para personas con carcinoma renal avanzado o metastásico el bevacizumab, el sorafenib y el temsirolimus” (464), traducción libre.

Otra guía sobre el uso de inhibidores de angiogénesis (uno de ellos el sorafenib) en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico dice:

*Se debe considerar al sorafenib como una opción de tratamiento para pacientes que progresan después de inmunoterapia inicial, pues con terapia de segunda línea se reporta una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 56% en pacientes previamente tratados con inmunoterapia y con riesgo favorable a intermedio (465), traducción libre.*

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y el primer trimestre del 2011 el laboratorio reportó ventas de sorafenib al SISMED por \$ 63.837.980.285.

### **5.1.10 Sunitinib**

En el apartado de indicaciones en el registro sanitario dice: "Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico" (358)

Con la búsqueda en Pubmed (junio 29 de 2010) se identificaron 113 registros; la búsqueda en las bases de datos de la colaboración Cochrane (julio 22 de 2010) permitió identificar 56 registros; después de la eliminación de los duplicados quedaron 121 registros, de los cuales diez fueron considerados potencialmente útiles. Uno se descartó por ser un editorial (466), un registro reporta un estudio en pacientes con tumor gastrointestinal estromal (467), siete registros presentan resultados de un estudio en pacientes con carcinoma de células renales metastásico (468-474) y un registro presenta los resultados de otro estudio en pacientes con carcinoma de células renales (459). Finalmente se identificaron tres estudios en las indicaciones aprobadas en el registro sanitario, que incluyeron 1.102 pacientes, 602 de los cuales recibieron sunitinib.

Las tablas siguientes presentan un resumen de las características, resultados y calidad de los estudios identificados.

**Tabla 31. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sunitinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace	Diseño
Castellano 2009 Cella 2008 Cella 2010 Motzer 2007 Motzer 2009 Reddy 2006 Irani 2007 (Nota que referencia estudio de Motzer 2007)	Pacientes ≥ 18 años con carcinoma renal metastásico, sin tratamiento sistémico previo.	Sunitinib 50 mg/día/4 sem, dos semanas sin medicación, ciclos que se repitieron todo el tiempo de seguimiento.	Interferón alfa 3 millones UI SC, 3 / sem/1 sem, luego 6 millones UI SC 3 / sem/ 1 sem y resto de semanas 9 millones UI 3 / semana.	Índice de síntomas renales relacionados con la enfermedad y con la terapia anticáncer (FKSI-DRS), (Índice de síntomas renales de FACT). Documentación objetiva de progresión o muerte.	ECC
Herrmann 2008	Cáncer renal metastásico refractario	Sunitinib 50 mg/día/4 sem, dos semanas sin medicación, ciclos que se repitieron todo el tiempo de seguimiento	Sorafenib 400 mg cada doce horas.	Sobrevida libre de enfermedad, Compuesto por muerte, tamaño tumor y clínica.	ECC, no aleatorizado
Demetri 2006	Tumor gastrointestinal estromal, falla a imatinib, inoperable, no manejable con fines de curación.	Sunitinib 50 mg/día/4 sem, dos sem sin medicación, ciclos que se repitieron todo el tiempo de seguimiento.	Placebo	Tiempo a progresión del tumor. Criterio RECIST, basado en cambio de tamaño del tumor.	ECC

**Tabla 32. Características de los estudios publicados sobre la eficacia de sunitinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Total pacientes	Pacientes recibieron Sunitinib	Duración	Calidad metodológica			Participación laboratorio	
				Secreto de asignación	Doble ciego	Análisis por intención de tratar	Financiación	Autoría
Motzer 2009	750	375	Tratamiento promedio 11 meses. Sobrevida cerca de 25 meses, gráficas muestran hasta 36 meses de seguimiento máximo.	No	No	Si	Si	Si
Herrmann 2008	40	20	2 a 17 meses	No	No	Si	Si	Si
Demetri 2006	312	207	48 sem	Si	Si	Modificado	Si	Si

**Tabla 33. Resultados de los estudios publicados sobre la eficacia de sunitinib en las indicaciones aceptadas en Colombia.**

Estudio	Resultados	Conclusión de autores
Castellano 2009 Cella 2008 Cella 2010	Mejor resultado con sunitinib al evaluar los síntomas renales (FKSI-DRS 29,9 media de mínimos cuadrados en sunitinib vs 27,53 en interferón alfa y para la FKSI 45,47 vs 41,41 respectivamente. Mejor calidad de vida relacionada con el cáncer 80,49 vs 73,88 en la escala FACTG. En la escala índice EQ-5D 0,75 vs 0,69 y EQ-VAS 73,95 vs 66,25. Todas estas comparaciones son comparaciones de medias con base en un modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas.	Mejor calidad de vida con sunitinib comprado con interferón
Motzer 2007 Motzer 2009 Reddy 2006 Irani 2007	Sobrevida media libre de progresión en el grupo sunitinib 11 meses (IC 95% 11 a 13) vs 5 (IC 95% 4 a 6) meses en el grupo interferón. Respuesta objetiva 47% vs 12% sunitinib vs interferón respectivamente. Sobrevida general 26,4 (23 a 32,9) vs 21,8 (17,9 a 32,9) meses sunitinib vs interferón	Más larga sobrevida con sunitinib con respecto a interferón, mejoría en sobrevida libre de progresión, aceptable perfil de seguridad, en la primera línea de tratamiento, nueva era de tratamiento del cáncer renal metastásico.
Herrmann 2008	Tiempo medio de sobrevida hasta progresión en el grupo sorafenib fue de 6,4 meses vs 7,4 meses para el grupo sunitinib ( $p=0,969$ ). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas.	A la fecha los dos medicamentos pueden ser usados con beneficios clínicos similares como terapias de segunda línea.
Demetri 2006	Tiempo a progresión del tumor en sunitinib fue de 27,3 semanas (IC 95% 16-32,1) y 6,4 (4,4-10) en placebo. Tiempo a progresión de la enfermedad 24,1 sem vs 6 sem. No se pudo calcular sobrevida general media, para placebo en la gráfica se observa de 36 semanas, se nota una tendencia clara en favor del sunitinib, a las 54 semanas de seguimiento un poco más del 55% de los que recibieron sunitinib permanecían vivos (la diferencia parece estar entre 20 a 30 semanas). Eventos adversos de todo tipo relacionados con el tratamiento 83% en sunitinib vs 59%, serios 20% vs 5%.	Sunitinib es una terapia efectiva en pacientes con este cáncer luego de fracaso de imatinib

De las tablas presentadas es posible extraer las siguientes ideas principales:

1. Los estudios identificados parecen tener importantes debilidades metodológicas.
2. En los estudios identificados se evaluó el beneficio en términos de incremento de sobrevida libre de progresión y en calidad de vida
3. El estudio de Motzer (2009 y 2007) muestra aumento de sobrevida libre de progresión (11 vs 5 meses) y en respuesta objetiva (47% vs 12%) en pacientes con cáncer renal metastásico y una tendencia al aumento de sobrevida (26,4 vs 21,8 meses) en comparación con interferón; el análisis de Cella (2010) presenta puntajes ligeramente mejores en escalas de evaluación de calidad de vida en los pacientes que recibieron sunitinib en comparación con los que recibieron interferón. El de Herrman (2008) no encontró diferencias en sobrevida hasta progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer renal entre sorafenib y sunitinib. El estudio de Demetri (2006) muestra un importante aumento de sobrevida en pacientes con tumor gastrointestinal estromal inoperable después de falla con imatinib (20 a 30 semanas), con más efectos adversos serios (20% vs 5%) en el grupo que recibió sunitinib en comparación con el que recibió placebo.

4. Dado que es ampliamente reconocido que los ensayos clínicos tienen limitaciones para dar cuenta de los efectos adversos, baste decir que en los estudios identificados para evaluar eficacia en las indicaciones aprobadas, los efectos adversos se estudiaron en 602 pacientes, seguidos entre dos y 37 meses (el promedio parece estar en 11 meses). Con base en estos estudios no es posible obtener información sobre efectos que sucedan con una frecuencia menor de 1 en 200. Por tratarse de indicación en pacientes con cuadros clínicos terminales, no es preocupante la falta de información sobre los efectos adversos que puedan aparecer con el uso crónico.
5. La evidencia obtenida sugiere que el sunitinib puede producir un leve aumento en sobrevida en pacientes con cáncer renal en comparación con interferón, con reducida mejora en la calidad de vida cuya relevancia clínica no parece clara; y un moderado incremento en la sobrevida en pacientes con tumor gastrointestinal estromal inoperable después de falla a imatinib, con incremento importante de efectos adversos serios. Por lo tanto hacen falta estudios con mayor número y diversidad de pacientes para evaluar efectos adversos y sobre calidad de vida para hacer un adecuado balance de beneficios y riesgos. No parece claro si este tratamiento permite prolongar la agonía de los pacientes o prolongar su cantidad y mejorar su calidad de vida.

Una guía de manejo de pacientes con carcinoma de células renales dice:

*El comité concluye que ni el bevacizumab, ni el temsirolimus, ni el sorafenib, ni el sunitinib no son usos costo-efectivos de los recursos del Servicio Nacional de Salud [...] No se recomienda ni el sorafenib, ni el sunitinib como opciones de segunda línea en el tratamiento de personas con carcinoma renal avanzado o metastásicos (464), traducción libre.*

Otra guía referida al uso de inhibidores de angiogénesis (el sunitinib es uno de ellos) en pacientes con carcinoma de células renales inoperable, localmente avanzado o metastásico dice: “Con base en un 58% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, se recomienda el sunitinib como terapia de primera línea en pacientes apropiados, quienes tengan riesgo favorable a intermedio (riesgo favorable 0 factores de riesgo, riesgo intermedio 1 o 2 factores de riesgo presentes)” (465), traducción libre.

Otra guía señala que:

*el sunitinib puede ser recomendado como un uso costo efectivo de los recursos del servicio nacional de salud como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico, si el paciente tiene un nivel de desempeño 0 a 1 en la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG,) [en esta guía también se menciona la necesidad de obtener mayor información sobre la valoración del beneficio obtenido con el medicamento] (475), traducción libre.*

Otra guía referida a la utilidad del sunitinib en personas con tumor maligno del estroma gastrointestinal señala:

*Se notó que hubo mejora estadísticamente significativa en el tiempo a la progresión del tumor y en sobrevida libre de progresión, en las personas que recibieron sunitinib más el mejor cuidado de soporte, comparados con las personas que recibieron placebo más el mejor cuidado de soporte [...] es probable que exista una mejora en la sobrevida total con el tratamiento con sunitinib [...] especialistas clínicos y pacientes expertos dijeron que los beneficios observados en el tiempo para la progresión del tumor y en la sobrevida libre de progresión fueron clínicamente significativos”[...] “se recomienda el sunitinib, como está licenciado, como una opción de tratamiento para personas con tumor maligno del estroma gastrointestinal no resecable y/o metastásico si: ha fallado el tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia y el costo del sunitinib (excluidos los costos relacionados) para el primer ciclo de tratamiento debe ser asumido por el productor (476), traducción libre.*

En el periodo comprendido entre último trimestre de 2006 y el primer trimestre del 2011 el laboratorio reportó ventas de Sunitinib al SISMED por \$ 37.807.541.938.

## 5.2 Discusión

De los 10 nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006, cuatro están dirigidos a tratamiento de diferentes tipos de cáncer (erlotinib, Ibritumomab, sorafenib y sunitinib), uno para un síntoma agudo relacionado con ciertos tipos de quimioterapia anticáncer (palonosetrón), dos para condiciones crónicas poco frecuentes (ibritumomab para hemosisiderosis postransfusional, laronidasa para mucopolisacaridosis tipo I), uno para una condición degenerativa (pegaptanib para la degeneración macular húmeda) y dos dirigidos a condiciones crónicas frecuentes (entecavir para hepatitis B crónica y rimonabant para obesidad).

Con base en la clasificación anátomo, terapéutica y química, disponible en [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/), el rimonabant fue el primero en aparecer en su grupo químico. El pegaptanib es uno de una diversidad de fármacos dirigidos a inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), aunque es el primero contra el FCEV165, fue el tercero en usarse como agente antineovascularización de la retina y fue el primero en su grupo químico. La laronidasa fue la quinta de un grupo de enzimas relacionadas con el metabolismo y dirigidas a terapia sustitutiva, la primera para la mucopolisacaridosis. El ibritumomab fue el segundo de un grupo misceláneo de radiofármacos y fue el primer anticuerpo monoclonal radiomarcado dirigido contra el antígeno CD20. El deferasirox fue el tercero en el grupo químico. El erlotinib, sunitinib y sorafenib fueron respectivamente el tercero, cuarto y quinto del grupo químico. El palonosetrón fue el quinto en su grupo químico. El entecavir fue el décimo en el grupo químico.

Dada la diversidad de condiciones clínicas para las que se usaron los medicamentos analizados es difícil hacer consideraciones para el conjunto de estudios; sin embargo, vale la pena resaltar la frecuencia de comparaciones contra placebo (21/46), el uso de variables subrogadas como medidas de desenlace (28/46), las limitaciones en la calidad de los estudios deducida a partir de la lectura de los artículos (3/46 cumplieron los 3 criterios de calidad evaluados, 5/46 no cumplieron ninguno), la casi completa financiación



por parte de la industria farmacéutica (37/46, en otros 7 no se pudo determinar) y la participación de empleados de la industria en el grupo de autores (34/46, en otros 3 no se pudo establecer).

En la introducción de este apartado se mencionó que existe importante controversia actual con respecto a basar la aceptación de eficacia en estudios en los cuales el comparador es placebo y en los estudios en los que la variable de desenlace son variables subrogadas de la cantidad o de la calidad de vida. Adicionalmente existe evidencia que los estudios de baja calidad metodológica y/o con participación de la industria farmacéutica sobreestiman el tamaño del efecto.

A lo anterior se añade, que los tamaños de efecto encontrados fueron relativamente pequeños y de discutible y discutida relevancia clínica, pues ninguno de los medicamentos analizados es considerado por los miembros de la revista *Prescrire* como avance significativo y ninguno de los medicamentos analizados se encuentra como primera línea en el tratamiento de las patologías para las cuales se autorizó en el registro sanitario, tan solo algunas guías mencionan al entecavir, al sorafenib y al sunitinib como opciones de tratamiento cuando otros han fracasado, a la vez que reconocen tanto el limitado efecto, como la limitada solidez de la evidencia que los soporta.

Es necesario señalar la importancia de diferenciar entre evaluar y valorar los efectos biomédicos de una intervención. En la evaluación se trata de poner en blanco y negro, “medir objetivamente”, la frecuencia y características de unos resultados o desenlaces, asunto en el que los técnicos expertos en temas biomédicos, estadísticos y epidemiológicos pueden tener ciertas dificultades y diferencias. Evaluación-medición que tiene pretensiones de neutralidad; sin embargo, diversos autores han señalado que toda medición implica una valoración, pues se basa en una clasificación; en este caso por lo menos juzga lo que es normal y lo que es patológico; y lo que es mejoría, alivio o cura de una enfermedad (45, 477-480)

Cuando se trata de valorar, entran en consideración juicios sobre el bien y el mal, preferencias y creencias de quién hace la valoración. Se valora la bondad de los “beneficios” demostrados y lo perjudicial de los efectos nocivos conocidos, lo que permite señalar la importancia de la participación de diversidad de sujetos al realizar recomendaciones sobre la pertinencia de considerar ciertas intervenciones como apropiadas, en el desarrollo de algunas guías, lo cual se considera al incluir la participación no solo de expertos clínicos, si no también pacientes, tal como se ha empezado a realizar en Inglaterra el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (177). A lo anterior es necesario añadir la complejidad que implica pasar de las consideraciones biomédicas individuales a las sociales colectivas (económicas, políticas, culturales y ambientales). En última instancia, se trata de una decisión eminentemente política, tecnocrática, orientada por intereses económicos y soportada en una manera de entender el proceso-salud-enfermedad-atención.

Ninguno de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006 parece aportar de manera importante a la problemática de salud pública en el país. Dos de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en el año 2006 están destinados a condiciones de salud frecuentes en Colombia, el rimonabant para pacientes con obesidad, pero fue retirado del mercado por presentar un balance beneficio-riesgo desfavorable; y el

entecavir destinado a pacientes con hepatitis B, pero que no aporta nada nuevo a la terapéutica existente. La escasa orientación hacia problemas de salud pública de los nuevos medicamentos ha sido señalada en diversos estudios en otros lugares del mundo (42, 481).

Con los resultados presentados es difícil sostener que el registro sanitario, como está organizado en la actualidad, cumpla la promesa de proteger la salud pública o garantizar al menos la eficacia de los medicamentos que ingresan al mercado. No es un asunto que dependa de la voluntad, honestidad, transparencia o capacidad técnica de las personas que laboran en ello; es un asunto que tiene que ver con la forma como está organizado el proceso, depende más de que la investigación está orientada a productos que sean rentables y a pasar la barrera que implica la evaluación del registro (barreras que la propia industria farmacéutica lidera). Las exigencias de eficacia actuales son compatibles con la utilización de variables subrogadas cuyo relevancia clínica no siempre es clara y con comparaciones contra placebo, lo que facilita y promueve la investigación y desarrollo de medicamentos que poco y nada aportan a la terapéutica; en cambio son un importante lastre económico y alimentan y reproducen la esperanza de solución farmacológica a las diversas condiciones de salud, estimulan el consumismo de medicamentos, refuerzan una concepción biomédica reduccionista y asistencialista de la salud y reproducen relaciones de dependencia-sometimiento de los pacientes respecto del conocimiento, la ciencia y sus representantes. Para nada es novedoso afirmar que la innovación en productos farmacéuticos está orientada por los intereses de mercado, no por los de la salud pública.

Lo que queda muy claro y es inobjetable, son las ventas de estos medicamentos, en conjunto significaron ventas de los laboratorios por \$169.713.396.569, en el periodo comprendido entre el último trimestre del 2006 y el primero del 2011, cifra nada despreciable, a la que es necesario sumar los márgenes de intermediación, los que han sido señalados como escandalosos en meses recientes, especialmente para los productos que como estos no están incluidos en el plan obligatorio de salud (POS).

Por otra parte la información que aparece en el registro sanitario no parece suficiente para orientar la toma de decisiones informadas y autónomas, pues tan solo mencionar que "... está indicado en...", sin mencionar explícitamente el tipo de beneficio (mortalidad, calidad de vida, mediciones subrogadas), su magnitud (tiempo de sobrevida ganado, puntaje o criterios de mejoría en calidad de vida, valores de laboratorio modificados), su duración en el tiempo y las limitaciones en el conocimiento de los efectos adversos (número de pacientes estudiados y duración del seguimiento), no permite realizar un adecuado balance beneficio-riesgo en el plano biomédico; sin mencionar que el registro sanitario ignora o hace caso omiso de los efectos económicos, políticos, culturales y ambientales del uso de los medicamentos. Seguramente que para muchas personas decirles que un medicamento está indicado para su condición de salud, máxime si tal afirmación la hace una agencia reguladora de medicamentos, puede ser motivo para alimentar falsas expectativas, asunto que merece ser estudiado.

Parece quedar claro que el RSM no es un proceso técnico para garantizar la eficacia, seguridad, calidad y legalidad de los medicamentos que ingresan al mercado y de esta manera proteger la salud pública. Se trata de un proceso eminentemente político que se

ampara en un discurso y enfoque técnico-científico, para proteger unos intereses económicos.

Para que el sistema de registro sanitario de medicamentos esté orientado por los intereses de salud pública por encima de los intereses del mercado, se requiere tanto un cambio en la correlación de fuerzas para darle la capacidad, fortaleza y herramientas para dirigir y orientar la innovación e investigación hacia asuntos relevantes para la sociedad, como un cambio en la concepción de los medicamentos y su dinámica social.

La orientación del registro sanitario hacia los intereses de salud pública, requiere ser consecuente con una concepción social de los medicamentos como parte de los procesos de salud-enfermedad-atención y con la necesaria participación autónoma de la población, con un enfoque funcional a sus necesidades e intereses; enfoque soportado por la MS-SC latinoamericana.



# 6 Capítulo 6. De la Farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos

## 6.1 Orígenes de la vigilancia en salud pública

La observación, cuantificación y análisis de eventos, condiciones, procesos y desenlaces relacionados con la salud son motivo de preocupación social posiblemente desde la misma existencia de la humanidad. Rosen señala que dicha observación empezó a realizarse de manera sistemática desde el Medioevo, fruto de la presentación, observación, análisis, interpretación e intervención de ciertos problemas de salud (básicamente epidemias), el desarrollo de herramientas técnicas (cuarentena y posteriormente de métodos estadísticos) y de ciertas condiciones sociales (desarrollo de ciudades e inicios del Estado capitalista) que lo favorecieron, permitieron y exigieron. Cuando los brotes de diversas condiciones de salud diezmaron la población de la época, fueron enfrentados con la implementación de la cuarentena como medida de salud pública, como parte del transcurrir de la higiene privada a la higiene pública. Previo a establecer la cuarentena había que identificar el inicio del brote, para lo que se diseñaron lo que se pueden llamar los primeros sistemas de vigilancia epidemiológica. Rosen señala: “tan temprano como marzo 20 de 1.348, se estableció un consejo de tres hombres para supervisar la salud de la comunidad y tomar cualquier medida que fuera necesaria para salvaguardarla” (482), traducción libre. Ideas similares son presentadas por Thacker (483) y Buehler (484).

El mismo Rosen señala que la historia de la salud pública se relaciona con dos componentes: ciencia y tecnología médica, cuya implementación depende del otro componente que son los factores sociales, políticos y económicos. Entre los siglos XVI y XVIII las actividades de salud pública se dieron entre dos tendencias: administración centrada en algunas unidades locales, principalmente pueblos, manteniendo la cualidad parroquial adquirida durante el periodo medioeval y por el otro lado el surgimiento de los Estados modernos cuya preocupación principal fue poner la vida económica y social a su propio servicio, lo que se manifestó en el interés por “obtener datos cuantitativos básicos de la vida nacional, con la creencia que tal información podía ser usada para incrementar el poder y el prestigio del estado”, a lo que se llamó “aritmética política [que] fue solo un medio para obtener un fin, a saber, prosperidad y poder nacional” (482), traducción libre.

William Farr, epidemiólogo británico, fue el pionero en la recolección de estadísticas sobre enfermedades y mortalidad y es considerado uno de los fundadores del concepto de vigilancia en el ámbito sanitario que inició en el siglo XIX (483).

Foucault en *Vigilar y castigar* presenta la transformación del suplicio en disciplinas como formas de control social, proceso que ubica desde finales del S XVIII hasta pasada la

mitad del S XIX. “La desaparición de los suplicios es, pues, el espectáculo que se borra; y es también el relajamiento de la acción sobre el cuerpo del delincuente...”; es necesario suprimir el suplicio, suprimir el ensañamiento con el cuerpo del delincuente como forma de castigo o pena, pues se asemeja y termina siendo indiferenciable del delito que se desea castigar, asunto que no se ve bien a los ojos del público. El castigo termina siendo contraproducente para enfrentar la ilegalidad, lo que en su momento llevó a que:

*[...] el sufrimiento físico, el dolor del cuerpo mismo, no son ya los elementos constitutivos de la pena. El castigo ha pasado de un arte de las sensaciones insoportables a una economía de los derechos suspendidos. Y si le es preciso todavía a la justicia manipular y llegar al cuerpo de los justiciables, será de lejos, limpiamente, según unas reglas austeras, y tendiendo a un objetivo mucho más “elevado. Como efecto de esta nueva circunscripción, un ejército entero de técnicos ha venido a relevar al verdugo, anatomista inmediato del sufrimiento: los vigilantes, los médicos, los capellanes, los siquiátras, los sicólogos, los educadores (485).*

Los sistemas de vigilancia social surgen como forma de economía del poder, es mejor, más eficaz y eficiente vigilar que castigar y posteriormente es mejor disciplinar y convencer que vigilar para controlar.

*[...] Cuando hayáis formado así la cadena de las ideas en la cabeza de vuestros ciudadanos, podréis entonces jactaros de conducirlos y de ser sus amos. Un déspota imbécil puede obligar a unos esclavos con unas cadenas de hierro; pero un verdadero político ata mucho más fuertemente por la cadena de sus propias ideas. Sujeta el primer cabo al plano fijo de la razón; lazo tanto más fuerte cuanto que ignoramos su textura y lo creemos obra nuestra; la desesperación y el tiempo destruyen los vínculos de hierro y acero, pero no pueden nada contra la unión habitual de las ideas, no hacen sino estrecharla más; y sobre las flojas fibras del cerebro se asienta la base inquebrantable de los Imperios más sólidos (Servan citado por Foucault) (485).*

Así, desde sus orígenes, la observación-análisis-interpretación-valoración-intervención (vigilancia-monitoreo) de los procesos sociales, entre ellos los de salud-enfermedad ha estado ligada y orientada por fines económicos y políticos, los de su mantenimiento, reproducción y transformación, de los que no se ha podido, ni se podrá desprender. Lo importante de señalar aquí es que dicha relación (vigilancia y reproducción social) se hace cada vez más sutil y difusa y simultáneamente más eficaz, eficiente y poderosa.

Si bien existe una forma hegemónica de observar, describir, cuantificar, analizar, interpretar, valorar e intervenir la realidad social, también es posible construir formas contra-hegemónicas de hacerlo, en función de los intereses, necesidades, recursos y perspectivas de sujetos sociales subordinados. He aquí la esencia de la diferencia entre la vigilancia en salud pública hegemónica y el monitoreo crítico que pretende ser contrahegemónico. No existe una “única y verdadera” concepción de los procesos de salud-enfermedad, tampoco existe una “única y científica” manera de vigilarlos-monitorearlos; existen formas históricas de hacerlo.

En la literatura científica se encuentran diversas expresiones que hacen referencia a la vigilancia de eventos o situaciones de salud. El término usado inicialmente fue el de vigilancia, para identificar los nuevos casos de enfermedades infecto-contagiosas y sus contactos, para imponer medidas de cuarentena.

La expresión “Vigilancia epidemiológica”, surge en los años 50-60 del siglo XX, para diferenciarla de otras formas o motivos de vigilancia (por ejemplo la militar), inicialmente centrada en enfermedades infecciosas, pero pronto extendida a otras condiciones de salud, factores de riesgo e intervenciones médico-sanitarias (483, 486).

“Vigilancia en salud” es otra expresión que comúnmente se utiliza para resaltar los aspectos positivos que se sugiere vigilar de la salud, aquellos factores que se relacionan con desenlaces favorables en salud, factores protectores o promotores de salud, muy ligados al concepto de estilos de vida saludables (486, 487).

“Vigilancia en salud pública” es una expresión utilizada para diferenciarla de la vigilancia epidemiológica, inicialmente para indicar que no incluye las actividades de investigación ni las intervenciones derivadas, pero reconoce que tiene importantes relaciones con ellas. En la definición del Centers for Disease Control and Prevention de 1992 dice: “El concepto de vigilancia en salud pública no incluye la administración de programas de prevención y control, aunque sí incluye un vínculo intencionado con tales programas” (483, 484, 488).

Actualmente se amplía el alcance y se propone mayor integralidad. Se reivindica la inclusión de la vigilancia de los aspectos sociales de la salud; incluso recientemente incluyen la vigilancia de los determinantes sociales de la salud (489-491), pero son operativizados como factores de riesgo de manera similar a como lo explican Breilh (55) y Hernández (56) en otro contexto, al analizar los documentos y la labor de la Comisión de Determinantes Sociales de la OMS.

En el documento “Lineamientos para el sistema de vigilancia y control en salud pública 2009” del Instituto Nacional de Salud de Colombia, se señala:

*El sistema nacional de vigilancia, se fundamenta en el reporte o notificación individualizada de los casos nuevos de un determinado evento de interés en salud pública. Trabaja con definiciones de casos sospechosos, probables o confirmados establecidas en los protocolos de cada evento (492).*

En la sentencia anterior se percibe con claridad que el interés está en vigilar eventos, la forma más tradicional de la vigilancia epidemiológica. Luego de mencionar los tipos de eventos a vigilar, la versión más reciente de dicho documento de lineamientos señala:

*[...] se deberá precisar el carácter y alcance, así como fortalecer la capacidad técnica y operativa del sistema de vigilancia y control de salud pública. Buscando trascender de un sistema de vigilancia epidemiológica a uno de evaluación del riesgo que garantice la oportuna detección y gestión de los riesgos epidemiológicos y sanitarios y avanzar hacia la generación de conocimiento en salud pública (493)*

Queda claro a lo que se aspira con este enfoque: vigilar eventos y factores de riesgo, factores de riesgo que pareciera aparecen de manera natural y espontánea y no fruto de una determinación social.

En adelante se utilizará la expresión vigilancia en salud pública para hacer referencia a la vigilancia hegemónica en su forma más integral. Está claro que la farmacovigilancia es una de las áreas de la vigilancia en salud pública moderna (494). De manera que la expresión “monitoreo crítico” hace referencia a la propuesta de la MS-SC. A continuación se presentan los principales elementos que las diferencian.

## **6.2 Diferencias entre la vigilancia en salud pública y el monitoreo crítico**

La diferencia empieza por la manera como se concibe el objeto de estudio, es decir la salud. La vigilancia en salud pública la concibe como proceso esencialmente biológico, los aspectos sociales son vistos como factores de riesgo, o en el mejor de los casos, como contexto. Lo anterior se nota al analizar lo que se vigila y la utilidad que se da a la vigilancia: se vigilan eventos, desenlaces en salud y factores de riesgo “la vigilancia está inherentemente orientada a desenlaces y enfocada en varios desenlaces asociados con eventos relacionados con la salud o sus antecedentes inmediatos”(495). La vigilancia se utiliza para estimar la magnitud de los problemas de salud, describir la historia “natural” de las enfermedades, detectar brotes, documentar la distribución de eventos de salud, probar hipótesis etiológicas, evaluar estrategias de control, monitorear cambios en agentes infecciosos, detectar cambios en prácticas de salud, identificar necesidades de investigación, facilitar la planificación (486, 495); Buehler lo presenta así:

*[...] El objetivo primario de la vigilancia es monitorizar la incidencia o prevalencia de problemas específicos de salud, para documentar su efecto en poblaciones definidas y para caracterizar la gente afectada y a aquellos en mayor riesgo (484), traducción libre.*

La salud colectiva aborda la salud como proceso esencialmente social, por tanto, su preocupación es monitorizar los procesos sociales generadores, reproductores y transformadores de la salud-enfermedad-atención de las colectividades humanas. Los aspectos biomédicos individuales son considerados como aspectos “singulares”, la superficie, la manifestación inmediata del problema, la más fácilmente observable (46, 496); los aspectos económicos, políticos e ideológico-culturales son los profundos, “particulares” y “generales”, que determinan de manera dialéctica los fenómenos individuales. Por esto, el monitoreo crítico no se conforma con observar eventos singulares. Debe ocuparse de monitorizar los procesos particulares y generales.

Si la salud-enfermedad-atención son fenómenos de naturaleza social, son en sí mismos relaciones sociales que se expresan en los sujetos sociales de cierta manera. De allí el concepto de “determinación social” entendido como “el *modo de devenir*, forma (acto o proceso) en que un objeto adquiere sus propiedades”, propuesto por Breilh (2003b: 128), a partir del análisis epistemológico de Bunge sobre el principio causal. Devenir implica historicidad y proceso. Implica entender la tensión dialéctica entre cambio y permanencia,



entre generación, reproducción y transformación, en el terreno de los fenómenos humanos.

Para el monitoreo crítico no es suficiente con determinar asociaciones estadísticas, lo importante es la comprensión histórica de los procesos para transformarlos. Por ejemplo, comprender las relaciones entre el crecimiento económico del complejo médico industrial y el incremento de inequidades económicas, para transformarlas en la construcción de un sistema equitativo. Comprender la interacción entre participación popular autónoma en la toma de decisiones en el sector de salud y la medicalización de la salud y la vida, como instrumento en la construcción de un sistema realmente democrático. Comprender la interdependencia entre el consumismo de servicios médicos y el culto al “conocimiento y adelantos médicos” que se plantean como soluciones a los problemas de salud, para construir un sistema que se fundamente en la concepción social de los procesos de salud-enfermedad-atención.

Para la MS-SC la utilidad de los sistemas del monitoreo crítico radica en su capacidad de contribuir a disminuir y abolir inequidades, a promover el empoderamiento, autonomía, emancipación y movilización de los sectores populares (58, 497, 498) y al predominio de una concepción social de la salud.

La salud pública hegemónica asume los medicamentos como tecnologías sanitarias que son política e ideológicamente neutrales. Se entiende que un medicamento es un producto comercial que contiene una o varias sustancias químicas con propiedades farmacológicas, sobre las que se tiene una cierta información (4, 65, 105, 319).

Por su parte, la MS-SC asume la naturaleza y determinación social de los medicamentos, los comprende como fruto y parte de relaciones sociales (1, 6, 39). Si se apropian las categorías propuestas por Bourdieu se puede plantear que los medicamentos son elementos constituyentes de un “campus” (espacio social) en el que se disputan diversos capitales (económicos, políticos y simbólicos), “campus” que se produce, reproduce y transforma continuamente en virtud de la correlación de fuerzas y acciones de los diversos sujetos sociales que en él disputan los “capitales” disponibles, producidos por la misma sociedad (9).

Otra diferencia es la concepción de la propia vigilancia-monitoreo. La vigilancia en salud pública, se identifica con sistemas de información para el conocimiento, la acción y diseminación, en los que la información es el reflejo más fiel posible de la realidad. Una definición frecuentemente encontrada dice “ es un proceso continuo y sistemático de recolección, análisis, interpretación y diseminación de información descriptiva para monitorizar problemas de salud” (484), traducción libre; o también, recolección y análisis de información “para ser usada en la planificación, implementación y evaluación de las prácticas de salud pública” (483, 486). La vigilancia en salud pública se asume como un asunto meramente técnico, concepto que se refuerza si se miran los retos que para el futuro plantean algunos autores: incorporar los aportes de la informática, desarrollar métodos estadísticos, aprovechar los medios electrónicos para una mejor difusión de la información, desarrollar métodos para incorporar en la vigilancia a las enfermedades crónicas, la salud ambiental y ocupacional y el control de lesiones, lograr mayor rigor científico, lograr un uso más consistente y atento por parte de los responsables políticos

“el mayor reto continúa siendo asegurar su utilidad” (483), traducción libre; habría que agregar que es utilidad para la reproducción del *statu quo*.

La salud colectiva entiende que los sistemas de vigilancia-monitoreo son sistemas de construcción y uso de información que se dan en medio de relaciones sociales, como bien lo señala Breilh:

*La información es vehículo y herramienta del discurso científico y sus contraposiciones expresan los intereses en juego en un escenario socio-político. Los conceptos y términos operativos que terminan hegemonizando un campo científico se construyen en respuesta a las presiones, y se acoplan a la necesidad y beneficio de quien los sustenta con mayor poder (499).*

Al planteamiento de Breilh es necesario agregar que la hegemonía es una construcción resultado de la negociación entre el poder hegemónico y quienes se le oponen. El resultado beneficiará en mayor a menor medida a uno u otro dependiendo de la correlación de fuerzas y del manejo de los recursos y la confrontación.

Para la salud colectiva la información responde a la necesidad, desde allí se comprende que el proceso de determinación de necesidades en los grupos humanos es simultáneamente objetivo y subjetivo, corresponde a construcciones sociales, que por tanto son históricas y se dan en el marco de la disputa de intereses entre los diferentes sujetos sociales. Se asume como un asunto político desde unos intereses y una forma de comprender la realidad. (496, 499)

Otra diferencia está en la razón de ser y el propósito de los sistemas de vigilancia-monitoreo. Para la vigilancia en salud pública es necesario conocer la realidad “objetiva” “tal como ella es”, independiente de quién la conoce, para poder intervenirla y obtener los mejores desenlaces en beneficio del conjunto de la sociedad. La vigilancia en salud pública sirve para:

*Explicar la dinámica del proceso salud-enfermedad en la población, para apoyar la planificación y prestación de los servicios de salud; intervenir en forma eficaz sobre los factores de riesgo y enfermedades; evaluar la efectividad de los programas y servicios de salud; y determinar las necesidades de investigación en salud [...] Tiene como finalidad la intervención oportuna del Sistema Nacional de Salud, para prevenir la aparición de nuevos casos o eventos y, en su defecto, disminuir las consecuencias y complicaciones en las personas que han presentado la enfermedad o han sido víctimas del evento (486).*

Se asume que conocer e intervenir son procesos técnicos neutrales y en beneficio del conjunto de la sociedad.

Para el monitoreo crítico la realidad se conoce desde necesidades, intereses, recursos y perspectivas de sujetos sociales diversos, concretos, históricos y en relaciones conflictivas; concibe la información cómo instrumento para el conocimiento y la acción en el marco de relaciones conflictivas y propone el monitoreo participativo como un proceso de empoderamiento de las colectividades, de construcción de información, un

instrumento de poder colectivo para la prevención profunda, para la construcción de autonomía popular (58).

No se trata, por tanto, que “técnicos” con mayor o menor claridad conceptual, con instrumentos más o menos precisos y validados, diagnostiquen la realidad para establecer las intervenciones más convenientes. Los sujetos sociales luchan por imponer sus intereses-necesidades-perspectivas, presentándolos como los intereses-necesidades-perspectivas del conjunto de la sociedad (500). Para lo cual utilizan diversos recursos, los sujetos sociales hegemónicos acuden a la “Ciencia”, la Técnica”, el “Conocimiento” como herramientas de disuasión; los sectores populares acuden a su capacidad de movilización, para la cual contribuye construir conocimiento desde sus propios intereses, necesidades y perspectivas. “La descripción y explicación de la situación de salud no son independientes de quién y desde cuál posición la describe y explica” (496), es decir no hay una única Ciencia, Técnica y Conocimiento, en mayúsculas.

Para la MS-SC hay tres parámetros básicos que definen el carácter de una gestión y constituyen los elementos más importantes de un sistema integral y participativo de información en salud: la necesidad, la calidad y el control.

- Información para la planeación estratégica frente a la necesidad colectiva en salud.
- Información para el monitoreo participativo de la calidad de vida y de los programas y de los servicios.
- Información sobre las acciones de contraloría social, para el control de la colectividad sobre la gestión en salud de todo orden (46).

Otra diferencia está en la forma de realizar la vigilancia-monitoreo. La vigilancia en salud pública es una función del Estado, vertical, altamente jerarquizada y centralizada, la participación de la comunidad es instrumental, para la recolección de información, ejecución y adaptación de directrices, eventualmente para la identificación de prioridades y blanco de actividades promocionales-publicitarias (difusión adaptada de los conocimientos “técnicos”).

*La vigilancia es una de las funciones más antiguas de la salud pública y, probablemente, de todos los campos de la práctica epidemiológica, el más típicamente considerado una función de estado [...] La vigilancia es una función de estado, generalmente respaldada por leyes u otros basamentos jurídicos que favorecen la recolección de información y las intervenciones en resguardo de la salud colectiva. Esto confiere a los sistemas de vigilancia epidemiológica una importante autoridad que debe ser aplicada con adecuado criterio, responsabilidad y, a veces, confidencialidad (489).*

Valdría la pena preguntarse si la tendencia a permitir y estimular mayor participación de la población se debe, en parte a la incapacidad del sistema para resolver los problemas, con el descontento y movilización que los acompaña; y en parte debido a que el grado de hegemonía es tal, que los grupos sociales subordinados no logran diferenciar los propios intereses, no desarrollan sus recursos, ni conciben la posibilidad de construir un enfoque distinto del “técnico-científico”; así, los análisis y propuestas que con frecuencia hacen los

sectores populares, son los mismos que los de los grupos sociales en el poder; con la característica adicional, de legitimar el estado de cosas.

Para el monitoreo crítico es necesario que los procesos e instrumentos para el desarrollo de cada uno de los componentes del sistema de información permitan visualizar las relaciones entre 'necesidad', 'calidad' y 'control'. O sea, que la población pueda enterarse de cuál es la calidad de acciones que se obtienen respecto a la necesidad prioritaria definida, y establecer el control comunitario sobre el conjunto del proceso (58, 497, 499).

El monitoreo participativo busca articular la epidemiología crítica (46) con un modelo de desarrollo emancipador (un actuar orientado hacia la equidad, contra el poder hegemónico) y la reestructuración y fortalecimiento de una construcción colectiva del saber. El control de la colectividad sobre la gestión en salud, se ordena en una matriz de intervención, control social y evaluación, que expresa el empoderamiento colectivo (46, 58, 497).

Finalmente, las diferencias se expresan en el tipo de eventos, condiciones, procesos y desenlaces que se vigilan-monitorizan. La vigilancia en salud pública centra su atención en eventos considerados de interés, por sus características de frecuencia, severidad, costo, trascendencia, vulnerabilidad-evitabilidad e interés de políticas públicas (483), con un enfoque biomédico.

*En general, los "objetos bajo vigilancia" son de cuatro tipos: enfermedades, síndromes, factores de riesgo y otros eventos de salud pública [...] Factores de riesgo de alta prevalencia (hipertensión arterial, tabaquismo, estrés, alcoholismo, malnutrición, etc.). Condiciones saludables o eventos de salud positivos (lactancia materna, ejercicio físico regular, salud ocupacional, etc.). Otros eventos de naturaleza social condicionantes o determinantes de problemas de salud (violencia urbana y doméstica, abuso sexual, delincuencia, desplazamiento de poblaciones, desempleo, desigualdades en salud, etc.) (486).*

Es evidente que lo social aparece relegado a un segundo plano y considerado como un factor de riesgo más, incluso lo social se aborda en la medida que es útil a la legitimación del *statu quo*.

Ya se mencionó que existen matices en el énfasis en vigilar factores de riesgo, factores protectores, procesos "causales" de los eventos y se menciona la importancia de vigilar los aspectos sociales que contextualizan la presentación de los eventos, incluso se utiliza la expresión "vigilancia de los determinantes sociales de la salud" (501). Se evalúan las intervenciones por su capacidad de modificar la presentación de eventos finales o desenlaces biomédicos.

Castellanos se aproxima a la concepción social, reconoce la necesidad de considerar las inequidades sociales y señala su importancia en el campo de la salud:

*Como ha sido demostrado muchas veces, no basta mostrar las inequidades sociales en salud. Las decisiones son adoptadas en complejos procesos donde diversos actores sociales participan desde sus diferentes perspectivas e intereses [...] a la luz de estos conocimientos debemos destacar la importancia de los*

*indicadores menos dependientes de diagnósticos específicos. Por ejemplo, las tasas de mortalidad general, las tasas específicas por grupo de edad y sexo [...] Las brechas reductibles de mortalidad en diferentes edades, los indicadores de condiciones de vida y otros. Así mismo, se refuerza la necesidad del uso de técnicas que permitan recuperar la subjetividad de los diferentes actores involucrados en el proceso de identificar problemas prioritarios en una población (496).*

Señala Castellanos, que las condiciones de vida operan en cuatro dimensiones biológica, ecológica, reproducción cultural y económica. En conjunto, ellas hacen parte de la reproducción social. De allí que las variables-procesos-relaciones a vigilar-monitorizar dependen del modelo teórico y deben abarcar las cuatro dimensiones propuestas. Castellanos presenta el ejemplo de un estudio sobre salud y condiciones de vida en las Américas, en el que se consideraron las cuatro dimensiones mencionadas:

*La dimensión de los procesos predominantemente biológicos estuvo representada por el consumo de proteínas per cápita y por la disponibilidad total de calorías; la dimensión de los procesos predominantemente ecológicos estuvo representada por las coberturas de agua domiciliaria y de disposición sanitaria de excretas; la dimensión de los procesos de reproducción de las formas de conciencia y conductas se representó por el analfabetismo y por el número de años promedio de estudio formal; y la dimensión de los procesos predominantemente económicos, por la relación entre remuneración al trabajo y remuneración al capital, y por el nivel de desempleo abierto. Las respuestas sociales fueron expresadas mediante la promoción de atención institucional del parto y por la proporción de muertes certificadas por un médico” (496).*

Si bien, Castellanos postula la vigilancia-monitoreo de los procesos estructurales lo que insinúa una propuesta contra-hegemónica, al final cae en la trampa y propone indicadores que convierten lo social en factores de riesgo, o en la descripción de exposiciones y desenlaces diferenciales entre grupos sociales, en la línea de la CDSS de la OMS desenmascarada por Hernández (56) y Breilh (55). Es necesario ligar lo social a una comprensión distinta de los procesos de salud-enfermedad-atención que sirva para el empoderamiento, autonomía, movilización social en miras de la abolición de todo tipo de inequidades. El asunto no es que la población tenga acceso universal a diversos bienes, servicios y ciertas oportunidades, eso podría ser posible sin cambios estructurales.

Para el monitoreo crítico, la necesidad colectiva en salud se concreta en una matriz de procesos críticos, que identifica y desglosa los procesos de determinación social de la salud, las expresiones de salud y los grupos humanos clave involucrados (46, 58, 497).

El monitoreo de la calidad de vida y de los programas y de los servicios se expresa en el diseño de un plan básico de monitoreo, que considera las relaciones prioritarias encontradas en la matriz de procesos críticos, procesos determinantes (generales), generadores (particulares) y terminales (singulares), tanto en las personas como en el entorno ecológico (46, 58, 497). Para el monitoreo crítico la evaluación de las intervenciones está dada por identificar la capacidad que tengan de contribuir a modificar inequidades, asimetrías de poder y formas de alienación de los sectores populares,

capacidad de modificar la determinación estructural, es decir capacidad de contribuir a modificar las causas profundas de los problemas identificados.

En el terreno de los medicamentos, la vigilancia en salud pública se ocupa de aspectos como los efectos biomédicos adversos (farmacovigilancia), la calidad y legalidad de los medicamentos comercializados (inspección, vigilancia y control sanitarios), el respeto de los derechos de propiedad intelectual (lucha contra falsificaciones), algunos sistemas de control de precios y la “promoción” del uso adecuado de los medicamentos, con un enfoque que se analizó en los capítulos anteriores.

Actualmente en el terreno de la vigilancia en salud pública de los medicamentos, es evidente que se impone el interés comercial existente en torno de ellos, el que corresponde a las necesidades de reproducción y acumulación de capital de la industria farmacéutica, en especial la de gran capital, ante las cuales se relega el acceso universal a medicamentos de calidad y adecuadamente utilizados, parte del derecho humano a la salud. Con el monitoreo crítico se pretende construir y utilizar información de la dinámica social relacionada con los medicamentos como herramienta para construir contra-hegemonía, aportar insumos para la movilización social, para asumir los medicamentos como fruto de relaciones humanas y parte del derecho humano a la salud, confrontando la hegemonía que privilegia el carácter mercantil de ellos.

La tabla 34 presenta un paralelo de las diferencias entre la vigilancia en salud pública y el monitoreo crítico.

**Tabla 34. Vigilancia en salud pública versus monitoreo crítico.**

	<b>Vigilancia en salud pública</b>	<b>Monitoreo crítico</b>
Concepción de salud	Biológica	Social
Concepción de vigilancia-monitoreo	Sistema de información “neutral” que reivindica reflejar la realidad tal como es. El análisis e interpretación de la realidad es un asunto meramente técnico, no requiere valoraciones.	Proceso de construcción social de conocimiento, autonomía y poder. El análisis, interpretación y valoración de la realidad es un asunto esencialmente ético-político, inundado de valoraciones.
Razón de ser	Para intervenir eficazmente la realidad de salud es necesario conocerla tal como es, de manera “objetiva”.	Es necesario conocer la realidad desde los propios intereses, necesidades, recursos y posturas. Hace parte de un “campus” en el que se disputan diversos capitales, el conocimiento del campus es esencial para lograr eficiencia en dicha disputa.
Para qué	Para el control de los eventos en salud, para la acción, para la toma de decisiones puramente “técnicas”. No se menciona, pero adicionalmente, para mantener las relaciones económicas y legitimidad política y reproducir una manera de ver la salud, la vida y la sociedad.	Para transformar, intervenir sobre los determinantes sociales de la salud. Cambiar correlación de fuerzas acumular “capitales” (en el sentido de Bourdieu). Para la acción política, para la emancipación.
Cómo	Vertical, centralizada, centrada en los sistemas de información. Creciente dependencia de herramientas informáticas y estadísticas.	Democrática, centrada en las personas. Las tecnologías informáticas y estadísticas son herramientas que siempre están al servicio de unos intereses.
Quién	Estado, liderado por expertos, aglutina a interesados, participación instrumental de la comunidad (informante, ejecutora, objetivo en la difusión de información).	La comunidad, los expertos tienen un papel pero no es el central. La comunidad es el centro para analizar, interpretar, valorar y decidir todo el proceso, especialmente la toma de decisiones.
Qué vigila-monitorea	Eventos, procesos, factores de riesgo, desenlaces finales	Determinantes sociales, inequidades económicas, asimetrías de poder, diversidad de concepciones.
Concepto de medicamento	Producto comercial que contiene una o varias sustancias químicas con propiedades farmacológicas, sobre las que se tiene una cierta información de eficacia y seguridad	Adicional y esencialmente es un elemento perteneciente al “campus” de la salud, en el que diversos sujetos sociales se relacionan entorno a él y disputan capitales económicos, políticos y simbólicos. Es parte integrante de uno de las áreas en las que se producen, reproducen y transforman las relaciones sociales.

### **6.3 Determinación social y efectos no biomédicos de los problemas relacionados con los medicamentos**

El análisis y comprensión de las relaciones e interacciones entre los PRM más reconocidos (acceso, calidad y uso) con los PRDSM presentes en los procesos sociales ligados a los medicamentos permite identificar y comprender las causas principales o estructurales de estos PRDSM. Causas que se pueden resumir como el predominio del interés mercantil en el mundo de los medicamentos, la marginación de los intereses y punto de vista de la población en la toma de decisiones con respecto de los

medicamentos, la medicalización de la vida, la sobrevaloración de la utilidad de los medicamentos para afrontar los asuntos de salud y el predominio de un enfoque biomédico individual de los procesos de salud-enfermedad-atención.

### **6.3.1 Determinación social de los problemas de acceso a los medicamentos: un asunto de reproducción del capital**

En el capítulo tres se demostró la incapacidad del modelo hegemónico para comprender y resolver los problemas de acceso a medicamentos, incapacidad derivada de analizar el problema como un asunto de desequilibrio de oferta y demanda y de concebir únicamente los efectos biomédicos de los medicamentos. En este apartado se presenta un análisis de la determinación social de la demanda-gasto y de la oferta-precio de los medicamentos, para comprender que el problema de acceso es evidentemente un problema económico, pero no del equilibrio de las fuerzas del mercado, sino de la lógica de acumulación de capital.

#### **▪ Origen y efectos no biomédicos de la demanda y el gasto en medicamentos**

Ya se mencionó que no son las necesidades de salud las principales orientadoras de la demanda y el gasto en medicamentos. Son procesos sociales que el modelo hegemónico considera por fuera de las fuerzas del mercado, los que determinan la demanda y el gasto en medicamentos, entre ellos el consumismo (215, 502) y la medicalización (10, 43) que se soportan en el limitado conocimiento que se tiene sobre los efectos biomédicos de los medicamentos (292, 302), en el ocultamiento y distorsión de los mismos (189), en las estrategias publicitarias de la industria farmacéutica (69, 178) y en la concepción biológica de la salud, temas que se abordaron en otros apartados. Baste aquí decir que la percepción de necesidades de salud y el papel que juegan los medicamentos en su satisfacción son construcciones sociales (1, 503), cuyo soporte en estudios científicos es cada vez más cuestionado, incluso por organismos estatales (18, 189, 292, 302, 504, 505).

El modelo hegemónico poco considera los efectos benéficos y nocivos de los medicamentos en el nivel social. Los costos sociales no ingresan cuando se hacen los balances de beneficios y costos del uso de medicamentos (203). Solo el aspecto económico es parcialmente tenido en cuenta, en el dilema de garantizar la viabilidad financiera del sistema y dinamizar la industria farmacéutica, pero no busca comprender y disminuir inequidades.

Desde el punto de vista económico, lo importante del actual funcionamiento del gasto en medicamentos, es que conduce a que el dinero invertido en medicamentos circula del bolsillo de los enfermos, quienes más se enferman son los pobres, a los bolsillos de quienes más tienen, la industria farmacéutica y sus intermediarios; es innegable que el modelo de mercado produce y reproduce la inequidad; el aumento del poder económico de la industria farmacéutica (232, 506) y la persistencia del problema de acceso (85) son clara muestra de ello.

Lo que parece ser una simple decisión técnica, que en sí misma tiene su complejidad, como lo es hacer el balance entre beneficios y riesgos-costos, para definir el límite de



recursos a invertir en medicamentos, está atravesada, o mejor, determinada por una serie de procesos sociales que la complejizan.

A nivel colectivo la percepción de beneficios y costos se concreta en la negociación entre diferentes sujetos sociales (207, 507). Cada uno identifica y valora beneficios y costos desde sus propios intereses, necesidades, recursos y concepciones. Pero la negociación está inundada de ejercicios de poder en los que se ponen en juego los recursos para convencer, confundir, sobornar o someter a los otros sujetos sociales en pugna. Tal negociación no aparece de manera explícita y se presenta como un proceso cuya complejidad radica en las dificultades técnicas y de conocimiento “científico”, exentas de juicios de valor, intereses y posturas económicas, políticas e ideológicas.

En las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias, se reconoce la importancia de manifestar la perspectiva desde la cual se hace cada evaluación; perspectiva que tan solo se pregunta por quién asume gastos económicos y quién recibe los beneficios económicos y biomédicos derivados de la intervención; otros costos y beneficios sociales no son considerados (203, 508). En este ámbito no se concibe que puedan existir en el análisis económico perspectivas políticas o ideológico-culturales diversas; la única diversidad que se considera es la de intereses económicos.

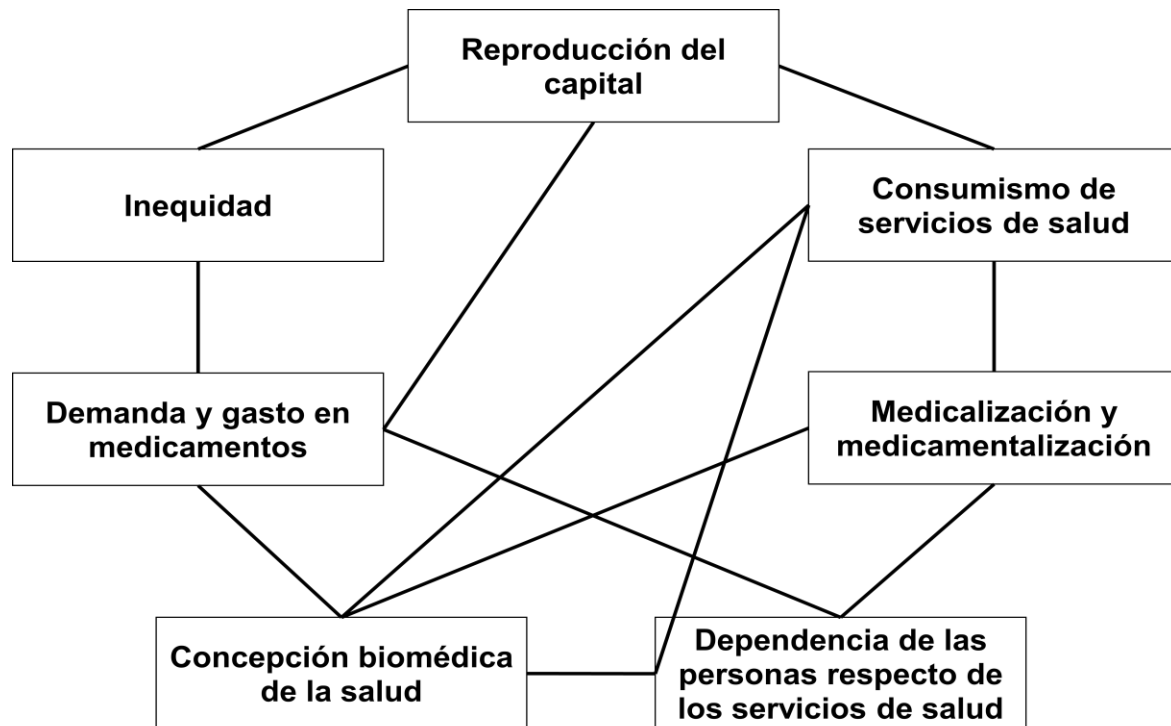
A las voces que claman por una mayor inversión en medicamentos, hay que invitarlas a reflexionar sobre la necesidad de mirar con detenimiento si el gasto actual en medicamentos realmente es insuficiente. Aumentar la inversión en medicamentos siguiendo la misma lógica que se usa en la actualidad, la lógica del mercado, puede llevar a deterioro de la salud; no solo por efectos adversos y el costo de oportunidad -tal vez sean lo de menos- sino por los efectos en la profundización de la inequidad, aumento de medicalización, menor autonomía de los pacientes y consolidación de una concepción de salud cada vez más biologizada y consumista de tecnología sanitaria, con las consecuencias económicas conocidas de mayor enriquecimiento de la industria farmacéutica y sus intermediarios, es decir de reproducción del capital.

De manera que la discusión hay que trasladarla del campo de cuestionar si invertir más o menos en medicamentos, al terreno de pensar en invertir de una forma distinta a como lo dicta el modelo de mercado imperante. Parece necesario reconocer abierta y explícitamente que la definición de los recursos a invertir en medicamentos se trata de una negociación entre sujetos sociales con necesidades, intereses, recursos y perspectivas diferentes que deben hacerse explícitos, y que no es una definición meramente técnica que la ciencia y el conocimiento pueden resolver de manera neutral.

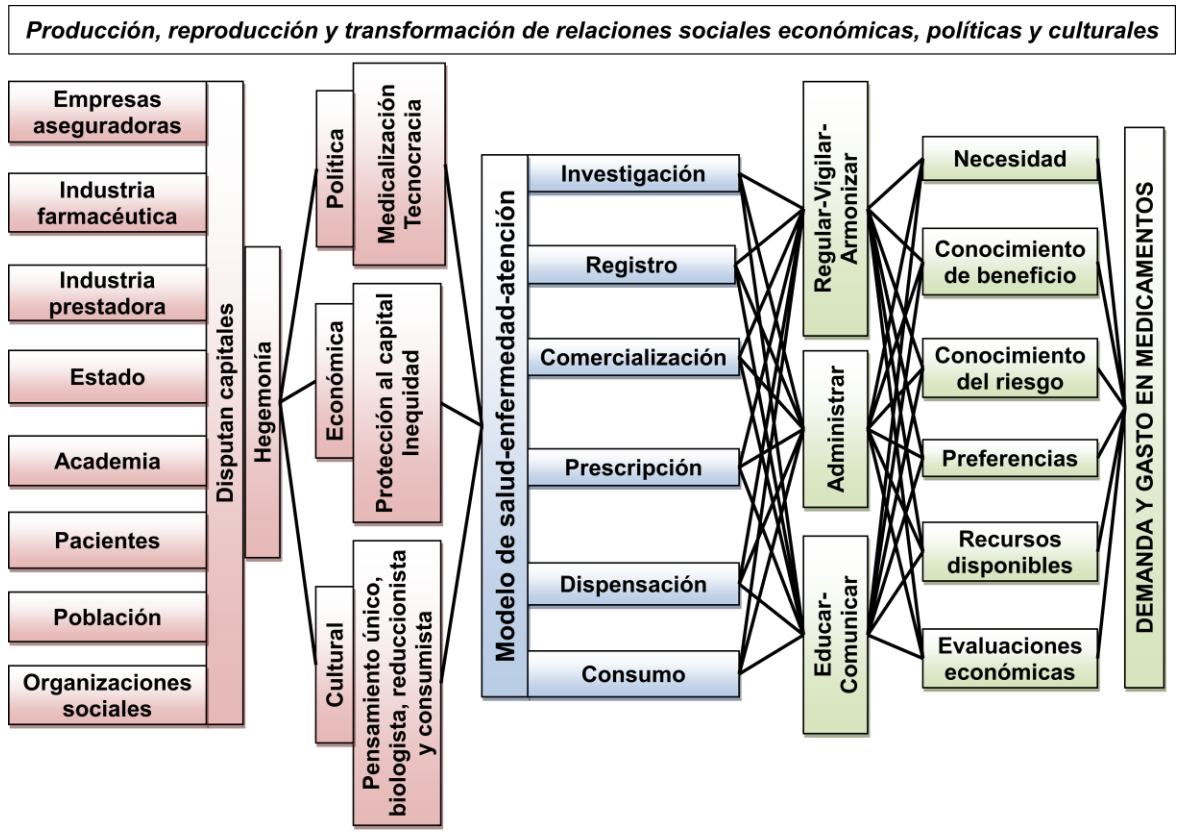
De hecho, la manera como se desenvuelve el ciclo de vida de los medicamentos en la actualidad hace parte de una estrategia de mercadotecnia y consiste en la obsolescencia programada. Se trata de inundar el mercado con “nuevos” productos con muy poca innovación, como forma de estimular y ampliar la demanda, para la cual procesos como los de farmacovigilancia contribuyen a definir el momento de la obsolescencia y dejan el espacio a los “nuevos” productos.

En las figuras 8 y 9 se presentan dos esquemas, propuestos desde el enfoque de la MS-SC, que contribuyen a la comprensión de la forma en que el gasto en medicamentos hace parte de los procesos de producción, reproducción y transformación social.

Figura 8. El círculo vicioso del gasto en medicamentos y la reproducción de la inequidad, la dependencia y la concepción biomédica.



**Figura 9. Demanda y gasto en medicamentos: el modelo de la determinación social\***



\* El modelo asume que los medicamentos son construcción social, parte del derecho a salud y que el mayor gasto en medicamentos no se asocia con mayor salud

Cuadros de fondo verde: Nivel de procesos singular  
 Cuadros de fondo azul: Nivel de procesos particulares  
 Cuadros de fondo rojo: Nivel de procesos generales

▪ **Determinación social de los precios de los medicamentos.**

Para comprender por qué un medicamento cuya producción cuesta menos de dos se vende a un precio de 30 dólares, es necesario abordar sucintamente algunos conceptos de economía política del materialismo histórico.

Desde la perspectiva del materialismo histórico, el mercado no es la forma natural de relacionarse los humanos en la sociedad; es uno de los periodos históricamente determinados por los que transcurren dichas relaciones. Para el materialismo histórico, al mercado no concurren de manera natural individuos libres, iguales y racionales; concurren sujetos sociales históricamente determinados. El trabajador no vende su fuerza de trabajo porque quiera, sino porque se ve obligado a ello para poder subsistir biológica y socialmente. No hay igualdad, pues mientras unas personas tienen capital para invertir con cierta libertad, otros solo poseen su fuerza de trabajo. Los individuos no pueden maximizar su beneficio por las asimetrías económicas, políticas y culturales derivadas de la falta de libertad e igualdad (209-211).

Para comprender el precio de un producto es necesario diferenciar tres conceptos distintos: valor de uso, valor y valor de cambio (precio). El valor de uso de un producto es su capacidad para satisfacer alguna necesidad humana, con el entendido que las necesidades humanas son construcciones sociales (211) y por tanto varían en virtud de las circunstancias de tiempo lugar y persona; lo que antes consideramos necesario hoy puede no serlo; lo que hoy consideramos indispensable mañana puede no serlo; lo que para una persona es vital, para otra es prescindible, etc.

Para Marx el valor de una mercancía está dado por el tiempo socialmente necesario para su producción, lo que implica un grado específico de desarrollo de las fuerzas productivas y unas relaciones sociales para producir y distribuir lo producido. En el capitalismo se producen suficientes bienes para la reproducción social y se generan excedentes que se distribuyen y acumulan de manera asimétrica (211).

El trabajo socialmente necesario está compuesto por trabajo vivo o actual, más el trabajo muerto, pasado o acumulado. El trabajo actual es el desgaste del trabajador en su actividad laboral y se divide en trabajo necesario para la reproducción de la fuerza de trabajo (reproducción biológica y social de trabajador y su familia), y un excedente de trabajo que es el que genera un valor adicional o plusvalía. El trabajo pasado es el capital en sus diversas formas (instalaciones, maquinaria, insumos, conocimiento, capacidad técnica, dinero) que es plusvalía pasada, ahorrada, apropiada y acumulada por el capitalista (211).

Sólo la actividad productiva de los hombres, el trabajo vivo actual (el desgaste físico-mental) agrega nuevo valor; este valor sólo se materializa o se hace social o real cuando recibe la evaluación del mercado y entra en circulación. El valor como fenómeno social se da en la esfera de la producción y requiere hacerse efectivo en la circulación; es decir, es la unidad de producción y circulación lo que permite la existencia social del valor (210, 211).

En el mercado, el valor se transforma en precio. En condiciones de mercado simple, esto es, precapitalista, en el que hay intercambio de equivalentes directo entre productores, el

precio de las mercancías oscila alrededor del valor, según el comportamiento de la oferta y la demanda. Esta circunstancia del mercado simple es el motivo para afirmar que la base (prius) del precio es el valor (209, 509).

El precio de las mercancías es una manifestación de relaciones sociales y de la interdependencia entre sujetos sociales; es una expresión histórica que no siempre ha existido y no hay razones para pensar que siempre vaya a existir; es una manifestación de la contradicción entre la producción social y la apropiación privada de bienes y servicios (211).

En condiciones de mercado capitalista, en el que no hay intercambio de equivalentes (la prueba más evidente es la relación salarial) y hay mediación del dinero, el precio de una mercancía deja de ser igual a su valor, puede ser igual, mayor o menor. La divergencia entre el valor y el precio en condiciones de mercado capitalista se da por el efecto de las transferencias de plusvalía, transferencias derivadas de las diferencias en la inversión (acumulación previa) de capital, niveles salariales y tasas de ganancias entre diversos sectores productivos, de la intermediación del dinero y de las imperfecciones del mercado (209, 210, 509).

El precio está conformado por el trabajo vivo (valor agregado), más el trabajo muerto (valor acumulado) de manera similar al valor, pero a esta composición básica (prius) hay que agregarle el efecto de las transferencias de plusvalía (209, 509).

El trabajo vivo está compuesto por el salario y la plusvalía nueva. El salario contiene el valor suficiente para la reproducción biológica y social del trabajador y su familia (trabajo necesario para la reproducción de la fuerza de trabajo), más una cantidad variable de trabajo excedente. La negociación salarial es uno de los factores que permite que esta cantidad sea mayor o menor. Otro factor que influye en la distribución del trabajo vivo es el cambio en la eficiencia en los procesos productivos, derivada de cambios en los medios de producción, en la habilidad-entrenamiento de los trabajadores y/o en la organización del trabajo. Dependiendo de estos factores, con una misma cantidad de trabajo se pueden elaborar más o menos productos, lo que hace que cada producto individual tenga más o menos trabajo incorporado (209, 211).

El trabajo excedente, presente en el salario, se relaciona con la existencia de gradaciones salariales entre los trabajadores y permite aumentar la capacitación de la fuerza de trabajo, así como un grado mínimo de movilidad social de los trabajadores, suficiente para mantener la ilusión de progreso en la escala social e insuficiente para llegar a competir con los capitalistas (209-211, 510). El trabajo excedente presente en el salario termina transferido a los capitalistas por la vía del consumo de productos "innecesarios" o "superfluos" con precios inflados por manipulación del mercado; y por la manipulación y creación de necesidades de consumo. Es posible afirmar que el consumismo es una forma de transferencia de plusvalía, desde el trabajador-consumidor al capitalista.

El resto de trabajo excedente es el que apropia el capitalista en forma de plusvalía; una parte la usa para su propia reproducción; otra puede o no ser transferida a otros sectores productivos y la restante para acumular e incrementar el capital. Mientras más eficiente sea el proceso productivo, menos tiempo de trabajo necesario para la reproducción de la

fuerza de trabajo y más plusvalía disponible para apropiar por parte del capitalista (211, 510).

La transferencia de plusvalía, inicialmente descrita por Marx, está dada por las diferencias en la proporción de capital constante (trabajo pasado acumulado y apropiado por el capitalista) que requiere cada actividad productiva. Marx habla de composición orgánica del capital para referirse a la relación entre capital constante (trabajo pasado acumulado) y capital variable (salarios, que es parte del trabajo actual). En ciertas circunstancias especiales, los procesos productivos que tienen elevada composición orgánica reciben transferencias de plusvalía desde los que tienen menor composición orgánica (509). En otras palabras, los procesos que requieren mayor acumulación previa de capital (mayor inversión) se benefician de la transferencia de plusvalía desde los que requieren menor acumulación previa, lo que reproduce las diferencias en acumulación de capital. Cuevas explica que la magnitud y dirección de las transferencias de plusvalía dependen de la interacción entre las distintas composiciones orgánicas, niveles salariales y tasas de ganancia entre los diversos sectores productivos y entre empresas en un mismo sector productivo, no sólo de la composición orgánica del capital (209).

Algunos trabajadores pueden recibir salarios superiores al valor que agregan, debido a la transferencia de plusvalía de unos sectores productivos a otros o de productores a otros en un mismo sector productivo y que en última instancia son de unos trabajadores a otros. Transferencia de plusvalía entre trabajadores, que se da en primer lugar en virtud de las diferencias en capital acumulado que existe entre los propios trabajadores (trabajo complejo versus trabajo simple). Los trabajadores que realizan trabajos complejos, se diferencian de los que realizan trabajos simples por, la acumulación de conocimiento-habilidad-experiencia, que es una forma de acumulación de trabajo previo excedente, expresión de acumulación diferencial de capital (209, 211).

La industria farmacéutica es reconocida por pagar mejores salarios que los demás sectores económicos. En Estados Unidos de Norteamérica para el 2009 “el promedio de compensación total por empleo directo en la industria farmacéutica fue U\$ 118.690, comparado con U\$ 64.278 en la economía general” (68), traducción libre. En Argentina “el salario promedio en la industria farmacéutica es un 102,6% superior al conjunto industrial (2.462 vs \$1.215 en el 2002) (511). Surge un tema para estudiar y es la relación entre el salario recibido y grado de identificación de los trabajadores de la industria farmacéutica con los intereses y concepciones de esta.

No solo la acumulación previa de capital permite la transferencia de plusvalía; ésta también se da en la esfera de la circulación, en el mercado. Cataño señala la importancia de la unidad de producción y circulación para comprender las relaciones entre el valor y el precio (210); no parece aventurado afirmar que incluso en el consumo se realizan transferencias de plusvalía. Entre los fenómenos que se pueden incluir en la esfera de la circulación están las llamadas imperfecciones del mercado, que conducen a mayor acumulación de plusvalía en ciertos sectores productivos. Las imperfecciones del mercado son “desviaciones” de la oferta y/o la demanda, cuyo efecto es modificar el precio de los productos, mientras su valor no se modifica; cambia el punto de equilibrio entre oferta y demanda, pero el cambio no es derivado del libre juego de mercado, sino que son manifestaciones de procesos sociales externos al mercado que lo determinan. Para fines expositivos se propone aglutinarlos en económicos, políticos y culturales.

Entre los procesos económicos que producen imperfecciones en el mercado están las manipulaciones directas de la oferta que hacen los productores con el fin de incrementar los precios. Claros ejemplos de este tipo son las manipulaciones en la oferta de petróleo a nivel mundial o en la destrucción de “excedentes” de alimentos que con alguna frecuencia ocupan lugar en las noticias. Para el caso de los medicamentos están las diversas formas de protección de patentes.

Entre los procesos políticos están las acciones regulatorias y la definición de normas de calidad que funcionan como barreras a la oferta. Una de las manifestaciones del biopoder<sup>31</sup> es la manipulación de la demanda de una diversidad de productos del mercado, por ejemplo, la moda o los diversos estereotipos de apariencia, comportamiento y consumo social; para el caso que interesa, las modas en la prescripción y consumo de medicamentos.

Entre los procesos culturales está el consumismo imperante, el cual es una clara inducción a la demanda, que en los tiempos actuales tiene una característica adicional y es la demanda de productos que impliquen alta tecnología, como manifestación de la valoración del conocimiento y la tecnología como bienes supremos (502); en el campo de los medicamentos es la presión por la prescripción, dispensación y consumo de medicamentos nuevos, costosos y de “marca”.

El tema que interesa aquí es el elevado precio de los medicamentos. Los conceptos presentados contribuyen a comprender por qué un medicamento cuya producción cuesta menos de dos se vende a un precio de cerca de 30 dólares. No parece necesario argumentar que el mercado de medicamentos no es un mercado natural y de sus imperfecciones se discutió en un apartado anterior.

Lo que cuesta menos de dos dólares son los salarios, insumos, maquinaria e instalaciones empleados en la producción directa del medicamento. Por ejemplo, la Asociación de Agentes de Propaganda Médica de Argentina en su informe de 2007 reportó que para el laboratorio innovador Astra, el omeprazol tuvo un costo de \$ 402 pesos argentinos por kilogramo; el costo por unidad de producción (unidad de 14 comprimidos de 20 mg) fue de \$0,1 pesos argentinos y la venta a la salida del laboratorio fue por \$36,6 pesos argentinos: una diferencia de 33.130%. En el otro extremo de los ejemplos presenta al buflomedil producido por laboratorios Gador (competidor), con un costo de \$1.287 por kg, costo por unidad de producción de \$7,7 y venta a la salida del

<sup>31</sup> Foucault concibe el biopoder como “*la administración de los cuerpos y la gestión calculadora de la vida. Desarrollo [...] de diversas disciplinas — escuelas, colegios, cuarteles, talleres; aparición también, en el campo de las prácticas políticas y las observaciones económicas, de los problemas de natalidad, longevidad, salud pública, vivienda, migración; explosión, pues, de técnicas diversas y numerosas para obtener la sujeción de los cuerpos y el control de las poblaciones.*” 512. Foucault M. *Historia de la sexualidad I. La voluntad de saber* (1977). Vigésimoquinta ed. México DF: Siglo XXI Editores; 1998.. Y en otro texto escribe: “*entendiendo por biopolítica el modo en que, desde el Siglo XII, la práctica gubernamental ha intentado racionalizar aquellos fenómenos planteados por un conjunto de seres vivos constituidos en población: problemas relativos a la salud, la higiene, la natalidad, la longevidad, las razas y otros. Somos conscientes del papel cada vez más importante que desempeñaron estos problemas a partir del siglo XIX y también de que, desde entonces hasta hoy, se han convertido en asuntos verdaderamente cruciales, tanto desde el punto de vista político como económico*” 513. Foucault M. *Nacimiento de la biopolítica. Resumen del curso en el Collège de France: 1978-1979.* Archipelago1978;30:119-24..

laboratorio de \$13,7, una diferencia de 78%; el innovador de buflomedil (Abbott) tuvo los mismos costos de \$1.287 por kg y de \$ 7,7 por unidad de producción, pero una venta a la salida del laboratorio de \$31,4, es decir, una diferencia de 307% (511).

El complemento para llegar a los 30 dólares está compuesto por: 1) gastos en publicidad (salarios, insumos, regalos a prescriptores y demás intermediarios, etc.) que sirven para incrementar la demanda y hacerla menos elástica. Como ya se mencionó los gastos en publicidad son por lo menos el 35% de lo obtenido en ventas, y recuérdese que una parte de publicidad que se disfraza de investigación y administración (220). 2) costos de investigación y desarrollo, que se calculan en cerca del 17% de lo obtenido por ventas, aunque para algunos es una cifra inflada (29, 212). Y 3) transferencias de plusvalía para reproducir la gran acumulación de recursos que caracteriza a la industria farmacéutica, los altos costos de inversión, los elevados salarios y las ganancias de esta industria, es decir, reproducir la acumulación privada de capital, conocimiento y capacidad técnica.

Se justifican y obtienen transferencias de plusvalía por medio de la manipulación de las imperfecciones del mercado lo que incluye: 1. Estímulo y predominio de mercados mono y oligopólicos; tal es el objetivo de la protección de los derechos de propiedad intelectual, los tratados de libre comercio, las campañas de desprestigio a genéricos, la regulación y su armonización. 2. Creación y ampliación de enfermedades; cada vez más personas son consideradas enfermas y por tanto requieren servicios de salud y medicamentos, lo que permite la sumisión de las personas al sistema asistencial de salud y sus intermediarios. 3. Consumismo y esnobismo en la demanda de medicamentos, en los que la concepción biomédica de la salud y el culto a la ciencia y al desarrollo técnico son claves.

En conclusión, los elevados precios de los medicamentos son debidos a que soportan y reproducen: 1) la acumulación inequitativa de capital en el campo de la salud; 2) la medicalización de la salud y la vida como expresión del biopoder, la restricción de autonomía y el sometimiento de los pacientes y la población general a los sistemas asistenciales de salud; 3) el consumismo de servicios de salud, una concepción biomédica de la salud y la convicción y esperanza en el desarrollo y el conocimiento como soluciones a los problemas de salud.

La figura 10 presenta un esquema de la relación entre el precio de los medicamentos y la acumulación de capital. La figura 11 muestra la determinación social del precio de los medicamentos y su relación con la reproducción del campo; se resalta que se trata de un asunto eminente económico en función de la acumulación de capital.



Figura 10. . El precio de medicamentos al servicio de la acumulación de capital.

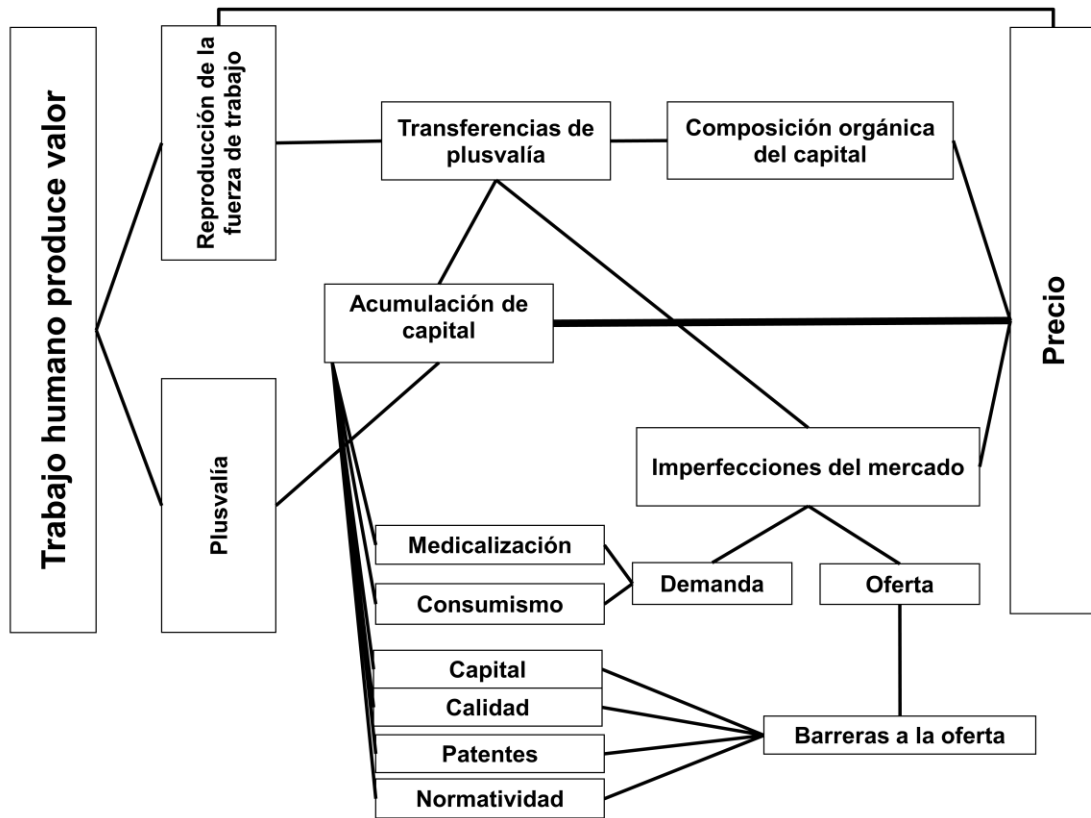
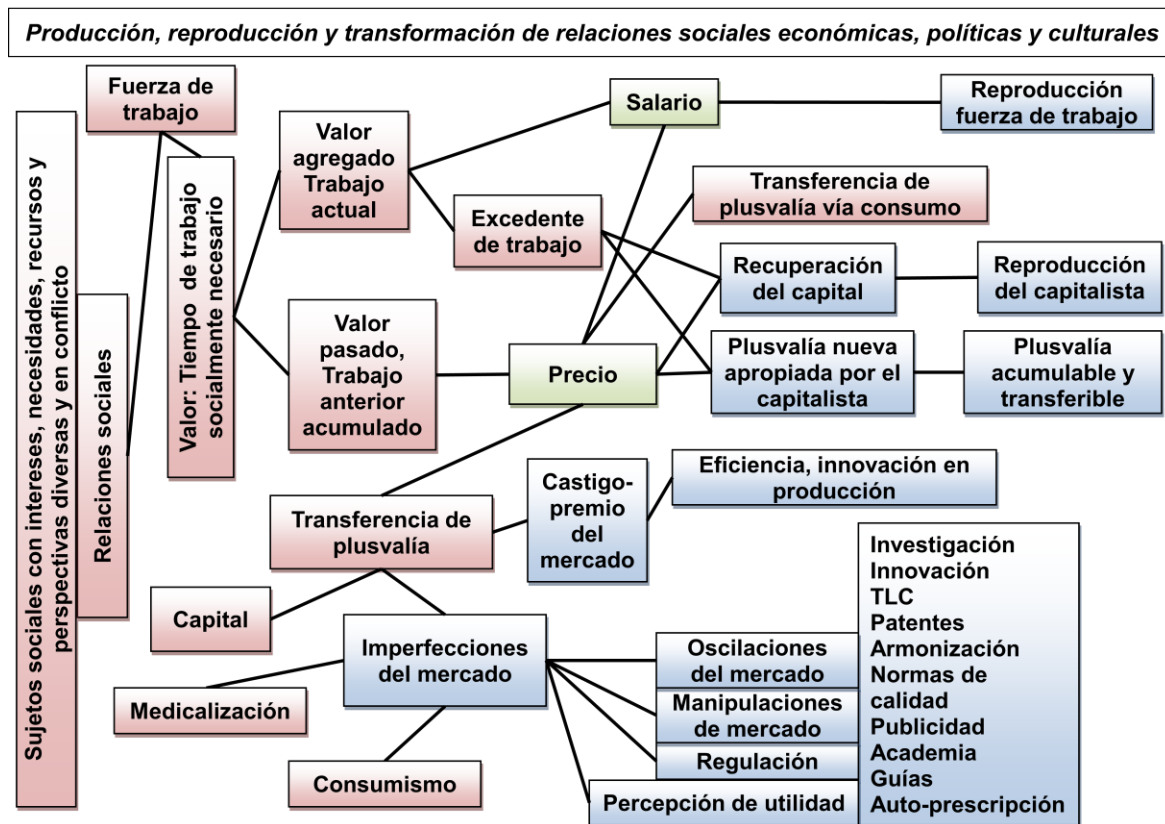


Figura 11. Determinación social del precio de los medicamentos\*.



\* El modelo asume que el mercado es una forma histórica de relación humana

Cuadros de fondo verde: Nivel de procesos singulares  
 Cuadros de fondo azul: Nivel de procesos particulares  
 Cuadros de fondo rojo: Nivel de procesos generales

### ▪ Corolario

En el análisis predominante, el de la microeconomía neoclásica, se pretende ignorar y ocultar que el problema del alto precio de los medicamentos es el predominio del carácter mercantil de los medicamentos, al servicio de la apropiación de plusvalía y acumulación de capital. Ellas se soportan en y reproducen la toma de decisiones en las que priman los intereses, necesidades y perspectiva de la industria farmacéutica y otros sujetos sociales que se benefician del negocio. Simultáneamente se desconoce a la población y a los pacientes como sujetos sociales que pueden tener intereses, necesidades, recursos y perspectivas distintos a los de la industria farmacéutica; es decir, el análisis hegemónico desconoce que se trata de un asunto relacionado con la reproducción económica, política y cultural del sistema.

Considerando las reflexiones realizadas, ¿por qué la insistencia en presentar los problemas de acceso a medicamentos como problema de disponibilidad de recursos económicos? Las reflexiones anteriores contribuyen a una respuesta: la primacía del interés económico del gran capital. El enfoque de los problemas de acceso desde la disponibilidad de recursos implica que una de las soluciones consista en destinar más recursos al gasto en medicamentos. Desde una perspectiva de equidad, esto significa tomar recursos de grupos vulnerados (enfermos y pobres) para fortalecer a los más poderosos (industria farmacéutica y sus intermediarios).

Las reflexiones presentadas sobre el costo de los medicamentos y su relación con los procesos económicos, políticos y culturales estructurales (procesos generales), son la base para concluir que el problema de acceso a los medicamentos está determinado por el predominio actual de su carácter mercantil en una sociedad inequitativa, como fenómeno económico; la medicalización y pérdida de autonomía de las personas como fenómenos políticos; y el consumismo, biologismo y culto a la “ciencia” como fenómenos culturales. Por tanto se puede afirmar que el problema de acceso a los medicamentos no se resuelve con tener más recursos para “invertir” en ellos o con estimular la competencia o el control de precios para disminuir sus precios.

## **6.4 Determinación social de los asuntos de calidad de los medicamentos: el discurso técnico como barrera a la oferta para asegurar la reproducción del capital**

Sobre la base de tener claro qué significan en el campo de los medicamentos conceptos como eficacia, seguridad, calidad, política de genéricos y esenciales, la determinación del precio y del uso de los medicamentos (presentados en otros apartados), es posible comprender la determinación social de las normas de calidad de los medicamentos, la cual trasciende los aspectos meramente técnicos, los “niega, conserva y supera”.

Para ilustrar la **determinación económica de las normas de calidad** de los medicamentos en otro apartado se mencionó que Arrow identificó la calidad como barrera de ingreso a oferentes al mercado, barrera dada por los costos de inversión y capacidad tecnológica necesarios para lograr y mantener los estándares de calidad. La OMS reconoce el problema al señalar los riesgos de asumir las guías de la International

Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) como estándar de calidad: “las guías ICH utilizan la más avanzada tecnología farmacéutica sobre el supuesto que esta tecnología puede incrementar la seguridad de los medicamentos” (514), traducción libre. Como ejemplo, la OMS menciona las Guías ICH para impurezas en nuevos medicamentos, sobre las cuales dice: “los beneficios adicionales de estos estándares rigurosos no han sido demostrados, pero los costos que deben incurrir los productores para cumplirlos son considerables” (514), traducción libre. Otros autores igualmente señalan el peligro que esto acarrea para la producción de medicamentos genéricos y esenciales en los países “en desarrollo” y sus consecuencias negativas en el acceso a los medicamentos (4, 259). En este mismo sentido, pero con respecto de la farmacopea norteamericana, un texto de referencia en el ámbito farmacéutico señala que “Los procedimientos analíticos de la U.S. Pharmacopeia tienden a utilizar tecnología compleja y costosa, los cuales pueden estar fuera del alcance de muchos países en desarrollo” (214), traducción libre.

Para entender la **determinación política de las normas de calidad** es necesario reflexionar sobre quiénes y cómo las definen. Un reconocimiento del carácter político del establecimiento de estas normas es la conformación de los entes encargados de producirlas. Mírese el ejemplo del gobierno de la USP (The United States Pharmacopeia); éste tiene tres niveles: el nivel inferior corresponde al consejo y los comités de expertos y es el encargado de los asuntos técnicos operativos. El nivel intermedio es la junta directiva conformada por dos representantes de las ciencias médicas, dos representantes de las ciencias farmacéuticas, un representante del interés público y tres miembros adicionales sin representación particular; y se encarga de tomar las decisiones que guían las políticas, finanzas y dirección estratégica de la USP. El nivel más alto es la convención de miembros, constituida por representantes de asociaciones académicas acreditadas relacionadas con el campo de medicamentos, profesionales de salud y sus organizaciones científicas, consumidores y representantes de organizaciones de interés público, productores, comerciantes de medicamentos y sus asociaciones, organismos gubernamentales y organizaciones no gubernamentales. La convención se encarga de guiar y facilitar el trabajo de la USP y elige la junta directiva y el consejo de expertos. Los miembros de todos los niveles son completamente voluntarios y se rigen por un código de ética que incluye la declaración de conflictos de interés (515). La diversidad de actores involucrados y representados, el reconocimiento de la existencia de conflictos de interés, la promulgación de un código de ética y el supeditar lo técnico a las instancias de representación que intentan ser democráticas, señala que lo que está en juego no son meras normas técnicas neutrales.

Una mirada a la ICH contribuye a la reflexión sobre la esencia política de las normas de calidad de los medicamentos. La ICH se conformó en 1990, como iniciativa de la industria farmacéutica de investigación, esto es, la de gran capital, en respuesta a las nuevas exigencias de la globalización, para simplificar el proceso de registro de medicamentos y seguir el ejemplo de la experiencia exitosa de la Unión Europea. Puede decirse, entonces, que la ICH corresponde a una iniciativa comercial (259). Desde sus inicios el comité directivo de la ICH está conformado por dos miembros de cada uno de los siguientes seis copatrocinadores: la Unión Europea (representada por la Agencia europea de medicamentos –EMA-), la Federación Europea de Asociaciones e Industrias Farmacéuticas (EFPIA), la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA), los Investigadores y Fabricantes de Productos

Farmacéuticos de América (PhRMA), el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón, la Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Japón (515). Se trata, entonces, de las agencias reguladoras y las asociaciones de laboratorios farmacéuticos de los países de la Unión Europea, Estados Unidos de Norteamérica y Japón, los países que más se benefician del negocio de los medicamentos. Asisten como observadores la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud de Canadá y la Asociación Europea de Libre Comercio (EFTA). La Federación Internacional de Asociaciones y Fabricantes de productos Farmacéuticos (IFPMA) sirve de sede al secretariado de la ICH y participa como miembro sin voto en el comité directivo. Como parte de su interés de expandir su influencia a nivel mundial, la ICH constituyó un subcomité denominado Grupo de Cooperación Global, en el que participan como invitados miembros de iniciativas regionales de armonización en diferentes partes del mundo, entre ellas la red PARF, y autoridades regulatorias de algunos países no copatrocinadores, pero que son importantes mercados de medicamentos, tales como Australia, Brasil, Rusia, China, India (516).

El control político en la ICH no puede ser más claro, a través del arreglo entre la industria farmacéutica de gran capital y las autoridades regulatorias de sus países. El título de un editorial de la revista *Prescrire* es contundente al respecto: "ICH: un club exclusivo de agencias reguladoras y compañías farmacéuticas que impone sus reglas al resto del mundo" (517), traducción libre. En este editorial se señala que: 1) el objetivo declarado de la ICH es lograr un acceso más rápido y económico a los mercados, 2) la armonización internacional es un pretexto para abrir mercados, 3) tiene un papel proteccionista de la gran industria farmacéutica de los países con mayor desarrollo, 4) tiene una orientación en favor de la industria farmacéutica por encima de la salud pública, 5) el proceso de elaboración de las guías de la ICH no es transparente, 6) no hay participación de los profesionales de salud, la academia o el interés público en la elaboración de dichas guías, 7) las normas de seguridad de las guías de la ICH algunas veces promueven un desarrollo rápido y económico de los medicamentos por encima de la protección de los pacientes, 8) las normas de calidad de las guías de la ICH algunas veces incrementan el costo de fabricación sin proveer ningún beneficio a la salud pública, 9) la ICH viene haciendo lobby para imponer sus estándares a nivel mundial. Finalmente hace un llamado para que la ICH no asuma el papel que le corresponde a la OMS. Opiniones que son compartidas por otros autores (259) y reflejan lo que la propia ICH menciona en su página web (516).

La **determinación cultural de las normas de calidad**, se observa en que las discusiones en relación con las normas de calidad se basan en el culto al desarrollo técnico y la ciencia como solución neutral a los problemas y divergencias. Esto se manifiesta en la suposición de que todo nuevo desarrollo tecnológico implica avance; se asume que mientras más precisa y sofisticada sea una medición mejor, aunque no exista demostración de beneficio alguno para los pacientes, tal como lo señalan el documento de OMS de 2001, *Women and health protection* en 2002, el editorial de *Prescrire* en 2010 y Seiter en 2010 (4), manifestaciones de lo que Sennett llama la cultura del nuevo capitalismo (502).

El culto al conocimiento científico-técnico como árbitro, desconoce que el conocimiento es una construcción social (59), que implica sujetos sociales en disputa con intereses, necesidades, recursos y concepciones diversas. Para el caso de los medicamentos, no

parece existir duda que los intereses y necesidades que se imponen son los de la industria farmacéutica, cuyo recurso principal es su poderío económico y político que se soporta en una concepción biológica-asistencialista de los procesos salud-enfermedad-atención.

Con estas ideas puestas sobre la mesa es posible ver las controversias sobre calidad de los medicamentos con nuevos lentes. Por ejemplo, es claro que en la producción de medicamentos falsos no existe garantía ni controles de calidad y que por tanto con frecuencia presentan problemas de calidad, lo cual los convierte en un problema para la salud pública (258). Para la salud pública hegemónica el problema es la comercialización de medicamentos que no cumplen normas de calidad, independientemente de la causa y de que sean o no clasificados como falsificados (266).

En el caso de los medicamentos falsificados, lo importante es comprender en primer lugar que no hay una única definición de falsificación y varía de país a país en función de factores políticos y económicos. En segundo lugar, que el origen de la presencia de medicamentos falsificados en el mercado está en la existencia de inequidades y en la primacía del individualismo, sobre la base de asumirlos socialmente como mercancías.

El mercado de falsificados se soporta en la existencia de unas personas que necesitan y no pueden obtener los medicamentos al precio comercial habitual y otras que tienen un ánimo de obtener dinero sin importar las implicaciones<sup>32</sup>. Esta confluencia se alimenta de la tendencia al uso exagerado de medicamentos, de manera que sólo se requiere de un consumidor necesitado y de un falsificador inescrupuloso. Por tanto, la solución no está sólo, ni principalmente, en perseguir a quienes falsifican medicamentos o en hacer técnicamente más difícil esta actividad, sino en modificar los contextos sociales que hacen posible y económicamente atractiva la falsificación de medicamentos, lo que se podría lograr asumiendo los medicamentos como parte del derecho a la salud, dejando de aceptarlos y asumirlos como mercancías, es decir, sacarlos de los circuitos del mercado, tal como se deduce de lo que proponen diversos autores (166, 204, 205, 247, 518).

#### ▪ **Corolario**

En el terreno de la calidad y sus relaciones con asuntos de medicamentos falsificados, genéricos y esenciales, existen asuntos técnicos importantes. El problema radica en que los asuntos técnicos se manipulan y distorsionan para ocultar la disputa de segmentos del mercado farmacéutico, la estructura de decisión de las normas de calidad a cumplir y lo que ellas significan.

La existencia de medicamentos que no cumplen normas de calidad en el mercado, se presenta como un asunto exclusivamente técnico y de policía (legal), cuando en el fondo hay asuntos de competencia por mercados y disputa en la determinación de normas de calidad. Se trata evidentemente de un asunto de reproducción económica y política, soportado en la reificación de la ciencia hegemónica y el mercado, como árbitros neutrales y soluciones a los conflictos sociales.

---

<sup>32</sup> Ocasionalmente es la "alternativa de trabajo" para algunas personas, ante la ausencia de trabajo adecuadamente remunerado.

Para el enfoque hegemónico el asunto es simple: hay unos estándares técnicos que hay que hacer cumplir, no hay nada más que discutir. No hay un cuestionamiento sobre las realidades sociales que a la vez producen: personas que se ven obligadas a recurrir a medicamentos que no cumplen normas de calidad y condiciones para que la comercialización de estos medicamentos sea posible. Menos aún se cuestiona sobre quiénes, cómo y en función de qué intereses dictan e imponen estándares de calidad y los efectos sociales de estos procesos (266). Poco se reflexiona sobre las “confusiones” y manipulaciones que se dan alrededor de la calidad de los medicamentos y su relación con temas de eficacia, seguridad, genéricos, falsificados y esenciales, detrás de las cuales están intereses comerciales. Un elemento clave en estas discusiones es la relación de estas controversias sobre calidad, con una concepción de salud centrada en lo biomédico individual, que niega la esencia social colectiva de las personas, que no percibe la calidad como una construcción social en función de intereses, necesidades, recursos y concepciones de los sujetos sociales involucrados y en permanente pulso de fuerzas.

La figura 12 presenta un esquema de la relación entre los problemas de calidad de los medicamentos con la hegemonía de Estados Unidos de Norteamérica, la Unión Europea y Japón y la acumulación de capital.

La figura 13 presenta un esquema de la determinación social del problema de la circulación en el mercado de medicamentos que no cumplen normas de calidad, en el que se puede evidenciar que el asunto importante es político: quién y cómo decide impone las normas de calidad.

**Figura 12. La calidad de los medicamentos entre la “dominación” y la transferencia de plusvalía.**

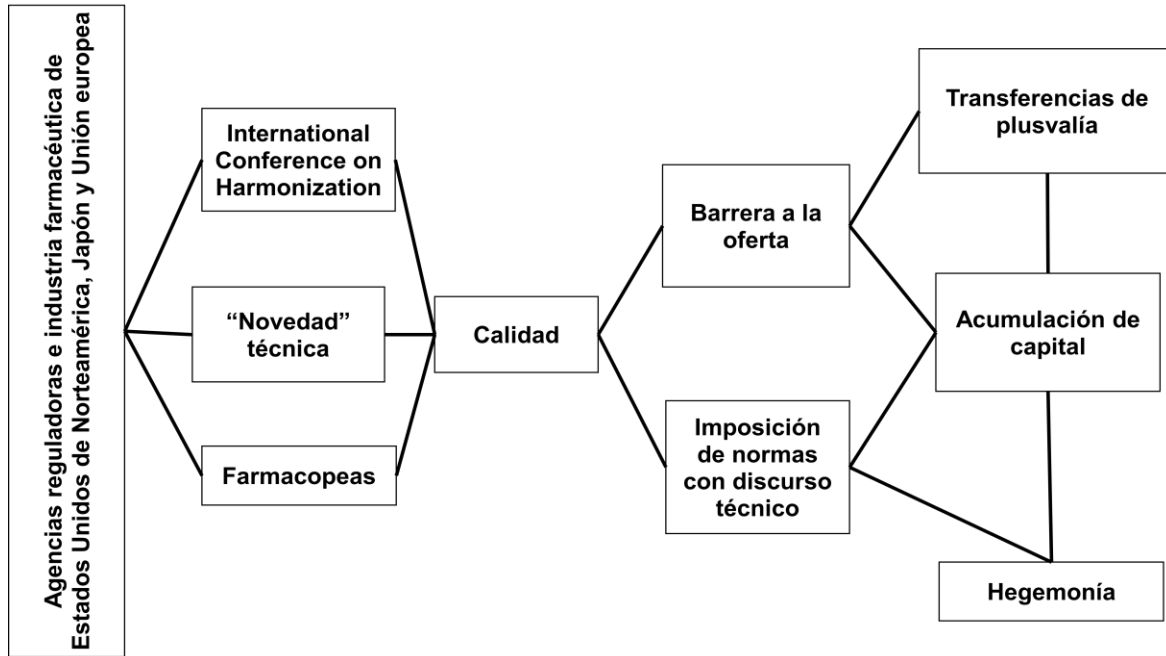
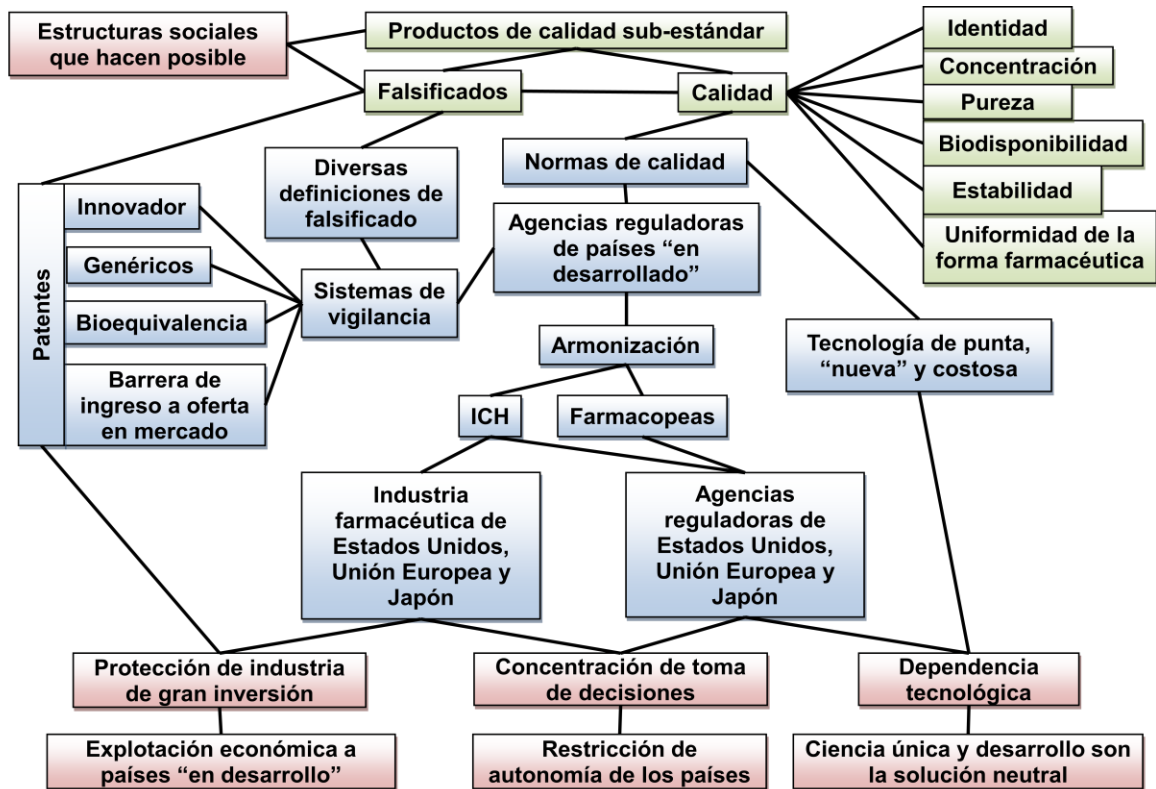




Figura 13. Determinación social de los problemas de calidad de los medicamentos\*.



\*El tema fuerte es la concentración de poder en función de intereses económicos, soportado en el discurso científico

Cuadros de fondo verde: Nivel de procesos singulares  
 Cuadros de fondo azul: Nivel de procesos particulares  
 Cuadros de fondo rojo: Nivel de procesos generales

## **6.5 Uso inadecuado de medicamentos: un producto de la concepción biomédica de la salud y del consumismo al servicio del control de los cuerpos y la explotación.**

En un apartado anterior se mencionaron la magnitud, características y críticas ampliamente reconocidas al uso de los medicamentos. Desde la perspectiva de la MS-SC la principal limitación del análisis habitual radica en que se reduce a considerar los aspectos biomédicos de los medicamentos.

Si bien se reconoce la medicalización como problema, no se estudian sus orígenes y efectos políticos, relacionados con la limitación de la autonomía a las personas (para ser considerado normal se requiere la evaluación y valoración por un otro, que asigna un rótulo y un camino o tratamiento a seguir). Así, las personas quedan sometidas, ceden su poder, a los sistemas de asistencia sanitaria que intenta hacerlas uniformes. Por esta vía, condiciones fisiológicas y problemas sociales se convierten en problemas biomédicos, que se pretenden resolver en los servicios asistenciales de salud, en la mayoría de ocasiones con el uso de medicamentos.

Diversos autores han reflexionado en torno a variadas manifestaciones de la medicalización. Los cambios fisiológicos relacionados con el proceso de envejecimiento en las mujeres (menopausia) (31). Los altibajos en el estado de ánimo, derivados tanto de situaciones normales de la vida, como de las diferencias e injusticias sociales (31). Las dificultades de padres, educadores y sociedad en general, para uniformizar y atender las necesidades diversas de los niños, fácilmente se rotulan como trastorno por déficit de atención y se medican (519). La dieta inadecuada de las mujeres durante el embarazo, derivada en lo fundamental de la inequidad social, se pretende resolver con la administración de suplementos de vitaminas y minerales a todas ellas (294-296). Las diferencias en el interés y rendimiento sexual de las personas, derivadas de cambios fisiológicos de la edad o diversidad de intereses personales o de situaciones sicosociales, se pretenden uniformar con la administración de fármacos (520, 521). La lista se hace interminable.

Sobre la base de acudir a la “verdad científica”, la medicalización tiene al menos tres funciones: pretende uniformizar a los seres humanos, en su forma y comportamiento; genera dependencia de las personas hacia los servicios de salud y estimula el consumo de servicios asistenciales, en particular de medicamentos.

Muy poco se estudian los efectos económicos que tiene el uso inadecuado de los medicamentos sobre la equidad. Poco se reflexiona sobre lo que significa el uso inadecuado de medicamentos en términos de transferencias de plusvalía que desde el consumidor de medicamentos a los productores e intermediarios de su consumo, con el aumento consecuente en acumulación y concentración de capital (reproducción) y de inequidad.

Tampoco se estudian los efectos simbólicos, los medicamentos se han constituido en uno de los símbolos más importantes de los avances del conocimiento, y su consumo hace parte de la inclusión del individuo en el sistema sanitario, con frecuencia son

asumidos como la herramienta principal para obtener salud, y su utilidad parece mejor si son nuevos, costosos y de marca.

Parte importante del uso inadecuado de medicamentos es debido a que la industria farmacéutica impone qué, cómo, quién, cuándo y en dónde se investiga y qué y cómo deja conocer los resultados que obtiene. En el ámbito de los medicamentos la industria farmacéutica establece la “verdad científica” que va a orientar su uso (189, 303, 522).

El uso inadecuado de los medicamentos es un elemento más en la reproducción social, que se relaciona con los siguientes fenómenos:

- Mitificar el conocimiento científico como fuente del desarrollo social y de solución a los problemas de salud. Con frecuencia el medicamento se ve como la concreción de una ciencia omnipotente, que permite resolver los problemas de salud de la humanidad, lo que ha contribuido a la medicamentación<sup>33</sup> de los procesos de salud y enfermedad. Es creciente el número de autores que señala la importancia de mirar con precaución las demostraciones de utilidad de las intervenciones médicas (189, 504, 505).

Los desarrollos de la genética y sus aplicaciones en farmacogenética y farmacogenómica aseguran haber encontrado, o al menos prometen encontrar, las causas y soluciones últimas y definitivas de los problemas de salud; de donde se deriva el desarrollo y explosión de medicamentos de origen biotecnológico y las terapias dirigidas. Hoy se prometen medicamentos personalizados y terapéutica dirigida a las causas moleculares de los problemas de salud. Continuamente se identifican variantes genéticas que ayudan a explicar las variaciones de los efectos biomédicos de los medicamentos y continuamente se identifican nuevos blancos farmacológicos, los que se pueden modificar de manera específica, mediante los medicamentos “dirigidos”, la mayoría de ellos de origen biotecnológico. (120, 121). Se tiene la ilusión que los nuevos medicamentos son las nuevas y verdaderas “balas mágicas” que pensó Ehrlich. Sin embargo, los efectos biomédicos no parecen muy halagadores por ahora.

El principio neoliberal de que el crecimiento económico es la solución a los problemas de pobreza, en el campo de los medicamentos se expresa en la idea que la producción de nuevos medicamentos es la solución a los problemas de salud.

- Pensar que los procesos de salud y enfermedad son meramente biológicos y mecánicos. En el fondo el razonamiento es: la enfermedad es debida a un mal funcionamiento de la máquina biológica, es el resultado de una alteración celular, genética o molecular que se resuelve con la administración de un medicamento.

No hay una reflexión sobre la propia complejidad de los sistemas biológicos. Los sistemas biológicos funcionan con amplios márgenes de seguridad, es posible vivir con el 10% de lo que se considera el normal de la función renal, respiratoria o hepática. Adicionalmente, los procesos fisiológicos tienen múltiples y complejos sistemas de

---

<sup>33</sup> Medicamentación entendida como recurrir siempre a los medicamentos para intervenir procesos de salud enfermedad, tiene relación con el concepto de medicalización como dispositivo de disciplinamiento y control social.

retroalimentación y control, de manera que pensar que introducir una variable, como lo es un medicamento, pueda llevar a la “normalidad” a un sistema de la complejidad mencionada, es por lo menos ingenuo.

Canguilhem señaló las dificultades e implicaciones de diferenciar lo normal de lo patológico, más que hablar de “normalidad”, propuso entender la salud como la capacidad de seguir, establecer o imponer nuevas normas: “El hombre solo se siente en buen estado de salud –y tal es la salud- cuanto más que normal- es decir adaptado al medio ambiente- se siente normativo, apto para seguir nuevas normas de vida” (477).

Sobre la enfermedad Canguilhem dijo: “lo propio de la enfermedad consiste en que es una reducción del margen de tolerancia con respecto a las infidelidades del medio ambiente” (477).

Canguilhem también señaló el poco sentido que tiene realizar intervenciones para obtener mediciones o valores “normales” de diversas variables fisiológicas: “estas nuevas constantes significan un nuevo orden... No tenemos derecho a intentar modificar esas constantes: con ello solo conseguiríamos crear un nuevo desorden” (477).

La valoración y utilización que se da a los medicamentos, son el resultado de la interacción de intereses, necesidades y recursos entre industria (farmacéutica y prestadora de servicios de salud), empresas aseguradoras, profesionales de la salud, población y Estado, en donde prima una mirada centrada en lo biológico de los procesos salud-enfermedad-atención. De manera sintética, la industria y las empresas con afán de rendimiento económico, los profesionales de la salud por el logro de estatus social y económico, la población en la defensa de su derecho a la salud y el Estado en su función múltiple de sujeto en busca de legitimidad, “mediador” y punto de encuentro de los sujetos sociales<sup>34</sup> en estas interrelaciones.

El resultado actual es la primacía de la industria farmacéutica, que ha logrado que la sociedad asuma los medicamentos como mercancías, industria que impone y manipula necesidades de consumo, prácticas de prescripción, dispensación y administración y políticas de Estado. Con la apariencia de atender los intereses de los otros actores involucrados prevalece el interés de lucro económico de la industria farmacéutica y su enfoque biologista-normativo. En otros apartados se ha propuesto como hipótesis, que en los últimos tiempos el capital financiero, por medio de las empresas aseguradoras ha empezado a disputar capitales a la industria farmacéutica y esto implica un reacomodo de fuerzas en el campo.

El enfoque hegemónico asume que el uso inadecuado de los medicamentos depende de la falta de mayor desarrollo científico, mejor uso de la información disponible y mayor control para evitar errores humanos. Esta manera de abordar el problema ha derivado en intervenciones regulatorias, gerenciales y educativas con resultados precarios en términos de mejora de indicadores biomédicos de salud. Los problemas de uso inadecuado de los medicamentos siguen siendo importantes, a pesar de la proliferación

---

<sup>34</sup> Estado en busca de legitimidad y con una burocracia con intereses propios.

de normas legales y medidas administrativas para regular y controlar la prescripción, dispensación, venta, administración y consumo de medicamentos.

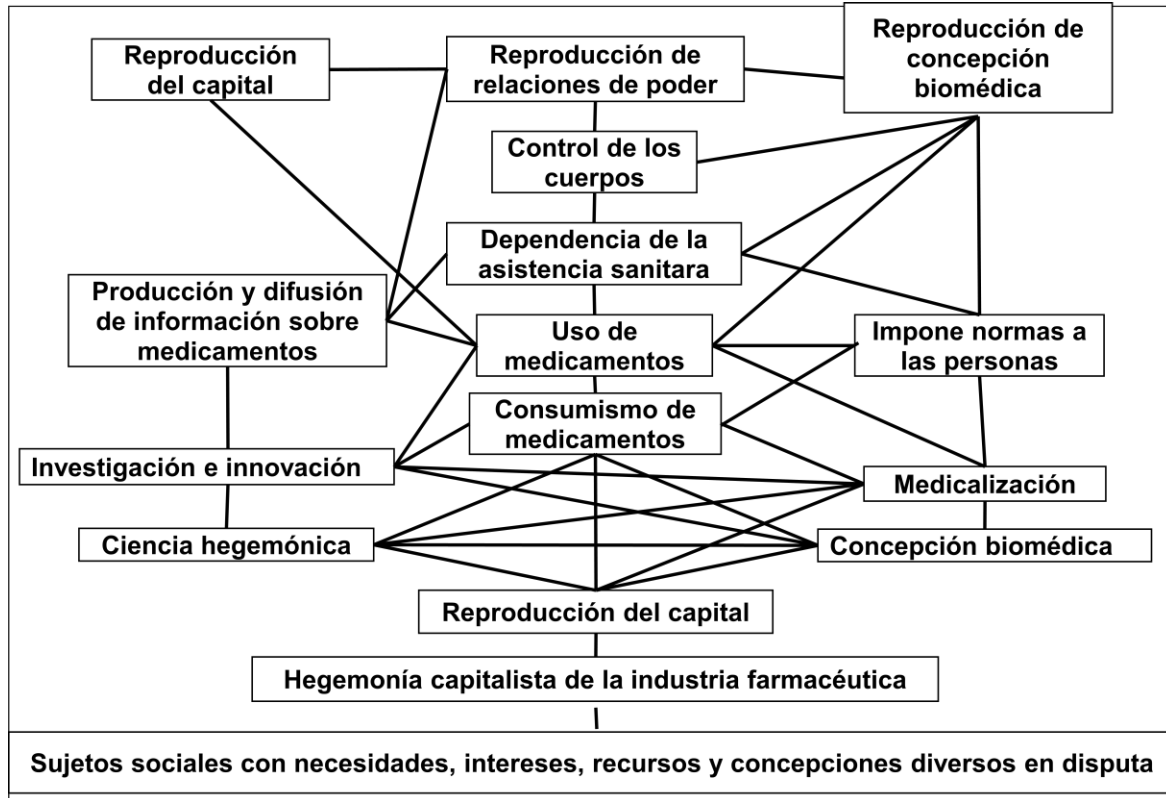
Las medidas adoptadas para mejorar el uso de los medicamentos, sin duda, de algo han servido: mejoran la eficiencia de su uso en el sentido de Pareto. Sin embargo, poco le apuntan a los problemas de fondo. El uso inadecuado de medicamentos sigue siendo un problema incluso en los países desarrollados, en los cuales se han implementado diversas medidas, como se deduce del actual y creciente interés en los programas de seguridad del paciente (145), los estudios de efectividad comparada (16), el desarrollo de estudios farmacoepidemiológicos (17) y en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias (19).

Lo que determina el uso y la valoración de los medicamentos no es solo el conocimiento científico que soporta su utilidad biológica. La “utilidad multidimensional” de los medicamentos es lo que determina su uso; la diferenciación de las dimensiones económica, política, cultural y biológica con frecuencia no es simple.

En el fondo del uso inadecuado de los medicamentos está la reproducción de relaciones asimétricas de poder (el sometimiento de los pacientes al mandato de la ciencia); la reificación del “conocimiento científico” como solución a los problemas de salud-enfermedad-atención; una concepción biomédica, monocausal y reduccionista de los asuntos de salud-enfermedad-atención, y una forma consumista de vivir. El uso inadecuado de medicamentos es un asunto de reproducción social en el que valiéndose de procesos simbólico-culturales y políticos se es funcional a la reproducción económica.

La figura 14 presenta la relación del uso de los medicamentos con la reproducción de una concepción biomédica de la salud y el consumismo de servicios de salud.

**Figura 14. El uso de los medicamentos y la reproducción de la concepción biomédica de la salud.**



Recapitulando, el enfoque dominante sobre los medicamentos parte de asumir y aceptar sin lugar a dudas o discusión, que son mercancías, que como tales se producen y circulan en la sociedad (se compran y se venden) y si hay recursos se puede acceder a ellos. Una vez aceptado que son mercancías, el enfoque asume que se mueven en la lógica de generar ganancia, permitir la acumulación de plusvalía, de acumular capital a quien los produce y/o comercializa. Ganancia que se puede incrementar aumentando ventas y/o el margen entre costos de producción y precio de venta y/o promoviendo transferencias de plusvalía desde los otros sectores productivos. Esta lógica conduce a que la industria farmacéutica, al igual que cualquier otra industria en la lógica del sistema, se oriente a aumentar el consumo de la mercancía que produce (medicamentos), a lograr el precio más alto en el mercado y a disminuir los costos de producción.

¿Cómo aumenta el consumo? Haciendo que más gente sienta la necesidad de consumir medicamentos, inventa enfermedades, amplía la definición de las ya reconocidas, mitifica el valor de los medicamentos como intervención en salud, exagera beneficios y minimiza peligros. Es decir, lo “natural” para la industria farmacéutica es promover el uso inadecuado de los medicamentos.

¿Cómo disminuye costos de producción? Producción en gran escala, traslado de centros de producción, fusiones de industrias.

¿Cómo logra el precio más alto en el mercado? Con mercados monopólicos (patentes), incremento de inversión de capital, fusiones de industrias, sobredimensionando la utilidad de los medicamentos, inflando los costos de producción, evitando políticas de control de precios.

Aumentar el consumo, disminuir costos de producción y lograr el precio más alto en el mercado producen como “daños colaterales” los problemas de uso inadecuado, falta acceso y circulación y consumo de medicamentos de mala calidad.

Para satisfacer sus necesidades e imponer sus intereses la industria farmacéutica se vale del poder político y cultural que le da su poder económico. Poder político reflejado en su injerencia en la medicalización de la vida, inventa nuevas enfermedades y decide que es lo normal y qué es lo patológico; injerencia en las decisiones de Estado referidas a políticas de medicamentos, derechos de propiedad intelectual, registro de medicamentos, definición de patrones de calidad, listados de medicamentos esenciales, políticas de control de precios.

Poder político manifiesto en su capacidad de movilizar los diversos sujetos sociales en torno a sus necesidades e intereses, hace que los asuman como propios. Se evidencia por la injerencia de la gran industria farmacéutica en actividades de organizaciones de profesionales de la salud y de pacientes (67, 523).

La industria farmacéutica tiene importante injerencia sobre otros sujetos sociales que se benefician de la comercialización de los medicamentos, bien sea por el reconocimiento que implica su papel en esta dinámica, por el beneficio económico al ser intermediarios en el proceso de comercialización, o por ser blanco de actividades promocionales que incluyen “regalos”, apoyo en actividades “educativas”, financiación de eventos “científicos”, etc. (309).

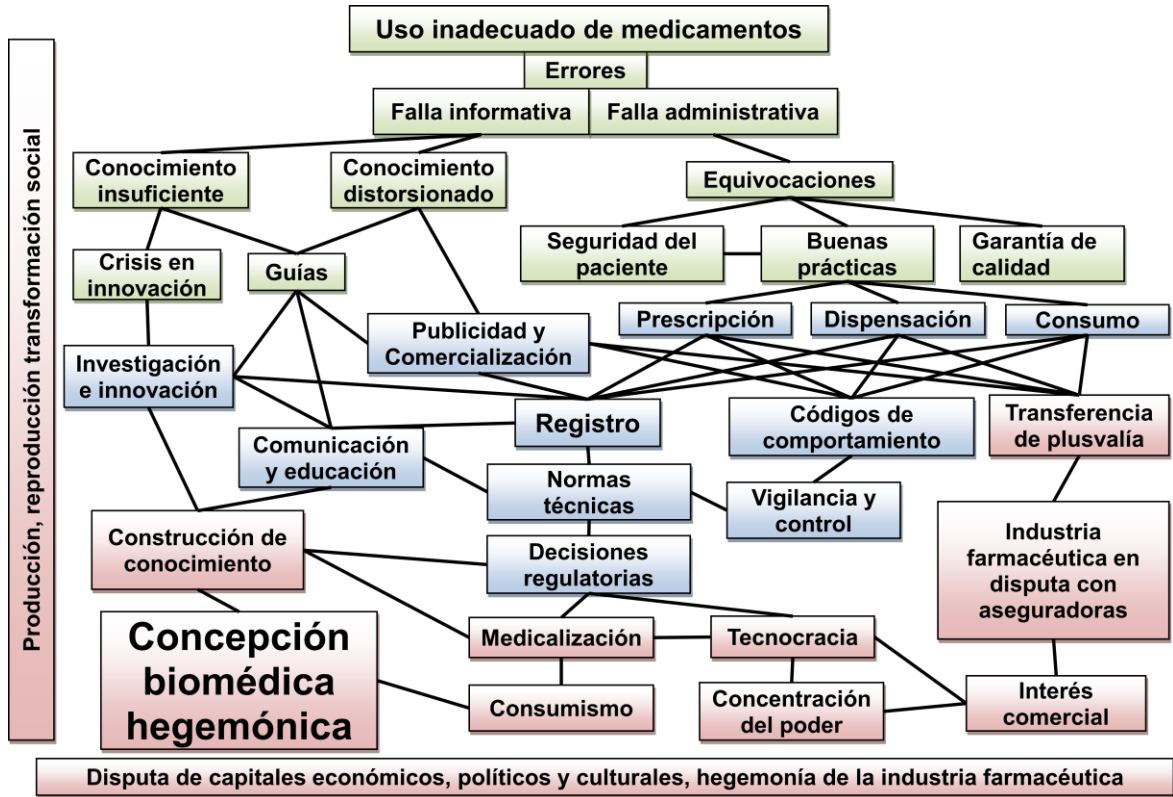
Poder cultural manifiesto en su capacidad para que lo biológico prime sobre lo social; que en la práctica, la sociedad conciba como “natural” que la salud y los medicamentos sean mercancías, que es la manera que le interesa a la industria. En el discurso, los medicamentos son herramientas para mejorar la salud, representan el poder del conocimiento para mejorar la salud de las personas (1); en la práctica, los medicamentos son mercancías al servicio de la acumulación de capital y se asume que los medicamentos de marca, más nuevos y de mayor costo son mejores.

El reto es cambiar la correlación de fuerzas, lo que pasa por el reconocimiento de la existencia de diversos sujetos sociales con distintos intereses, necesidades, recursos y concepciones entorno a los medicamentos y su uso.

La figura 15 presenta un esquema de la determinación social de los problemas de uso de medicamentos, permite señalar el papel central del RSM y su dependencia de la concepción biomédica, el consumismo de medicamentos y la medicalización



Figura 15. Determinación social del uso inadecuado de los medicamentos.



Cuadros de fondo verde: Nivel de procesos singulares  
 Cuadros de fondo azul: Nivel de procesos particulares  
 Cuadros de fondo rojo: Nivel de procesos generales

Con la enumeración de los problemas identificados y el señalamiento general de las causas se pueden reconocer las consecuencias y llegar a deducir con cierta facilidad que la forma como está organizada la sociedad, en lo que respecta a los medicamentos, conduce a mayor inequidad pues en este proceso se enriquecen quienes más dinero tienen, a costa del resto de la población, especialmente de los que menos tienen. Conduce también a mayor alienación, pues se sobredimensiona la utilidad de la ciencia y los medicamentos como símbolo de ella, para resolver las situaciones de salud. Conduce a menor autonomía y mayor marginamiento de la población en la toma de decisiones, pues diversas situaciones y condiciones de la vida se clasifican como patológicas, se trasladan al ámbito médico y su “solución” o enfrentamiento se confía al sistema de atención sanitaria, personalizado en los trabajadores de salud. La participación de la población se “delega” en científicos y reguladores aparentemente neutrales. Finalmente, se limitan los procesos de salud-enfermedad-atención a lo meramente biológico-individual y se busca la solución a los mismos en el consumismo de medicamentos. En el fondo el pensamiento es: los problemas de salud son debidos a un mal funcionamiento de una máquina biológica, que se repara con medicamentos.

Inequidad, asimetrías de poder y hegemonía del enfoque biomédico de los procesos salud-enfermedad-atención son causa y consecuencia de los PRDSM, se genera un círculo vicioso, círculo de producción y reproducción social, círculo que es preciso romper para lograr el acceso equitativo a medicamentos eficaces, seguros, de calidad y usados con autonomía como parte del derecho a la salud, inherente a la vida.

Origen, manifestaciones, consecuencias y abordajes de los PRDSM forman un entramado complejo, dinámico e histórico que es percibido, sentido y afrontado por diversos sujetos sociales con necesidades, intereses, recursos y perspectivas diversas y en conflicto, que disputan capitales económicos, políticos y simbólicos.

El proceso de construcción del monitoreo crítico de medicamentos, puede servir como recurso en la disputa del campo a los sujetos contrahegemónicos. La MS-SC propone que la identificación de los procesos críticos es una herramienta importante en la construcción de dicho monitoreo crítico.

En la figura 16 se propone la base para una construir una matriz de procesos críticos del RSM.

La figura 17 presenta el esquema del enfoque de la MS-SC de los PRDSM, que se propone como base para la construcción de una matriz de procesos críticos de la DSRM.

Figura 16. Matriz de procesos críticos en el registro de medicamento.

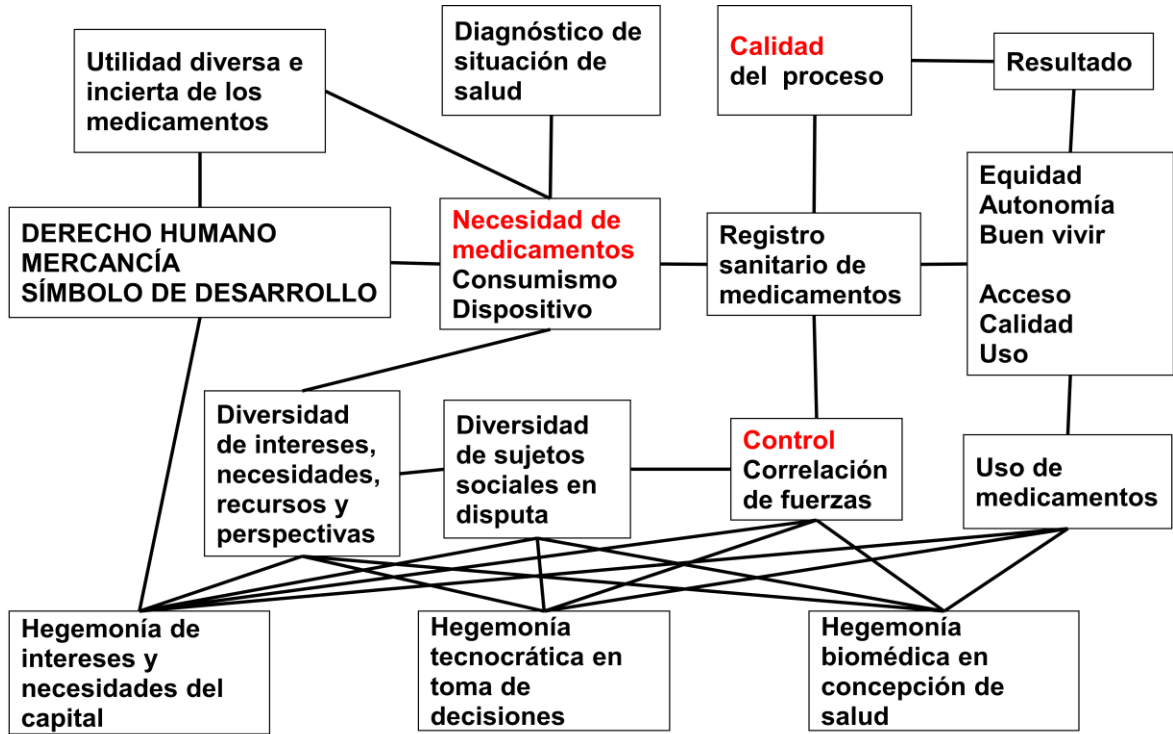
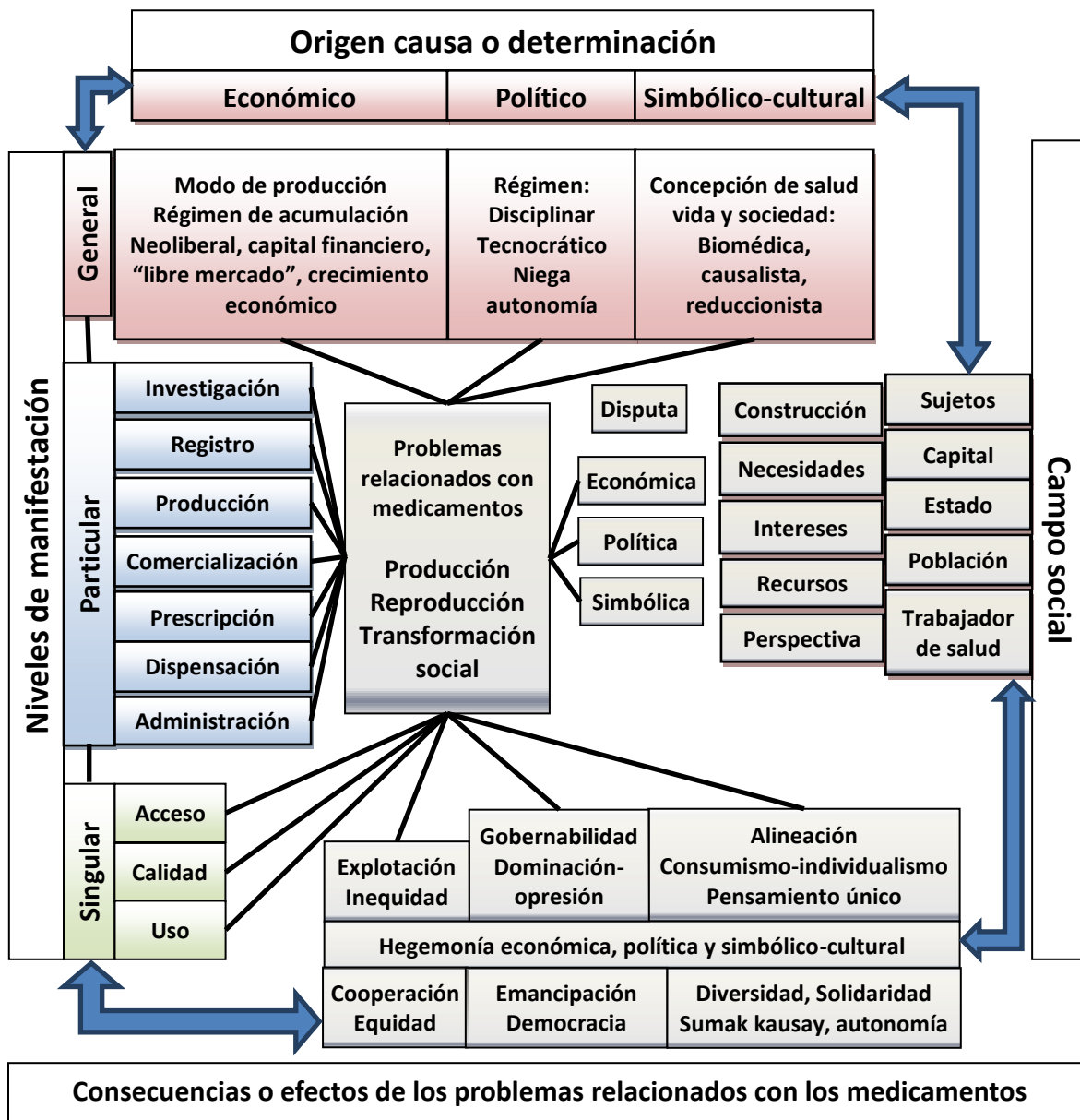


Figura 17. Causas y consecuencias de los problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos.



## 7 Conclusiones y recomendaciones

Las transformaciones en el campo de la farmacovigilancia no han surgido como fruto de la acumulación de conocimiento; más bien, expresan el reacomodo de la hegemonía a las nuevas realidades sociales, como resultado de los cambios en correlación de fuerzas entre los sujetos sociales involucrados.

El modelo hegemónico biomédico, centrado en el mercado, ha mostrado ser insuficiente para identificar, explicar y resolver los problemas relacionados con los medicamentos de manera integral; los identifica, comprende y resuelve parcialmente, siempre en favor del capital, pero no para el conjunto, ni para la mayoría de la sociedad.

El problema de la existencia de grandes grupos poblacionales que no tienen acceso a medicamentos esenciales, no es un asunto de desequilibrio de las fuerzas del mercado. En lo fundamental se deriva de la lógica económica hegemónica en la sociedad actual, que privilegia el crecimiento económico (acumulación de capital) sobre la abolición de inequidades. El sistema está diseñado para promover la acumulación de capital y no para resolver problemas de salud, el principal de los cuales es la inequidad de diversa índole.

El problema de la existencia en el mercado de medicamentos que no cumplen estándares de calidad, en lo fundamental no es un asunto técnico-legal; es un asunto eminentemente político, relacionado con quién, cómo y para qué define las normas de calidad. Las normas de calidad de los medicamentos las impone la industria farmacéutica de gran capital; se presenta con la fachada de discurso técnico-legal, lo cual le permite excluir sujetos sociales que se le oponen y sirve de barrera de ingreso al mercado.

El problema de la persistencia y la extensión del uso inadecuado de medicamentos, en lo fundamental no es un asunto de producción, difusión y aplicación de conocimientos; es un asunto fundamentalmente derivado de la concepción biomédica de salud-enfermedad-atención, que considera a las personas como máquinas biológicas que se pueden reparar. Concepción que se soporta, al tiempo que sustenta muy bien el modelo político que niega la autonomía de las personas, en lo que la medicalización juega un papel importante. Esta visión es funcional al modelo económico que privilegia la acumulación de capital, para lo que sirve la promoción del consumismo de medicamentos y servicios de salud y la “medicamentización” de la atención en salud.

El registro sanitario de medicamentos surge y se transforma ligado a los intereses de la industria farmacéutica más poderosa: la de gran capital. Ante los ojos de la sociedad se presenta como un proceso científico-técnico-jurídico, lo que le permite ganar reconocimiento y cierta legitimidad. Sin embargo, en el fondo es un proceso eminentemente político, que se basa en una concepción biomédica positivista de los medicamentos, la salud, la sociedad y la vida; al servicio de la acumulación de capital.

El registro sanitario de medicamentos, en la forma como funciona en la actualidad no cumple con la más elemental de sus promesas: garantizar que los medicamentos que ingresan al mercado sean eficaces. Prueba de ello, es que los medicamentos registrados en Colombia en 2006, que contenían nuevas moléculas, poco contribuyen a los problemas de mayor relevancia epidemiológica en el país; implican un gasto no despreciable para el sistema de salud; y las pruebas que demuestran su eficacia y seguridad son muy reducidas, débiles y poco confiables.

Es posible explicar y comprender los problemas relacionados con los medicamentos a partir de enfoques distintos al biomédico hegemónico.

Los procesos sociales relacionados con los medicamentos hacen parte del campo social de la salud, campo en el que diversos y desiguales sujetos sociales, con necesidades, intereses, recursos y perspectivas en pugna, disputan diversidad de capitales.

Se propone contrastar la hipótesis que la actual crisis de la salud, en la que los asuntos relacionados con medicamentos juegan un papel importante, es en buena parte debida a una participación más activa de un sujeto social en el campo: el capital financiero, que a través de las empresas aseguradoras busca obtener parte de las ganancias que antes eran de la gran industria farmacéutica y sus intermediarios, entre ellos las empresas (industrias) prestadoras de servicios de salud.

Es necesario aceptar, reconocer y hacer explícitos los intereses económicos, las relaciones de poder, la concepción de salud-enfermedad-atención y el sueño de futuro que existen detrás de las propuestas para abordar, explicar, comprender e intervenir los problemas relacionados con la dinámica social que involucra a los medicamentos.

El reto es construir un modelo cuyo interés económico sea el abolir todo tipo de inequidades, que promueva la participación autónoma de las personas y poblaciones, que reconozca, acepte y promueva la diversidad de enfoques; consecuente con una concepción social-colectiva de los procesos de salud-enfermedad-atención. El monitoreo crítico propuesto por la MS-SC parece una herramienta importante en esta construcción.

No se trata de que técnicos con mayor o menor claridad teórica propongan o construyan nuevos indicadores, más “precisos” y “objetivos”; eso sería caer en la trampa del modelo hegemónico. Para ser consecuentes con el análisis es necesario contribuir a transformar las relaciones de poder de manera integral, tanto en lo económico, como en lo político y en lo simbólico-cultural.

No se trata de proponer o construir modelos con mayor poder explicativo o predictivo; el problema no es encontrar verdades absolutas, estas no parecen existir. Las “verdades” son históricas y se construyen en torno a intereses y necesidades de sujetos sociales diversos, desiguales y en pugna. En la disputa, los sujetos sociales elaboran formas de entender y transformar la realidad con los propios recursos y horizontes de futuro.

El monitoreo crítico tiene el reto de romper con la tecnocracia; para los problemas sociales, como lo son los PRDSM, no hay soluciones técnicas, se requieren soluciones políticas. Para ser eficaz, la construcción del monitoreo crítico nutre a la movilización

social y se alimenta de ella, no es posible hacerlo ajeno a la lucha colectiva por un mundo mejor.

Se trata de construir el monitoreo crítico en el día a día de la vida-lucha colectiva; se trata de confrontar el enriquecimiento obsceno que la industria farmacéutica y las empresas aseguradoras logran a costa del gasto en medicamentos y alimentado por el consumismo de servicios y bienes de salud; se trata de confrontar a los trabajadores de la salud y académicos, quienes tras el disfraz de la ciencia sobreviven de las migajas de la intermediación del negocio de la salud y los medicamentos; se trata de confrontar al Estado y su burocracia con pretensiones de neutralidad y cientificidad; se trata de confrontar la idea de que los seres humanos son máquinas biológicas que se recuperan en los servicios de salud.

Una de las principales características del monitoreo crítico es el sueño y esperanza de futuro y la noción de justicia que lo guían. Sueño y esperanza de que un mundo diferente es posible, un mundo solidario, diverso, igualitario. Noción de justicia que demanda de cada quién según sus capacidades y ofrece a cada quién según sus necesidades.





# **A. Anexo: Metodología de las revisiones sistemáticas para evaluar la eficacia de los nuevos medicamentos registrados en Colombia en 2006**

Los principios activos de los nuevos medicamentos registrados en 2006 en Colombia, aquellos para los que el titular solicitó protección de datos de prueba, se identificaron en la base de datos del INVIMA denominada “entidades protegidas por el Decreto 2085” disponible en <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/SUBPORTAL%20REGISTROS%20SANITARIOS/CONSULTAS/moleculas%20protegidas%20-%20enero%20-%202012.pdf>

Las indicaciones aprobadas en Colombia para los medicamentos seleccionados, fueron identificadas mediante consulta en la base de datos sobre registros sanitarios del INVIMA, disponible en [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).

Para presentar la evidencia sobre la eficacia de los principios activos identificados, en las indicaciones aprobadas en el registro sanitario en Colombia, se realizó una búsqueda sistemática de los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) publicados hasta mayo-julio de 2010.

Se realizó la búsqueda en la base de datos de salud de la biblioteca nacional de los Estados Unidos de Norteamérica (Pubmed) y en las bases de datos de la colaboración Cochrane, por ser dos de las tres bases de datos en temas de salud más utilizadas para estos fines, algunos investigadores consideran que una búsqueda pertinente en estas bases de datos proporciona una búsqueda aceptable para una revisión sistemática (524). Con conciencia de la elevada probabilidad de sesgo de publicación, no se utilizaron otras estrategias de búsqueda, a sabiendas de que se sobreestima el tamaño del efecto.

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

- Pubmed: Nombre genérico del principio activo como término libre y límites Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial
- Cochrane: Nombre genérico del principio activo

Se asume que una estrategia de búsqueda con tan pocas restricciones sea altamente sensible y poco específica, asunto que no parece problemático debido a que son medicamentos de muy reciente aparición y permite una búsqueda exhaustiva.

La selección de los artículos de interés se realizó en dos pasos por dos personas de manera independiente, ambos médicos farmacólogos y epidemiólogos, para dirimir las diferencias en la selección se reunieron para identificarlas, discutir las con base en los criterios hasta llegar a acuerdo. Se seleccionaron los artículos que presentaran resultados de ensayos clínicos para evaluar eficacia, en los que se hubiera comparado el medicamento de interés contra placebo o contra tratamiento activo en las indicaciones aprobadas en el registro sanitario en Colombia. El primer filtro se realizó con base en la lectura del título y resumen disponible en línea en las bases de datos consultadas. La segunda selección se realizó con base en la lectura de los textos completos de los artículos seleccionados en la primera selección.

La extracción de la información se realizó con base en la siguiente guía, fue realizada por el investigador principal y verificada por una médica especialista en farmacología y epidemiología.

- Referencia bibliográfica
- Caracterización del estudio
  - Pacientes: Características generales de los pacientes incluidos en el estudio
  - Intervención: Descripción de la intervención farmacológica de interés
  - Comparador : Descripción del tratamiento recibido por el grupo control
  - Desenlaces: Descripción de los desenlaces primario y secundarios considerados en el estudio
  - Tipo o diseño del estudio
- Resultados
  - Número total de pacientes en el estudio
  - Número de pacientes que recibieron el tratamiento en estudio
  - Número de pacientes en grupo control
  - Duración del seguimiento a los pacientes
  - Tamaño del efecto del tratamiento
- Calidad: cumplimiento o no de las siguientes característica de calidad, modificadas de Jadad (525)
  - Secreto de la asignación
  - Doble ciego
  - Análisis por intención de tratar
- Participación de la industria en el estudio
  - En la financiación
  - En el escrito
- Conclusión de autores respecto de variable principal y su significado clínico

Para identificar el lugar en terapéutica de los diversos medicamentos identificados se realizó la búsqueda en las bases de datos de guías de manejo del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido y de la Agency for healthcare

---

Research and Quality de los Estados Unidos de Norteamérica (AHRQ, National Guideline Clearinghouse), se utilizó como criterio de búsqueda el nombre genérico del medicamento y la denominación de la condición clínica aceptada en el registro sanitario en Colombia, también se realizó búsqueda de evaluaciones de los medicamentos en boletines independientes miembros de la International Society of Drug Bulletins (ISDB), en todo caso se intentó acudir a guías de manejo construidas con base en evidencia y declaración de conflictos de interés.



## **B. Anexo: Determinación de costos directos para el sistema de salud los medicamentos que contienen nuevas moléculas, registrados en Colombia en 2006**

Para identificar los costos para el sistema de salud colombiano se consultó la información disponible en el Sistema de Información sobre Medicamentos del Ministerio de la Protección Social (SISMED), bases de datos que estuvieron disponibles en la página web del Ministerio de donde fueron tomadas. Si bien, la Federación Médica Colombiana ha realizado importantes reparos a la calidad de dicha información, es la única disponible. La metodología utilizada fue la siguiente:

1. De la página web del Invima se establecieron todos los Códigos Únicos de Medicamento (CUM) registrados para cada uno de los principios activos objeto de estudio.
2. A cada CUM se le determinaron los reportes de ventas del SISMED efectuados por los Laboratorios y Mayoristas tanto del Canal Comercial como del Canal Institucional correspondientes al último trimestre del 2006, 2007, 2008, 2009, 2010 y primer trimestre del 2011.
3. Se consiguieron las tarifas de Audifarma<sup>35</sup> 2011 para los principios activos que tenía este proveedor con el fin de tener un parámetro de comparación y poder evaluar la calidad de la información reportada por el SISMED.
4. Como los reportes del SISMED contienen para cada CUM el número de unidades vendidas, el precio (unitario), el valor máximo y el valor mínimo de venta (también unitario), se revisaron los datos de número de unidades y precio, los que tenían errores (cifras claramente incoherentes) y se corrigieron cuando fue posible utilizando los datos bien fuera de las columnas de valor máximo o de valor mínimo de venta y las tarifas de Audifarma.
5. Se tomó la información reportada por los Laboratorios para los Canales Comercial e Institucional, por considerar que es la menos errada.

---

<sup>35</sup> Audifarma es un operador logístico de servicios farmacéuticos.



## C. Anexo: Cronología de las normas sobre medicamentos en Estados Unidos.

Año y/o norma	Orientación de la norma
1820. Se estableció la Farmacopea Norteamericana (USP)	Promulgar estándares que deben cumplir los medicamentos.
1848-1906	Normas diversas para controlar la calidad y el comercio de medicamentos (protección a la propiedad industrial), desarrollar asuntos tributarios, limitar la circulación de medicamentos con potencial adictivo y secretos y controlar la publicidad.
1906. Foods and Drugs Act.	Constituir la FDA y prohibir el comercio interestatal de alimentos, bebidas y fármacos falsificados o adulterados.
1912. Enmienda Sherley.	Prohibir que los rótulos de los medicamentos mencionaran atributos terapéuticos falsos que se usaran con el fin de engañar a los compradores.
1924. Orden de la Corte Suprema de Estados Unidos de Norteamérica a la FDA.	Condenar afirmaciones, diseños o dispositivos en los rótulos de los productos que pudieran confundir o engañar, aunque fueran técnicamente ciertos.
1938. Federal Food, Drug, and Cosmetic (FDC) – Act.	Exigir demostración de seguridad antes de la comercialización de medicamentos, eliminar la necesidad de demostrar intención de fraude para los falsificados, autorizó la inspección de fábricas y conceder mandato judicial a las decisiones de la agencia reguladora.
1950	Ordenar que la etiqueta contuviera el propósito para el cual se ofertaba el medicamento.
1951	Definir el tipo de medicamentos que requerían prescripción médica para su venta.
1962. Kefauver-Harris Drug Amendments.	Primera exigencia de demostración de eficacia a los productos farmacéuticos antes de ingreso al mercado, mediante ECCA se incrementaron las exigencias en seguridad.
1966. Drug Efficacy Study Implementation (DESI).	Contratar la evaluación de eficacia de los medicamentos en mercado.
1970. Dictamen de Corte de Apelaciones.	El éxito comercial no es evidencia de eficacia y seguridad.
1970. MedWatch.	Consolidar los sistemas de reporte de reacciones adversas.
1972. Over-the-Counter Drug Review.	Regular los medicamentos de venta libre.
1981	Regular la protección a los sujetos humanos en las investigaciones.
1983. Orphan Drug Act.	Estimular la investigación y comercialización de medicamentos huérfanos.
1985. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act.	Facilitar el ingreso de genéricos en el mercado.

### C Anexo (Continuación)

1991. Accelerate the Review of Drugs.	Acelerar el proceso de registro para ciertos productos.
1991. Common Rule. 1998. Pediatric Rule.	Obligar la obtención y documentación del consentimiento informado y regularon la protección a niños, mujeres y prisioneros.
1992. Prescription Drug User Fee Act.	Establecer el cobro de derechos por las evaluaciones que hace la FDA y destinar el recaudo para contratar más personal.
<b>Año y/o norma</b>	<b>Orientación de la norma</b>
1995	Implementar reformas para reducir la carga regulatoria a la industria farmacéutica y hacer más flexible la promoción de medicamentos dirigida a los profesionales de salud.
1997. FDA Modernization and Accountability Act.	Mantener el cobro de derechos por el uso de los servicios que la FDA. Regular la propaganda de usos no aprobados para los medicamentos y la atribución de propiedades terapéuticas a los alimentos.
1997. Access to Medical Treatment Act.	Autorizar el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aceptadas en el registro sanitario.
2000. Data Quality Act.	Estandarizar la información que contienen las etiquetas de los medicamentos de venta libre y mejorar la calidad de la información que las agencias Federales difunden al público.
2002. The Best Pharmaceuticals for Children Act.	Mejorar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos usados en niños.
2002. Normas sobre buenas prácticas de manufactura.	Fortalecer y actualizar la regulación del proceso de producción.
2003. Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act.	Contener el costo de medicamentos entregados por los sistemas de salud.
2004. U. S. Food and Drug Administration (FDA).	Facilitar la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos con el desarrollo de métodos científicos más eficientes para demostrar seguridad y eficacia.
2005. Drug Safety oversight Board.	Mejorar la seguridad de los pacientes.
2007. Food and Drug Administration Amendments Act.	Aumentar la autoridad y recursos de la FDA.
2009. Comparative Effectiveness Research Act.	Establecer las diferencias entre los medicamentos disponibles para una misma indicación.



## D. Anexo: Cronología de las normas sobre medicamentos en Colombia.

Norma y/o año	Orientación de la norma
1886. Ley 30.	Crear la Junta Central de Higiene, centralizar y organizar el servicio de higiene. Crear la Policía Médica y Farmacéutica.
1886. Decreto 13/ 30/Marzo.	Implícitamente prohibir el comercio de remedios secretos o específicos.
1913. Ley 33.	Reestructurar la higiene pública, condición para el surgimiento del control de la circulación de medicamentos.
1912. Convención de Viena. 1920. Ley 11. 1928. Ley 118.	Controlar la producción y circulación del opio.
1919. Ley 46	Reglamentar producción y tráfico de medicamentos e inspección de drogas".
1920. Ley 11.	Crear la Comisión de Especialidades Farmacéuticas (CEF), origen de las Licencias Farmacéuticas.
1925. Ley 15.	Regular la producción y circulación de medicamentos específicos.
1925. Ley 31, reglamentada por el Decreto 1707 de 1931.	Proteger la propiedad industrial, incluidos los productos de salud; no conceder privilegios si eran contrarios a la salubridad e higiene públicas, a la seguridad, a las buenas costumbres.
1927. Ley 11, modificada por la Ley 44 de 1935.	Crear la escuela de farmacia.
1928. Ley 100, reglamentada por el Decreto 1276 de 1931.	Regular el comercio de medicamentos de composición secreta.
1928. Decreto 667.	Reglamentar la expedición de las licencias para la venta o importación de especialidades farmacéuticas.
1929. Ley 35. 1930. Decreto 1099. 1931. Decreto 1276	Regular las profesiones médicas.
1939. Decreto 1099.	Prohibir la venta de remedios secretos.
1930. Decreto 1099. 1937. Decreto 1801. 1938. Decreto 2153. 1937. Resolución 375 1940. Resolución 719. 1945. Resolución 675.	Regular las farmacias.
1931. Decreto 1276.	Exigir licencia a las especialidades. Establecer como Farmacopeas de referencia las alemana, americana, británica y francesa.
1932. Resolución 1 de la Comisión de especialidad farmacéuticas.	Regular la licencia farmacéutica para las especialidades farmacéuticas. Diferenciar medicamentos oficinales (descritos en farmacopeas) de especialidades, específicos o de patente (no descritas en farmacopeas). Limitar la publicidad a lo aprobado por la Comisión. Regular la venta de especialidades en droguerías y farmacias, para lo que exigió la presentación de la prescripción.
1933. Decreto 2135 del 22 de diciembre.	Dar el primer respaldo jurídico al desarrollo de la industria farmacéutica nacional y extranjera.
1933. Decreto 2135.	Definir los requisitos locativos para fábricas o laboratorios farmacéuticos.

## D Anexo (Continuación)

Norma y/o año	Orientación de la norma
1933. Resolución número 1 de la Comisión de Especialidades Farmacéuticas	Reglamentar la elaboración y venta de productos oficinales.
1937. Ley 116 del 24 de noviembre.	Regular la propaganda a los medicamentos.
1937. Decreto 2393, Artículo 1.	Reorganizar el Laboratorio Nacional de Higiene, con una sección de química encargada de evaluar las drogas.
1940. Resolución Número 7 de la Comisión de Especialidades Farmacéuticas	Señalar los criterios para determinar la utilidad de los productos veterinarios.
1945. Decreto 1500, modificado por el Decreto 1762 de 1946	Regular las Licencias a los farmacéuticos.
1946. Ley 84. 1947. Decreto 2370. 1948. Decreto 2554.	Regular el ejercicio de la farmacia. Autorizar elaboración de farmacopea nacional.
1947. Decretos 0750 y 2713.	Actualizar procedimiento para la expedición de licencias para especialidades farmacéuticas. Regular la propaganda.
1948. Ley 32 (Noviembre 4), Artículo 1.	Trasladar las funciones de la CEF al Departamento Jurídico del Ministerio de Higiene y al Instituto Nacional de Higiene Samper Martínez.
1948. Decreto 2251 y Resolución 387-J del Departamento Jurídico del Ministerio de Higiene.	Revisar licencias concedidas a especialidades farmacéuticas (legalidad, calidad y publicidad).
1950. Decreto 1174.	Establecer que el Laboratorio de Control de Drogas, Alimentos y Cosméticos debía conceptuar sobre la composición de los productos, sus dosificaciones y sus indicaciones terapéuticas. Definir droga.
1959. Ley 19.	Aprobar la participación de Colombia en la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, con la que se comprometió a desarrollar, establecer y promover normas internacionales con respecto a los productos alimenticios, biológicos, farmacéuticos y similares.
1961. Resoluciones 85 y 1124.	Reglamentar la exigencia de licencia para la importación, fabricación y venta de drogas. Incluir el nombre genérico en las etiquetas y en la literatura, limitar la mención de indicaciones a las autorizadas en la licencia. Estipular que la ausencia de respaldo científico de eficacia era causal de cancelación de una licencia.
1963. Decreto 291 (febrero 13)	Establecer el listado de drogas básicas, reglamentar la expedición de licencias, fabricación y venta de estos productos farmacéuticos bajo nombre genérico.
1963. Decreto 421.	Incluir a la industria farmacéutica transnacional (AFIDRO), para proponer el representante de la industria a la Junta Asesora.
1963. Decreto 3224.	Reorganizar el Ministerio de salud Pública y disponer que la Oficina de Control de Drogas y Productos Biológicos se encargara de la expedición de licencias para estos productos.
1964. Decreto 1289.	Organizar la Oficina de Control de Drogas y Productos Biológicos encargada de vigilar la producción, distribución y expendio de drogas y de la expedición y revisión de licencias de drogas.

**D Anexo (Continuación)**

Norma y/o año	Orientación de la norma
1964. Decreto 1528.	Reglamentar la expedición de licencias para las drogas entre las que incluyó a las homeopáticas y la información en las etiquetas. Limitar la propaganda de los que requerían fórmula médica a publicaciones de carácter científico destinadas a médicos, odontólogos y veterinarios. Delegar en el Instituto Nacional de Salud el emitir el concepto técnico para aprobar la expedición de las licencias a las drogas.
1975. Decreto 281.	Cambiar la denominación de licencias por la de registros y lo reglamentó. No diferenciar oficinales y no oficinales para asuntos de registro. Facultar a la Comisión Revisora para excluir drogas aceptadas por las farmacopeas.
1975. Decreto 981.	Definir la composición y funciones de la Comisión Revisora, las cuales consisten en dar conceptos técnicos en aspectos relacionados con el registro sanitario.
1979. Ley 9 o Código Sanitario.	Sentar las bases de las reglamentaciones de orden sanitario. El Título VI es el marco normativo para laboratorios productores, expendios, rótulos, etiquetas, envases, empaques, publicidad, almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos.
1986. Decreto 2092.	Reglamentar el registro sanitario de medicamentos, cosméticos y similares. Exigir para los medicamentos la presentación de la forma farmacéutica, presentación comercial del producto, indicaciones, clase de envase y empaque utilizados y la composición o fórmula cuantitativa del producto identificado con nombre genérico y químico de todas las sustancias que de ella hacen parte. Definir producto farmacéutico alterado y producto farmacéutico fraudulento.
1991. Constitución Nacional.	Definir el pacto jurídico-político de la República de Colombia.
1991. Decreto 709.	Regular el registro sanitario abreviado, la información de precios, la garantía de calidad para todos los medicamentos del mercado y el uso de la Denominación Común Internacional (DCI) en la prescripción.
1992. Decreto 1744.	Reducir a 20 días el trámite o renovación del registro sanitario de los medicamentos incluidos en normas farmacológicas y reglamentar la expedición registros sanitarios provisionales.
1993. Ley 100	Conformar el Sistema de Seguridad Social Integral. Creó el INVIMA. Establecer la política de regulación de precios de los medicamentos, conformar la Comisión Nacional de Precios de los Medicamentos integrada por los Ministros de Desarrollo Económico y Salud, y un delegado del Presidente de la República. Delegar en el Ministerio de Desarrollo Económico el seguimiento y control de precios de los medicamentos, y en el Ministerio de Salud el desarrollo de un programa permanente de información sobre precios y calidades de los medicamentos.
1994. Decreto 374.	Reglamentar la expedición de licencias y de registros sanitarios de medicamentos y otros productos. Clasificar los medicamentos en los incluidos en las normas farmacológicas y los nuevos; establecer como requisitos la evaluación farmacéutica y legal para los primeros y la farmacológica como una evaluación adicional para los segundos. Requerir el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura a los productores de medicamentos. Señalar que la información científica o publicitaria debía limitarse a lo expresado en el registro sanitario y a las normas técnicas y legales vigentes. Establecer la vigencia de cinco años para el registro sanitario de medicamentos. Definir las sanciones por el incumplimiento de la normativa.
1994. Decreto 1290.	Conformar la Junta Directiva del INVIMA, en la que se incluyeron dos delegados de la industria.
1994. Acuerdo 002 del INVIMA.	Definir la estructura y funciones del INVIMA.
1995. Decreto 677.	Regular de manera extensa el registro sanitario de medicamentos.

## D Anexo (Continuación)

Norma y/o año	Orientación de la norma
1996. Decreto 936, aprobó el Acuerdo 08.	Modificar la composición y funciones de la Comisión Revisora. Sus conceptos tendrán carácter de recomendación.
1997. Artículo 10 de la Ley 399.	Establecer que los recursos que recaude el INVIMA complementarán los recursos recibidos del Estado.
2002. Decreto 2085.	Definir "nueva entidad química" y establecer la protección de los datos de prueba para este tipo de productos por cinco años.
2006. Acuerdo 003 del INVIMA.	Crear tres salas especializadas adicionales en la Comisión Revisora y modificar la composición de las existentes. Las decisiones, conceptos y recomendaciones de la Comisión pueden ser controvertidos por las subdirecciones técnicas del INVIMA.
2008. Decreto 2144.	Finalizar la presencia directa de la industria en el Consejo Directivo del INVIMA.
2010. Decreto 1313.	Regular las importaciones paralelas de medicamentos y dispositivos médicos con base en las flexibilidades del ADPIC; las limitó a los no incluidos en los planes de beneficios
2010. Decreto 2086.	Reglamentar la expedición acelerada de registros sanitarios para "medicamentos previamente determinados por el Gobierno Nacional por razones de interés público o de salud pública". Disminuir la vigencia del registro sanitario de medicamentos a cinco años y del certificado de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura a tres años.

## Bibliografía

1. Méndez M. Los Rostros y los Efectos del Medicamento. Un Análisis Socio-Cultural. FERMENTUM2000;10(29):513-38.
2. Carpenter D. The political economy of FDA drug review: Processing, politics, and lessons for policy. Health Affairs2004;23(1):52-63.
3. Vacca-González CP. Medicamentos genéricos y las políticas de medicamentos esenciales: Una alternativa para incrementar el acceso? In: Barros J, editor. Os fármacos na atualidade: Antigos e novos desafios. Brasília D.F.: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA; 2008.
4. Seiter A. A practical approach to pharmaceutical policy. Washington: The World Bank; 2010.
5. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
6. Fainzang S. Discourse on safe drug use: symbolic logics and ethical aspects. Drug Saf2010 Aug 1;33(8):623-9.
7. Lévy J, Catherine G. La chaîne des médicaments: Perspectives pluridisciplinaires. Société Se, editor. Québec: Presses de l'université du Québec; 2007.
8. Medicus Mundi. Medicamentos y desarrollo. La realidad de los medicamentos: un viaje alrededor del mundo. Pamplona: Medicus Mundi; 2003.
9. Bordieu P. Poder derecho y clases sociales: Desclee de Brouwer; 2001.
10. Illich I. Nemesis médica. La expropiación de la salud. Barcelona: Barral Editores; 1975.
11. Samaja J. Epistemología de la salud. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2004.
12. Foucault M. El sujeto y el poder. Bogotá: Parpe Diem; 1991.
13. World Health Organization, Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medical Products. United Kingdom: WHO; 2002.
14. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. Función del hospital. Serie Informes Técnicos 425. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1969.
15. Strom B. Pharmacoepidemiology. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2012.
16. Institute of Medicine (IOM). Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
17. Blake KV, Smeraldi C, Kurz X, Arlett P, Blackburn S, Fitt H. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: application to diabetes and vascular disease. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease2011 November/December 2011;11(6):304-7.
18. European Medicines Agency. European Medicines Agency and European Network of Centres for Pharmacoepidemiology & Pharmacovigilance (ENCePP) launch 'ENCePP studies' London: European Medicines Agency; 2010.
19. Velasco M, Børlum F, Palmhøj C, Busse R. Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential. 14 OSSN,

- editor. United Kingdom: European Observatory on Health Systems and Policies and European network for health technology assessment; 2008.
20. Stafford RS, Wagner TH, Lavori PW. New, but not improved? Incorporating comparative-effectiveness information into FDA labeling. *New England Journal of Medicine* 2009;361(13):1230-3.
  21. United States Government Accountability Office (GAO). New drug approval: FDA needs to enhance its oversight of drugs approved on the basis of surrogate endpoints. Washington: United States Government Accountability Office (GAO); 2009.
  22. Organización Mundial de la Salud. Promoción del Uso racional de Medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS No 5. Ginebra: OMS; 2002.
  23. Figueras A, Pedrós C, Valsecia M, Laporte J-R. Therapeutic ineffectiveness: Heads or tails? *Drug Safety* 2002;25(7):485-7.
  24. Chetley A. Medicamentos problema. Lima: Health Action International; 1995.
  25. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto. Bogotá: Editorial Norma S.A.; 2006.
  26. Abramson J. Overdosed America: The broken promise of American Medicine. New York: HarperCollins Publishers Inc; 2005.
  27. Avorn J. Powerfull medicines. The benefits, risks, and costs of prescriptions drugs. New York: Vintage Books. Random House Inc.; 2005.
  28. Bala-Miller P, Macmullan J, Upchurch L. Drugs, doctors and dinners. How drug companies influence health in the developing world. London: Consumers International; 2007.
  29. Goozner M. La píldora de 800 millones de dólares: Editorial Norma S.A. ; 2006.
  30. Hawthorne F. Inside the FDA. The business and politics behind drugs we take and the food we eat. New York: John Wiley and Sons; 2005.
  31. Light D, editor. The risks of prescription drugs. New York: Columbia University Press; 2010.
  32. Pignarre P. El gran secreto de la industria farmacéutica. Barcelona: Editorial Gedisa S.A.; 2005.
  33. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Uso racional de medicamentos. Apuntes para el médico de familia. Valencia: Obrapropia, SL; 2011.
  34. Fuchs VR. How to think about future health care spending. *N Engl J Med* 2010 Mar 18;362(11):965-7.
  35. Jack W, editor. Principles of health economics for developing countries. Washington: World Bank Institute; 1999.
  36. Puig-Junoy J, editor. Análisis económico de la financiación pública de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002.
  37. Acción Internacional por la Salud (AIS). Innovación salud pública y propiedad intelectual. La lógica de los negocios y el derecho a la salud. *Correo de AIS* 2010;93.
  38. Barros JAC. Políticas farmacéuticas: A servicio de los intereses de la salud? Brasilia: UNESCO; 2004.
  39. Barros JAC, editor. Os fármacos na atualidade: Antigos e novos desafios. Brasilia D.F.: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA; 2008.
  40. Girona L, Rovira J, Homedes N. Medicamentos. Entre la salud y el mercado. Barcelona: Icaria; 2009.
  41. Jasso-Aguilar R, Waitzkin H. Multinational corporations, the state, and contemporary medicine. *Health Sociology Review* 2011 2012/02/10;20(3):245-57.

42. Vidotti CCF, Cardozo de Castro LL. Fármacos novos e necessidades do sistema único de saúde no Brasil. *Revista Espaço para a Saúde*, Londrina 2009;10(2):7-11.
43. Foucault M. Historia de la medicalización. La vida de los hombres infames. La Plata: Editorial Altamira; 1976. p. 85-105.
44. Rosen G. ¿Qué es la medicina social? Un análisis genético del concepto. In: Rosen G, editor. *De la policía médica a la Medicina Social*. México: Siglo XXI; 1985. p. 77-137.
45. Almeida N. La ciencia tímida. Ensayos de deconstrucción de la Epidemiología. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2000.
46. Breilh J. Epidemiología crítica. Ciencia emancipatoria e interculturalidad. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2003.
47. Laurell AC. Sobre la concepción biológica y social del proceso salud-enfermedad. In: Rodríguez MI, editor. *Lo biológico y lo social*. Washington D.C. EUA: OPS/OMS; 1994. p. 1-19.
48. Waitzkin H. *Medicine and public health at the end of the empire*. London: Paradigm Publisher; 2011.
49. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *The Lancet*2005;365(1099-1104).
50. Diderichsen F, Evans T, Whitehead M. Bases sociales de las disparidades en salud. In: OPS, editor. *Desafío a la falta de equidad en la salud: De la ética a la acción* 2002. p. 13-25.
51. Organización Mundial de la Salud. Cerrando la brecha: La Política de acción sobre los determinantes sociales de la salud. Documento de trabajo de la Conferencia Mundial sobre los Determinantes Sociales de la Salud. Rio de Janeiro: Organización Mundial de la Salud; 2011.
52. Organización Mundial de la Salud. Subsanan las desigualdades en una generación: alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud: Informe final de la Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud. Buenos Aires: Organización Mundial de la Salud 2008.
53. Esposito R. *Immunitas: protección y negación de la vida*. Buenos Aires: Amorrortu. Serie Mutaciones; 2005. p. 9-33 y 160-251.
54. Asociación Latinoamericana de Medicina Social (ALAMES), Centro Brasileiro de Estudios de Salud (CEBES). *El debate y la acción frente a los determinantes sociales de la salud*. Río de Janeiro: ALAMES; 2011.
55. Breilh J. Una perspectiva emancipadora de la investigación e incidencia basada en la determinación social de la salud. In: Eibenschutz C TS, González R (Comps.), editor. *¿Determinación social o determinantes sociales de la salud?* México DF: Universidad Autónoma Metropolitana; 2011. p. 45-69.
56. Hernández M. Desigualdad, inequidad e injusticia en el debate actual en salud: posiciones e implicaciones. In: Eibenschutz C TS, González R (Comps.), editor. *¿Determinación social o determinantes sociales de la salud?* México DF: Universidad Autónoma Metropolitana; 2011. p. 169-92.
57. López O, Peña F. Salud y sociedad. Aportaciones del pensamiento latinoamericano. In: De la Garza E, editor. *Tratado Latinoamericano de Sociología*. México: Anthropos, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa; 2006. p. 278-99.
58. Breilh J. De la vigilancia convencional al monitoreo participativo. *Ciência & Saúde Coletiva*2003;8(4):937-51.
59. Barthes R. Lección inaugural de la cátedra de semiología. *El placer del texto y Lección inaugural de la cátedra de semiología*: Siglo XXI; 2000.

60. Wallerstein I. Conocer el mundo. Saber el mundo. El fin de lo aprendido. Una ciencia social para el siglo XXI. México: Siglo XXI editores; 2002. p. 218-28.
61. . 22 ed: Espasa; 2001. Diccionario de la lengua española.
62. Florez J. Farmacología: concepto y objetivos. In: Florez J, Armijo JA, Mediavilla Á, editors. Farmacología humana. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2008.
63. Katzung BG. Sección principios básicos: Introducción. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Farmacología básica y clínica. 11 ed. México D.F.: Mc Graw Hill; 2010.
64. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Código comunitario sobre medicamentos para uso humano, (2001).
65. Decreto 677 de 1995, (1995).
66. Bourdieu P. Poder derecho y clases sociales. Bilbao: Desclee de Brouwer; 2001.
67. House of Commons Health Committee. Government response to the health committee's report on the influence of the pharmaceutical industry. Norwich, UK: The Stationary Office (TSO); 2005.
68. Pharmaceutical Research and Manufacturers of América (PhRMA). PhRMA 2012 profile Pharmaceutical Industry. Washington: PhRMA; 2012.
69. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: Generating knowledge for action. PLoS Medicine 2006;3(4).
70. Caponi S, Verdi M, Stolf F, Hellman F, editors. Medicalização da vida. Ética saúde pública e indústria Farmacêutica. Palhoça: Editora Unisul; 2010.
71. Global Forum for Health Research. 10/90 Report on health research 2003-2004. Genova: Global Forum for Health Research; 2004.
72. Dentico N. Implementing the WHO Global Strategy on Public Health, Innovation & IP: An Opportunity that should not be Squandered by Poor Implementation. In Focus. IQsensato; 2009.
73. Médecins Sans Frontières. Fatal imbalance. The crisis in research and development for drugs for neglected diseases. Geneva: Médecins Sans Frontières Access to Essential Medicines Campaign and the Drugs for Neglected Diseases Working Group; 2001.
74. World Health Organization. Counterfeit medicines. Fact sheet N°275. Geneva: World Health Organization; 2006.
75. Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: Why industry and governments must communicate the dangers. Plos medicine 2005;2(4).
76. Strom B. Pharmacoepidemiology. Fourth ed. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2005.
77. Jaramillo LE, Orozco JG, Sánchez R, Cárdenas ML, García OA. Estudio sobre uso y prescripción de medicamentos en cinco ciudades de Colombia. Bogotá: Ministerio de la protección social; 2005.
78. Management science for health, Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Fundación Panamericana para la salud y educación. La gestión del suministro de medicamentos. Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. Boston: Management science for health; 2003.
79. Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS 2004-2007. Lo esencial son los países. Ginebra: OMS; 2004.
80. Lu Y, Hernandez P, Abegunde D, Edejer T. The world medicines situation 2011. Medicine expenditures. Geneve: World Health Organization; 2011.



81. Holloway K, van Dijk L. The world medicines situation 2011. Rational use of medicines. Geneva: World Health Organization; 2011.
82. World Health Organization, Harvard Medical School. Medicines use in primary care in developing and transitional countries. Geneva: World Health Organization; 2009.
83. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients - a metaanalysis of prospective studies. *JAMA*1998;279:1200-5.
84. Department for international development. Increasing access to essential medicines in the developing world: UK Government policy and plans. London: Department for international development; 2004.
85. Hogerzeil HV. The world medicines situation 2011. Access to essential medicines as part of the right to health Geneva: World Health Organization; 2011.
86. Organización de Naciones Unidas. Declaración del milenio de las Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo del milenio. Nueva York: Organización de Naciones Unidas; 2000.
87. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
88. World Health Organization. Continuity and change. Implementing the third WHO medicines strategy 2008-2013. Geneva: WHO Press2009.
89. Smith CM. Origin and Uses of *Primum Non Nocere*. Above All, Do No Harm! *The Journal of Clinical Pharmacology*2005 April 1, 2005;45(4):371-7.
90. Kees van G. The dawn of pharmacovigilance: An historical perspective. *International Journal of Pharmaceutical Medicine*2003;17(5-6):195-200.
91. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*1998;351(9110):1200-1.
92. McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*1961;2:1358.
93. Avorn J. Learning about the Safety of Drugs — A Half-Century of Evolution. *The New England Journal of Medicine*2011;365(23):2151-3.
94. Cañas M. Intoxicación con medicamentos en Panamá: Otra vez el dietilenglicol y crisis sanitaria. *Boletín Fármacos*2007;10(1):41-6.
95. AFP. Medicamentos envenenados dejaron 471 muertos en Panamá. Panamá: Disponible en <http://afp.google.com/article/ALeqM5iIRgoySYXJ6SHXdCLYjMBAOWv8wA>, consultado junio 2012; 2007.
96. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes. Pharmacovigilance an essential tool. Geneva: WHO; 2006.
97. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*2005 2005-02-17 00:00:00;330(7488):396.
98. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis. *Lancet*2004 Dec 4-10;364(9450):2021-9.
99. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*2007;356(24):2457-71.
100. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*2002 July 17, 2002;288(3):321-33.
101. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*2004 December 1, 2004;292(21):2622-31.

102. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing Surveillance. Lack of vigilance, lack of trust. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2004 December 1, 2004;292(21):2647-50.
103. McClellan M. Drug safety reform at the FDA - Pendulum swing or systematic improvement? *New England Journal of Medicine* 2007;356(17):1700-2.
104. Matos L, editor. *Farmacoepidemiología*. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 1995.
105. Organización Mundial de la Salud. *La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS No 9*. Ginebra: OMS; 2004.
106. Organización Mundial de la Salud, The Uppsala Monitoring Centre. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia*. Uppsala: OMS; 2001.
107. Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: Current principles and practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1996;5:363-75.
108. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. *European Journal Of Clinical Pharmacology* 2008;64(8):743-52.
109. Waller PC, Evans SJW. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2003;12:17-29.
110. Caster O, Edwards R. Reflections on Attribution and Decisions in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 2010;33(10):805-9.
111. Edwards I. Conflict of interest in medicines safety and regulation: How much conflict and how much interest should we allow? *Drug Safety* 2011;34(8):617-21.
112. Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research. *Assessment of the European Community system of pharmacovigilance. Final report – Final version*. Karlsruhe: European Commission; 2006.
113. Institute of Medicine (IOM). *Ethical and Scientific Issues in Studying the Safety of Approved Drugs*. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
114. Frau S, Font Pous M, Luppino MR, Conforti A. Risk management plans: are they a tool for improving drug safety? *European Journal Of Clinical Pharmacology* 2010;66(8):785-90.
115. Herxheimer A. Looking at EU pharmacovigilance. *European Journal Of Clinical Pharmacology* 2011;67(11):1201-2.
116. Evans S. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies? . *Statistics in Medicine* 2000;19:3199-209.
117. Rothman K, S G, Lash T, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
118. Waller PC. Pharmacoepidemiology- a tool for public health. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2001;10:165-72.
119. Organización Mundial de la Salud. *La seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia*. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2001.
120. Lewis LD. Personalized drug therapy; the genome, the chip and the physician. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;60(1):1-4.
121. Dion-Labrie M, Fortin MC, Hébert MJ, Doucet H. Reflexiones éticas sobre la medicina personalizada: la alianza entre la ciencia y la medicina, realizada por fin? *Revista Colombiana de Bioética*. [Traducción: Chantal Aristizábal Tobler]. 2008;2(3).

122. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System. The future of drug safety: Promoting and protecting the health of the public. Baciú A, Stratton K, Burke S, editors. Washington, DC: Institute of Medicine; 2007.
123. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). Harmonised tripartite guideline. Guideline for industry clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (E2A). ICH; 1995.
124. Franco S. Anotaciones preliminares para una historia de la causalidad en medicina. In: Nuño J, Bruni B, Franco S, editors. Filosofía en la Medicina. Valencia: Ediciones del Rectorado; 1993.
125. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 december 2010. Amending, as regards pharmacovigilance, directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use, (2010).
126. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices London: European Medicines Agency; 2012.
127. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, editors. To err is human: Building safer health system. Washington: National Academy Press; 2000.
128. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*2008;31(1):21-37.
129. Pal SN, Dodoo A, Mantel A, Olsson S. The world medicines situation 2011. Pharmacovigilance and safety of medicines. Geneva: World Health Organization; 2011.
130. Grupo de farmacovigilancia convenio INVIMA-Universidad Nacional de Colombia. Farmacovigilancia: Concepto en evolución, reto para una práctica creativa. Suplemento al Boletín de Farmacovigilancia No 12 Conceptos básicos en farmacovigilancia. Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA); 2006.
131. Comité de expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos, No 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1977.
132. World Health Organization. Introduction to drug utilization research. Oslo: WHO; 2003.
133. Comité de consenso. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharmaceutica*2002;43(3-4):179-87.
134. Comité de consenso. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm* 2007;48(1):5-17.
135. Decreto 2200 de 2005, (2005).
136. Resolución 1403, (2007).
137. Uppsala Monitoring Centre. Viewpoint. Part 2. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2004.
138. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica, Organización Panamericana de la Salud. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Documento para la opinión pública. Red PARF Documento Técnico No 5: Washington; 2011.
- . United States Government Accountability Office (GAO), FDA. Drug safety report. Improvement needed in FDA ' s postmarket decision - making and oversight process Washington: GAO; 2006.
140. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. *New England Journal of Medicine*1991;324(6):370-6.

141. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. *New England Journal of Medicine*1991;324(6):377-84.
142. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Hamilton JD. The quality in Australian health care study. *Medical Journal of Australia* 1995;163:458-71.
143. Department of Health. Building a Safer NHS for Patients: Implementing an Organization With a Memory. Report of an expert group on learning from adverse events in the NHS. London: NHS; 2001.
144. Baker GR, Norton PG. Making patients safer. Reducing error in Canadian healthcare. *Healthcare Papers*2001;2(1):10-31.
145. World Health Organization. World alliance for patient safety: Forward programme 2005. WHO. Geneva2004.
146. Smith J. Building a safer NHS for patients: Improving medication safety. London: National Health Service; 2004.
147. Iriart C, Waitzkin H. El camino a la privatización del sistema de salud. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2005 [cited 2012 Abril 11 de 2012]; Available from: <http://firgoa.usc.es/drupal/node/19244>.
148. Waitzkin H, Iriart C. How the United States Exports Managed Care to Third-World Countries. *Monthly Review*. 2000.
149. Califf RM, Madre LK. Perspectives on pharmacoepidemiology. A view from academia. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology*. Fourth ed. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2005.
150. Arlett P, Moseley J, Seligman PJ. Perspectives on pharmacoepidemiology. A view from regulatory agencies. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology*. Fourth ed. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2005. p. 103-30.
151. Reynolds RF, Glasser DB, Dieck GS. Perspectives on pharmacoepidemiology. A view from industry. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology*. Fourth ed. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2005. p. 77-102.
152. Kesselheim AS. Pharmacoepidemiology and the Law. In: Strom B, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Fifth ed. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2012.
153. Mo J, Gatto NM, Sobel, Rachel E., Reynolds RF. The role of pharmacoepidemiology in industry. In: Strom B, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2012.
154. Avorn J. The role of pharmacoepidemiology in the Health-Care System and Academia. In: Strom B, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: Ed John Willey & sons Ltd; 2012.
155. Edwards R, Graedon T. What do stakeholders think about pharmacovigilance? *Drug Safety*2010;33(8):619-21.
156. Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries. A questionnaire-based analysis. *Drug Safety*2010;33(8):689-703.
157. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas: Fondo de Cultura Económica; 1971.
158. Iriart C, Waitzkin H, Breilh J, Estrada A, Merhy EE. Medicina Social Latinoamericana: Aportes y desafíos. *Revista Panamericana de Salud Publica*2002;12(2).
159. Cameron A, Ewen M, Auton M, Abegunde D. The world medicines situation 2011. Medicines prices, availability and affordability. Geneva: World Health Organization; 2011.

160. Varian H. Microeconomía intermedia. Un enfoque actual. Quinta edición ed. Barcelona: Antoni Bosch; 2005.
161. Stiglitz J. Microeconomía. Barcelona: Ariel; 2005.
162. Schweitzer SO. Pharmaceutical economics and policy. Second ed. New York: Oxford University Press; 2007.
163. Mossialos E, Mrazek M, Walley T. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. Berkshire: Open University Press. McGraw-Hill Education; 2004.
164. Defensoría del pueblo Colombia. Tutela y derecho a la salud 2010. Bogotá: Defensoría del Pueblo; 2010.
165. Puig-Junoy J. ¿Recortar o desinvertir? Economía y salud 2011(72).
166. Velásquez G. El derecho a la salud y a los medicamentos: El caso de las recientes negociaciones sobre la estrategia mundial sobre la salud pública, la innovación y la propiedad intelectual. Centro del Sur; 2011.
167. Unión Temporal, Econometria, SEI, SIGIL. Estudio de 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 y proponga insumos técnicos para la formulación de una nueva política. Producto 2A. Diagnóstico de la situación 2011 Parte A - Medicamentos Informe final. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2011.
168. Goodman C. Introduction to health technology assessment. Falls Church: The Lewin Group; 2004.
169. BRICS Health Ministers' Meeting. Beijing Declaration. Beijing 2011.
170. Foro de Asociados del Fondo Mundial. Sao Paulo: Declaración parlamentaria sobre el acceso a medicamentos y otros productos farmacéuticos. Sao Paulo 2011.
171. Ooms G, Stuckler D, Basu S, McKee M. Financing the millennium development goals for health and beyond: Sustaining the 'Big Push'. Globalization and Health 2010;6(17).
172. Federación Médica Colombiana. Catástrofe informática en registro magnético de recobros. Orígenes y persistencia de la crisis financiera del sistema de salud Disponible en <http://www.observamed.org/>, consultado enero 2012: Federación Médica Colombiana; 2012.
173. The World Bank. World development indicators The World Bank; 2012 [cited 2012 Abril 3 de 2012]; Available from: <http://data.worldbank.org/country/colombia>.
174. Departamento Nacional de Planeación, Ministerio de Comercio Industria y Turismo, Ministerio de Educación Nacional, Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, Ministerio de Relaciones Exteriores, Departamento Administrativo de Ciencia Tel-C, et al. Documento Conpes Social 155. Consejo Nacional de Política Económica y Social. Política farmacéutica nacional. Bogotá: Dirección Nacional de Planeación; 2012.
175. López-Medina D. "Sistema de salud" y "derecho a la salud": Historia de su interrelación en la jurisprudencia constitucional. Bogotá 2008.
176. Puig-Junoy J. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Revista Española de Salud Pública 2009; 83: 59-70 2009(83):59-70.
177. Faden RR, Chalkidou K. Determining the Value of Drugs - The Evolving British Experience. New England Journal of Medicine 2011;364(14).
178. Organización Mundial de la Salud, Acción Internacional por la Salud (AIS). Comprender la promoción farmacéutica y responder a ella. Una guía práctica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010.

179. Landers P. ¿Dónde están las medicinas que prometieron las farmaceuticas? The Wall Street Journal Americas. 2004.
180. Mann RD. The role of therapeutic agents in modern medicine - A: Drug benefits. In: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR, editors. Drug benefits and risks International textbook of clinical pharmacology. Netherlands: IOS Press, Uppsala Monitoring Centre; 2008.
181. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Measuring effectiveness and cost effectiveness: The QALY. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 [updated 20 abril de 2010; cited 2011 Agosto 2]; Available from: <http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessstheqaly.jsp>.
182. Comité Editorial del Centro de Información de Medicamentos (CIMUN). Preocupaciones actualización del POS. Boletín CIMUN. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2011.
183. Rossi Buenaventura F. Derecho de petición solicitud de información en el proceso de actualización del POS. Bogotá: Comunicación personal; 2011.
184. Davis K, Schoen C, Schoenbaum SC, Doty MM, Holmgren AL, Kriss JL, et al. Mirror, mirror on the wall: An international update on the comparative performance of American health care. 2007.
185. Evans RG, Stoodart GL. Producir salud, consumir asistencia sanitaria. In: Evans RG, Barer ML, Marmor TR, editors. ¿Por qué alguna gente esta sana y otra no? Madrid: Editorial Díaz Santos; 1996.
186. Ley 100. Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones, (1993).
187. Institute of Medicine (IOM). Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
188. Institute of Medicine (IOM). Finding what works in health care: Standards for systematic reviews. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
189. Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C, Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? BMJ2011 2011-01-11 00:00:00;342.
190. Pritchard C, Wallace MS. Comparing the USA, UK and 17 Western countries' efficiency and effectiveness in reducing mortality. JRSMS Short Reports2011 July 1, 2011;2(7).
191. Agudelo CA, Cardona J, Ortega J, Robledo R. Sistema de salud en Colombia: 20 años de logros y problemas. Ciência & Saúde Coletiva2011;16(6):2817-28.
192. Fernández CF, Perilla S. Sistema de salud está en jaque por sobrecostos de los medicamentos. En el Fosyga hay evidencia de que medicamentos no POS fueron cobrados siete veces más caros. El Tiempo. 2010 10 de marzo de 2010.
193. Cortés-Castillo C. El peso de los medicamentos en la emergencia social. La silla vacía.com; 2010.
194. Abadia CE, Oviedo DG. Bureaucratic Itineraries in Colombia. A theoretical and methodological tool to assess managed-care health care systems. Social Science & Medicine2009(68):1153-60.
195. Arrow K. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. American Economic Review1963;53:941-73.
196. Butlletí Groc. Evaluacion de eficacia de los tratamientos. Butlletí Groc2008;21(3).
197. Organización Mundial de la Salud. Comites de farmacoterapia. Guía práctica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003.

198. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry. Self-regulation in the shadow of federal prosecution. *New England Journal of Medicine* 2004;351(18):1891-900.
199. Campbell EG, Zinner DE. Disclosing industry relationships. Toward an improved federal research policy. *New England Journal of Medicine* 2010;363(7):604-6.
200. Paredes P, de la Pena M, Flores-Guerra E, Diaz J, Trostle J. Factors influencing physicians' prescribing behaviour in the treatment of childhood diarrhoea: knowledge may not be the clue. *Soc Sci Med* 1996 Apr;42(8):1141-53.
201. Greenhalgh T, Kostopoulou O, Harries C. Making decisions about benefits and harms of medicines. *British Medical Journal* 2004;329:47-50.
202. Vaca C, Orozco J, Figueras A, Capella D. Assessment of risk related to medicine dispensing by nonprofessionals in Colombia: Clinical case simulations. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005;39:527-32.
203. Walley T, Haycox A, Boland A. *Farmacoeconomía*. Madrid: Elsevier España; 2005.
204. Velásquez G. Medicamentos: ¿Derecho o mercancía? *Boletín Fármacos* [serial on the Internet]. 2004; 7(2).
205. Seuba X. *La protección de la salud ante la regulación internacional de los productos farmacéuticos*. Madrid: Marcial Pons; 2010.
206. Khosla R, Hunt P. *Human Rights guidelines for pharmaceutical companies in relation to access to medicines: The sexual and reproductive health context*. Colchester: Human Rights Centre, University of Essex; 2009.
207. Rovira-Forns J. *Temas controvertidos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias*. In: Sacristan-del Castillo JA, Badía Llach X, Rovira-Forns J, editors. *Farmacoeconomía Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores médicos S.A.; 1995.
208. Watts J, Segal L. Market failure, policy failure and other distortions in chronic disease markets. *BMC Health Services Research* 2009;9(1):102.
209. Cuevas H. *Valor y sistema de precios*. Primera ed. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1986.
210. Cataño J. *Lecciones de economía marxista: Mercados, precios y dinero desde un enfoque heterodoxo*. Primera ed. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2009.
211. Marx K. *El Capital*. Tomo I *El proceso de producción del capital: Marxismo en red*; 1867.
212. Light D, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties* 2011;1-17.
213. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy* 2011;100(1):4-17.
214. *Management Science for Health. MDS-3. Managing access to medicines and other health technologies*. Arlington: Management Science for Health; 2011.
215. Klein N. *No logo*. Great Britain: Flamingo 2000; 2000.
216. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 2003;22(2):151-85.
217. *Patented Medicine Prices Review Board. Annual report 2010*. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2011.
218. Gagnon M-A, Lexchin J. The cost of pushing pills: A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med* 2008;5(1):e1.

219. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: A review of internal documents. *Annals of Internal Medicine* 2008 August 19, 2008;149(4):251-8.
220. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, Landefeld CS. Narrative review: The promotion of gabapentin: An analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93.
221. Stiglitz J. Oportunidad excepcional para la salud global. *El Espectador*. 2012 24 junio 2012.
222. Carvajal Villanueva OR. Futuro de las fusiones en la industria farmacéutica mundial. *Revista Negotium* 2005;1(1):12-34.
223. Fortune. Our annual ranking of America's largest corporations 2011. 2011 [cited 2012 Abril 29]; Available from: [http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune500/2011/full\\_list/](http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune500/2011/full_list/).
224. Gatyas G. IMS Health forecasts global pharmaceutical market growth of 5-7 percent in 2011, Reaching \$880 billion. disponible en <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/menuitem.d248e29c86589c9c30e81c033208c22a/?vgnextoid=119717f27128b210VqnVCM100000ed152ca2RCRD&vgnnextchannel=5687ce9e0a99f210VqnVCM10000071812ca2RCRD&vgnnextfmt=default>; 2010 [cited 2012].
225. World Health Organization. The world medicines situation. WHO/EDM/PAR/20045. Geneva: World Health Organization; 2004.
226. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(6):428-38.
227. International Society of Drug Bulletins (ISDB). ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris: International Society of Drug Bulletins (ISDB); 2001.
228. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(3):272-7.
229. Hubbard B. Secretos de la industria farmacéutica. Barcelona: Terapias verdes; 2006.
230. World Health Organization. Research and development to meet health needs in developing countries: strengthening global financing and coordination. Report of the consultative expert working group on research and development: financing and coordination. Geneva: WHO; 2012.
231. Therapeutics Letter. Increasing drug costs. Are we getting good value? : Therapeutics Initiative, University of British Columbia; 2006.
232. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. *Canadian Medical Association Journal* 2004 December 7, 2004;171(12):1451-3.
233. Holguín G. La bolsa y la vida. Impacto de la agenda Norteamericana para el TLC sobre el acceso a medicamentos y la salud pública. Bogotá: Misión Salud; 2004.
234. European Commission. Pharmaceutical sector inquiry. Final report. . Bruselas: European Commission; 2009.
235. Kesselheim AS, Murtagh L, Mello MM. "Pay for delay" settlements of disputes over pharmaceutical patents. *N Engl J Med* 2011 Oct 13 2011;365(15):1439-45.
236. Kesselheim AS. Using Market-Exclusivity Incentives to Promote Pharmaceutical Innovation. *New England Journal of Medicine* 2010 2012/05/28;363(19):1855-62.
237. Velásquez G. Rethinking the R&D model for pharmaceutical products: A binding global convention Policy Brief 2012;8.



238. Munos BH, Chin WW. How to revive breakthrough innovation in the pharmaceutical industry. *Sci Transl Med* 2011 Jun 29;3(89).
239. Pratley N. Bitter pill for the world's drug companies. Investment bankers prescribe merger therapy. *The guardian*. 2003 12 September 2003.
240. Jayadev A, Stiglitz J. Two Ideas To Increase Innovation And Reduce Pharmaceutical Costs And Prices. *Health Affairs* 2009 January/February 2009;28(1):w165-w8.
241. Guzmán Sánchez. Farmacéuticas: Razones para el escepticismo. *Periodismo humano*. 2010.
242. Rodríguez-Ledesma MdlÁ, Vidal-Rodríguez C. Conceptos básicos de economía de la salud para el médico general. *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2007;45(5):523-32.
243. Díez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores médicos S.A.; 1999.
244. Lexchin J. The effect of generic competition on the price of brand-name drugs. *Health Policy* 2004;68(1):47-54.
245. Suh DC, Manning WG Jr, Schondelmeyer S, Hadsall RS. Effect of multiple-source entry on price competition after patent expiration in the pharmaceutical industry. *Health Service Research* 2000;35(2):529-47.
246. Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs. *New England Journal of Medicine* 2007;357(20):1993-6.
247. Vasquez Serrano MD, Cortés Gamba ME, Rossi Buenaventura F. Efectos de las marcas comerciales en medicamentos. Remedio B, editor. Bogotá: Fundación IFARMA; 2011.
248. Health Action International - Global. Estar enfermo y necesitar medicamentos puede ser una costosa desgracia en muchos países. Un recorrido de un día por el precio de un medicamento en 93 países. Geneve: Health Action International; 2009.
249. Fundación IFARMA, Acción Internacional por la Salud (AIS). Precio, disponibilidad y asequibilidad de medicamentos y componentes del precio en Colombia. Informe de una encuesta realizada en Octubre 2008- Febrero 2009 Bogotá: Fundación IFARMA; 2009.
250. Andia Salazar O. Cirpofloxacina en Colombia. *Boletín informática y Salud - Boletín del consumidor de medicamentos* 2008;18(51/2008).
251. Andia Rey TS. Resultado de errores en políticas de regulación de precios de medicamentos. Reflexiones sobre un estudio de HAI que muestra en Colombia la "marca original" más cara del mundo y una opción "genérica" entre las más económicas. *Boletín informática y Salud- Boletín del consumidor de medicamentos* 2010;20(2/2010).
252. Moreno-Torres I, Puig-Junoy J, Raya JM. The impact of repeated cost containment policies on pharmaceutical expenditure: experience in Spain. *European Journal of Health Economics* 2011;12:563-73.
253. Misión Salud, IFARMA, Federación Médica Colombiana. Comunicado de la Alianza sobre la Asamblea Mundial de la Salud. Bogotá: Comunicación personal; 2012.
254. Federación Médica Colombiana. *Boletín Informática y Salud*. Bogota: Federación Médica Colombiana; 2012 [cited 2012]; Available from: [http://www.federacionmedicacolombiana.com/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=150](http://www.federacionmedicacolombiana.com/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=150).
255. van den Ham R, Bero L, Laing R. The world medicines situation 2011. Selection of essential medicines. Geneve: World Health Organization; 2011.

256. Vacca González CP, Fitzgerald JF, Bermúdez JAZ. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2006;20(5):314-23.
257. Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA). Manual de normas técnicas de calidad. Guía técnica de análisis. Tercera revisión ed. Bogotá: INVIMA; 2002.
258. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection. India: WHO; 2007.
259. Women and health protection, DES action Canada. Who benefits: International harmonisation of the regulation of new pharmaceutical drugs 2002 Available from: [http://www.whp-apsf.ca/en/documents/who\\_benefits.html](http://www.whp-apsf.ca/en/documents/who_benefits.html).
260. Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica, Organización Panamericana de la Salud. IV Conferencia Panamericana sobre armonización de la reglamentación farmacéutica. Conclusiones y recomendaciones. República Dominicana: OPS; 2005.
261. Correa F. Codificación nacional de higiene. Bogotá: Departamento Jurídico del Ministerio de Higiene de la República de Colombia; 1949.
262. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003 December 1, 2003;42(6):1206-52.
263. Therapeutics initiative. Mild hypertension - An approach to using evidence in the decision making process *Therapeutics Letter* 2007.
264. Prescrire Rédaction. France's Mediator° scandal: Take the high road. *Prescrire (english version)* 2011 January 21.
265. World Health Organization. Counterfeit drugs. Report of a WHO/IFPMA workshop 1-3 abril 1992. Geneva: Division of drug management & policies. WHO; 1992.
266. Clift C. Combating counterfeit, falsified and substandard medicines: Defining the way forward? London: Chatham House (the Royal Institute of International Affairs); 2010.
267. India Brazil Chamber of Commerce. India, Brazil challenge EU at WTO over drugs. Geneva: India Brazil Chamber of Commerce; 2010.
268. Organización mundial de la Salud. Informe del grupo de trabajo de estados miembros sobre productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación. Ginebra: OMS; 2011.
269. Acción Internacional por la Salud (AIS). Genéricos y bioequivalencia: Balance y perspectivas en América Latina. Lima: AIS; 2004.
270. Resolución 1400, (2001).
271. Kumar Reddy BB, Karunakar A. Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach. *Dissolution Technologies* 2011.
272. Cook J, Addicks W, Wu YH. Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development--an industrial view. *Aaps J* 2008 Jun;10(2):306-10.
273. Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP, et al. Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research* 2002;19(7):921-5.
274. Vacca-González CP, Rossi Buenaventura F. Bioequivalencia, ambigüedades, oportunismo y el caso del retiro de ARV de la lista de precalificación de la OMS. *Boletín Fármacos* 2004;7(4):91-8.
275. Prescrire Rédaction. New drugs and indications in 2010: Inadequate assessment; patients at risk. *Prescrire (english version)* 2011;31(328):134-41.

276. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the conference of experts, Nairobi 25-29 November 1985. Nairobi: WHO; 1987.
277. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist The Hague, The Netherlands 26-28 August 1998: Department of Essential Drugs and Other Medicines World Health Organization; 1998.
278. Sachdeva PDMP, Patel BG. Drug utilization studies. Scope and future perspectives. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*2010;1(1):11-7.
279. Shalini S, Ravichandran V, Mohanty B, Dhanaraj S, Saraswathi R. Drug utilization studies. An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*2010;3(1):803-10.
280. International Network for the Rational Use of Drugs (INRUD). How to use applied qualitative methods to design drug use interventions. WHO; 1996.
281. Gama H. Drug utilization studies. *Arquivos de Medicina*2008;22:69-74.
282. Organización Mundial de la Salud. Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud - Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra: OMS; 1993.
283. Hardon A, Hodgkin C, Fresle D. Cómo investigar el uso de medicamentos por parte de los consumidores. Ginebra: OMS y Universidad de Amsterdam; 2004.
284. Stevenson FA, Britten N, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Qualitative methods and prescribing research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*2000;25(5):317-24.
285. Organización Mundial de la Salud. Más que palabras. Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente. Versión 1.1. Informe técnico definitivo: WHO; 2009.
286. Orozco Díaz JG, Holguín Hernández E, Cárdenas Muñoz ML, García Vega OA. Estudio de evaluación de intervenciones para modificar hábitos de prescripción. Bogotá: Organización Panamericana de la Salud-Universidad Nacional de Colombia; 2004.
287. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. France: WHO; 2012.
288. Resolución 24100. Por la cual se reglamenta la publicidad de medicamentos y se crea el Comité de Publicidad para su revisión y aprobación, (1996).
289. Organización Mundial de la Salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Segunda ed. Malta: Organización Mundial de la Salud; 2002.
290. Resolución 4536. Por la cual se reglamenta la publicidad de medicamentos y se dictan otras disposiciones, (1996).
291. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee WHO technical report series; 920. Geneva: WHO; 2003.
292. Gaminde Inda I, Hermosilla Gago T. Los problemas de calidad de las guías de práctica clínica. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*2012;20(1):1-11.
293. Taylor R, Giles J. Cash interests taint drug advice. *Nature*2005;437:1070-1.
294. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loria A, Schnaas L, et al. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res*2006 Jul;37(5):674-82.
295. Holguín-Hernández E, Orozco-Díaz JG. Uso de hierro en forma de medicamento en gestantes Colombianas 2009. *Revista de Salud Pública*2012;Aceptado para publicación, Mayo 2012.

296. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq$  13.2 g/dl. *Bjog*2007 Jun;114(6):684-8.
297. Mercola. Skyrocketing Misuse of Dangerous Antipsychotics in Children. Ireland: Sovereign Independent UK; 2012 [cited 2012]; Available from: <http://www.sovereignindependentuk.co.uk/2012/04/06/the-child-drugging-scandal-1-of-2/>.
298. Burke MA, Matlin SA, editors. Monitoring financial flows for health research: Global Forum for Health Research; 2008.
299. D'Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval. The Avastin story. *New England Journal of Medicine*2011;365(2):e2.
300. Gérvas J, Pérez M. El resultado intermedio como problema clínico y de salud pública. A propósito de la mortalidad por cerivastatina. *Medicina Clínica (Barcelona)*2002;119(7):254-9.
301. Montori VM, Shah ND. What have we learnt from the rosiglitazone saga? *British Medical Journal*2011 March 17, 2011;342.
302. Institute of Medicine (IOM). Redesigning the clinical effectiveness research paradigm: Innovation and practice-based approaches: Workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
303. Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission - FDA drug information that never reaches clinicians. *The New England Journal of Medicine*2009;361(18):1717-20.
304. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: An updated review of related biases. *Health Technol Assess*2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.
305. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA*2006;295(19).
306. Phillips C. Publication bias in situ. *BMC Medical Research Methodology*2004;4(1):20.
307. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. In: *The Cochrane Library*, Issue 03, Art No CD001265 DOI: 101002/14651858CD001265pub2: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2012.
308. Silverman GK, Loewenstein GF, Anderson BL, Ubel PA, Zinberg S, Schulkin J. Failure to discount for conflict of interest when evaluating medical literature: A randomised trial of physicians. *J Med Ethics*2010;36:265-70.
309. Wazana A. Physicians and the Pharmaceutical Industry. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*2000 January 19, 2000;283(3):373-80.
310. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Doctors' Apology Letter. Boston: disponible en <http://www.thecrimson.com/flash-graphic/2011/7/2/medical-school-colleagues-letter/?print=1>, última consulta septiembre 2012; 2011.
311. Organización Mundial de la Salud. Fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos y productos biológicos (documento CD50/20). 50° Consejo Directivo. Washington: OMS; 2010.
312. Organización Mundial de la Salud. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS No 7. Ginebra: OMS; 2003.
313. World Health Organization. Measuring transparency in the public pharmaceutical sector: Assessment instrument. Geneva: WHO; 2009.
314. Torres R. Monitoreo de la situación farmacéutica en Colombia. Bogotá: Ministerio de la Protección Social República de Colombia, INVIMA, OPS 2003.

315. Norris P. The impact of European harmonisation on Norwegian drug policy. *Health Policy*1998;43(1):65-81.
316. Organización Panamericana de la Salud. Selección de medicamentos esenciales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Ginebra: OMS; 2002.
317. Cárdenas L. Fundamentos de legislación farmacéutica. Colombia: Balcazar Impresores; 2008.
318. Ceccoli SJ. Pill politics: drugs and the FDA. London: Lynne Rienner Publishers; 2004.
319. U. S. Food and Drug Administration (FDA). About FDA, what we do, history. Silver Spring: FDA; 2011 [cited 2011 Diciembre 2011]; Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>.
320. Moreno CE. Visión histórica de la farmacia en Colombia. Bogotá: Grupo Apsis; 2007.
321. Nightingale SL. Drug Regulation and Policy Formulation. *The Milbank Memorial Fund Quarterly Health and Society*1981;59(3):412-44.
322. The National Academies. The drug efficacy study of the National Research Council's Division of Medical Sciences, 1966-1969. Washington: The national Academies; 2011 [cited 2011 Diciembre 2011]; Available from: [http://www7.nationalacademies.org/archives/drugefficacy.html#P177\\_8632](http://www7.nationalacademies.org/archives/drugefficacy.html#P177_8632).
323. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Innovation or stangantion. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. Silver Spring: FDA; 2004.
324. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. In: Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, editor. Washington: Institute of Medicine (IOM) - National Academic Press; 2011.
325. Iriart C, Merhy EE, Waitzkin H. La atención gerenciada en América Latina. Transnacionalización del sector salud en el contexto de la reforma. *Cadernos de Saúde Pública*2000;16:95-105.
326. García VM. Remedios secretos y drogas heroicas. Historia de los medicamentos en Antioquia 1900-1940. Medellín: La Carreta Editores; 2008.
327. Gutierrez MT. Proceso de institucionalización de la higiene: Estado, salubridad e higienismo en Colombia en la primera mitad del siglo XX. *Revista Estudios Socio-Jurídicos*2010;12(1):73-97.
328. Forero H. Salud pública y social. Momentos históricos de la medicina colombiana. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2009.
329. Quevedo E, Hernández M, Miranda N, Mariño C, Cárdenas H, Wiesner C. La Salud en Colombia: Análisis Socio-histórico. Estudio Sectorial de Salud. Bogotá: Departamento Nacional de Planeación, Ministerio de Salud; 1990.
330. Rivero M. La botica Román en Cartagena. *Revista Credencial Historia* [serial on the Internet]. 2008; 218: Available from: <http://www.banrepcultural.org/blaavirtual/revistas/credencial/febrero2008/botica.htm>.
331. Hernández M. La salud fragmentada en Colombia, 1910-1946. Bogotá: Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2002.
332. Relman AS. The New Medical-Industrial Complex. *New England Journal of Medicine*1980;303(17):963-70.
333. Waitzkin H. A Marxist view of medical care. *Ann Intern Med*1978 Aug;89(2):264-78.
334. Iriart C. Capital financiero versus complejo médico industrial. Los desafíos de las agencias regulatorias. *Ciência & Saúde Coletiva*2008;13(5):1619-26.

335. Rubiano G. Codificación sanitaria nacional. Bogotá: Oficina Jurídica del Ministerio de Salud Pública de la República de Colombia; 1967.
336. World Health Organization. Normas farmacológicas, 2006 - Colombia. Consultado en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18383es/>. WHO; 2011 [cited 2011 Diciembre 2 de 2011]; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18383es/>.
337. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. esenciales Pdasm, editor. Génova: OMS; 1994.
338. Notas farmacoterapéuticas. Seguridad de los medicamentos: Farmacovigilancia, una asignatura pendiente. *Notas farmacoterapéuticas*2009;16(6):17-24.
339. FitzGerald G. Regulatory science: What it is and why we need it. *Clinical pharmacology & Therapeutics*2011;89(2):291-4.
340. Martín del Castillo JM. El medicamento y su entorno legal. In: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A, editors. *Tratado de medicina farmacéutica*. Madrid: Editorial Panamericana; 2011.
341. Bennett S, Quick JD, Velásquez G. Funciones públicas y privadas en el sector farmacéutico: Consecuencias para el acceso equitativo y el uso racional de los medicamentos: Organización Mundial de la Salud; 1997.
342. Asociación Brasileira Interdisciplinar de SIDA (ABIA), Grupo de Trabajo sobre propiedad Intelectual (GTPI), Red Brasileira por la Integración de los pueblos (REBRIP). Los intereses privados y la complicidad del Estado: el caso de las patentes farmacéuticas y la actuación de la ANVISA. *Boletín Fármacos*2011;14(1):137-8.
343. Decreto Supremo No 29004, (2007).
344. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation--beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med*2006 Jan 12;354(2):194-201.
345. Prescrire Rédaction. Prescrire's proposals to France's national conference on medicines policy: Patients' interests and public health should come first. *Prescrire (english version)*2011.
346. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med*2001 Apr;20(3 Suppl):21-35.
347. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research. *New England Journal of Medicine*1987;317(3):141-5.
348. Miller FGP, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *The New England Journal of Medicine*2011;364(5):476-80.
349. Peiró S. ¿Se puede confiar en los resultados de la investigación clínica? *Humanitas, Humanidades Médicas*2006;5:1-16.
350. The Cochrane Collaboration. Cochrane Collaboration statement on access to clinical trial data. The Cochrane Collaboration urges free access to all data from all clinical trials: end to selective reporting can reduce the risk of harm to patients. Oxford. Disponible en <http://www.cochrane.org/features/clinical-trials-statement-press-release>, consultado 6 de octubre de 2011: The Cochrane Collaboration; 2011.
351. Unión Temporal, Econometría, SEI, SIGIL. Estudio de 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 y proponga insumos técnicos para la formulación de una nueva política. Producto 4. Mapeo de Actores interesados en la formulación de la Política Farmacéutica Nacional: Problemas, controversias y estrategias de solución. . Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2011.

352. Gómez F. Competencia desleal y datos de prueba. Disponible en <http://www.afidro.org/img/documento/Competencia%20desleal%20y%20datos%20de%20prueba.pdf>, consultado Julio 24 de 2012: AFIDRO; sin fecha.
353. Fundación IFARMA. Impacto de la propuesta Europea en el acuerdo de asociación CAN-UE sobre el acceso a medicamentos en Colombia. Bogotá: Fundación IFARMA; 2009.
354. Cortés Gamba ME, Rossi Buenaventura F, Vásquez Serrano MD. Impacto de 10 años de protección de datos en medicamentos en Colombia. Bogotá: IFARMA; 2012.
355. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler Y-B, Kolsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - A narrative review. *Trials*2010;11(1):37.
356. Turner EH, Knoepflmacher D, Shapley L. Publication bias in antipsychotic trials: An analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database. *PLoS Med*2012;9(3):e1001189.
357. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*2008;358(3):252-60.
358. Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA). Consultas registros sanitarios y documentos asociados. Bogotá: INVIMA; 2011.
359. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*2010 May 5.
360. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*2009 Jun;82(6):458-65.
361. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassaemia. *Blood*2006 May 1;107(9):3455-62.
362. Galanello R. Evaluation of ICL670, a once-daily oral iron chelator in a phase III clinical trial of beta-thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Ann N Y Acad Sci*2005;1054:183-5.
363. Walter PB, Macklin EA, Porter J, Evans P, Kwiatkowski JL, Neufeld EJ, et al. Inflammation and oxidant-stress in beta-thalassaemia patients treated with iron chelators deferasirox (ICL670) or deferoxamine: an ancillary study of the Novartis C1CL670A0107 trial. *Haematologica*2008 Jun;93(6):817-25.
364. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*2003 May 10;361(9369):1597-602.
365. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*2006 Jul;91(7):873-80.
366. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*2006 Feb;136(3):501-8.
367. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147(1):43-70.

368. Woodcock B. Guideline for Iron Chelation Therapy in Myelodysplasia (MDS). Wirral: Merseyside and Cheshire Cancer Network. National Health Service; 2010 [cited 2011 Oct 30]; Available from: <http://www.mccn.nhs.uk/userfiles/documents/Guidelines%20for%20Iron%20Chelation%20Therapy%20in%20Myelodysplasia%20MDS%20February%202010.pdf>.
369. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol*2008;88:24-9.
370. Prescriere editororial staff. Deferasirox. For iron overload : only a third-line option *Prescriere International*2007;16(91):196.
371. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*2006 Mar 9;354(10):1001-10.
372. Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, Han KH, Gish RG, de Man R, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*2009 Nov;16(11):784-9.
373. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*2007 Nov;133(5):1437-44.
374. Ren FY, Piao DM, Piao XX. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*2007 Aug 21;13(31):4264-7.
375. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*2006 Jun;130(7):2039-49.
376. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*2008 Jul;48(1):99-108.
377. Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ, Chen XS, Han LZ, Wang X, et al. The role of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Dig Dis*2009 Nov;10(4):321-7.
378. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*2002 Dec;123(6):1831-8.
379. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*2006 Mar 9;354(10):1011-20.
380. Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology*2009 Jan;49(1):72-9.
381. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, Brandao-Mello CE, Cassetti I, Mendes-Correa MC, et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS*2008 Sep 12;22(14):1779-87.
382. Shu X, Xu QH, Chen N, Zhang K, Li G. [The clinic features and the short-term efficacy of entecavir treatment of the HBeAG negative acute-on-chronic hepatitis B liver failure]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*2008 Dec;22(6):481-3.
383. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12-week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother*2010 Mar;54(3):1242-7.



384. Xiao GM, He KY, Jia WD, Lei CL, Yang Z. [Case-controlled study of entecavir treatment for chronic severe hepatitis B]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi (Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology)*2009 Feb;23(1):56-8.
385. Yao G, Zhou X, Xu D, Wang B, Ren H, Jiang M, et al. Entecavir results in early viral load reduction in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Journal of Hepatology*2006;44(Suppl 2):S193.
386. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*2009 Jan 20;150(2):104-10.
387. Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, et al. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. In: Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center, editor. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
388. National Institute for Health and Clinical Excellence. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. NICE Thechnology appraisal guidance 153. London: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2009.
389. Brook MG, Soriano V, Bergin C. 2010 European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. IUSTI / WHO European STD guidelines; 2010 [cited 2011 Octubre 30]; Available from: [http://www.iusti.org/regions/europe/Euro\\_Guideline\\_Hep%20B\\_and\\_C\\_Europe\\_04.10.pdf](http://www.iusti.org/regions/europe/Euro_Guideline_Hep%20B_and_C_Europe_04.10.pdf).
390. Organización Mundial de Gastroenterología. Guías Prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: Hepatitis B. World Gastroenterology Organisation; 2008 [cited 2011 Octubre 30]; Available from: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/12\\_hepatitis\\_b\\_es.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_es.pdf).
391. Gridelli C, Rossi A, Mongillo F, Bareschino M, Maione P, Ciardiello F. A randomized phase II study of sorafenib/gemcitabine or sorafenib/erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients or patients with a performance status of 2: treatment rationale and protocol dynamics. *Clin Lung Cancer*2007 May;8(6):396-8.
392. Gridelli C, Butts C, Ciardiello F, Feld R, Gallo C, Perrone F. An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial. *Clin Lung Cancer*2008 Jul;9(4):235-8.
393. Spigel DR, Lin M, O'Neill V, Hainsworth JD. Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*2008 Jun 15;112(12):2749-55.
394. Bezzak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*2006 Aug 20;24(24):3831-7.
395. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*2005 Jul 14;353(2):123-32.
396. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*2007 Oct 10;25(29):4536-41.

397. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1545-52.
398. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 Sep 1;23(25):5892-9.
399. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15):1960-6.
400. Senderowicz AM, Johnson JR, Sridhara R, Zimmerman P, Justice R, Pazdur R. Erlotinib/gemcitabine for first-line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology (Williston Park)* 2007 Dec;21(14):1696-706; discussion 706-9, 712, 715.
401. National Institute for Clinical Excellence. Erlotinib for the treatment of non-small-cell-lung cancer. Technology appraisal; no 87. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008.
402. National Institute for Clinical Excellence. Erlotinib monotherapy for maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance TA227. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2011.
403. National Cancer Institute. Pancreatic Cancer Treatment Health Professional Version. Bethesda: National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2011 [cited 2011 Oct 29]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/AllPageS>.
404. Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004 Jun 15;103(12):4429-31.
405. Goff L, Summers K, Iqbal S, Kuhlmann J, Kunz M, Louton T, et al. Quantitative PCR analysis for Bcl-2/IgH in a phase III study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan as consolidation of first remission in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27(36):6094-100.
406. Delaloye AB, Antonescu C, Louton T, Kuhlmann J, Hagenbeek A. Dosimetry of 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation of first remission in advanced-stage follicular lymphoma: results from the international phase 3 first-line indolent trial. *J Nucl Med* 2009 Nov;50(11):1837-43.
407. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 Nov 10;26(32):5156-64.
408. Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004 Sep;5(2):98-101.
409. Gibson AD. Updated results of a Phase III trial comparing ibritumomab tiuxetan with rituximab in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2002 Sep;3(2):87-9.

410. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 May 15;20(10):2453-63.
411. Padulles N, Elia T, Juárez JC. Ibritumomab tiuxetan. Linfoma no Hodgkin folicular de cèlulas B CD20+ en recaída o refractario a rituximab. Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitari Vall d'Hebron.: Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitari Vall d'Hebron; 2006 [cited 2011 Oct 30]; Available from: [http://genesis.sefh.es/Documents/IBRITUMOMAB\\_huvh\\_03\\_07.pdf](http://genesis.sefh.es/Documents/IBRITUMOMAB_huvh_03_07.pdf).
412. Cheung M, Haynes AE, Stevens A, Meyer RM, Imrie K. Ibritumomab tiuxetan in lymphoma: a clinical practice guideline. *Evidence-based series* 2006 Jul 17;42:6-17.
413. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004 May;144(5):581-8.
414. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):229-40.
415. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Laronidasa (Aldurazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi I. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
416. Sunyer B, Paladio N, Almazán C. Tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm 2009/05: Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2011.
417. Candiotti KA, Kovac AL, Melson TI, Clerici G, Joo Gan T. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2008 Aug;107(2):445-51.
418. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg* 2008 Aug;107(2):439-44.
419. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009 Feb;10(2):115-24.
420. Yoshizawa H, Saito M, Aogi K, Sekine I, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron (Palo) is more effective than granisetron (g) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) associated with cisplatin (cddp) - or anthracycline plus cyclophosphamide (ac/ec) - based regimens: results of a phase III trial - Palo japanese cooperative study group [abstract no. 894p]. *Ann Oncol* 2009;19(Supplement 8):275.
421. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006 Sep;17(9):1441-9.

422. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*2003 Dec 1;98(11):2473-82.
423. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*2003 Oct;14(10):1570-7.
424. Sepulveda-Vildosola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG, Rivera-Marquez H, Villasis-Keever MA, Del Angel VW, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res*2008 Aug;39(6):601-6.
425. Yu Z, Liu W, Wang L, Liang H, Huang Y, Si X, et al. The efficacy and safety of palonosetron compared with granisetron in preventing highly emetogenic chemotherapy-induced vomiting in the Chinese cancer patients: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel, comparative clinical trial. *Support Care Cancer*2009 Jan;17(1):99-102.
426. Giordano G, Farina G, Sticca G, Di Falco C, Storti S. Efficacy and cost analysis of palonosetron and tropisetron use in chemoinduced nausea and vomiting (CINV) in hematology patients [abstract]. *Haematologica, the hematology journal: abstract book2007*;92(Suppl 1):225.
427. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*2006 Jun 20;24(18):2932-47.
428. Álvarez BO, López MC, Alegre EJ. Palonosetrón en profilaxis antiemética por quimioterapia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía: Servicio de Salud de la Junta de Andalucía; 2008.
429. Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Informe a la comisión de farmacia y terapéutica (04/05/2009): Palonosetrón. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; 2009 [cited 2011 Octubre 30]; Available from: [http://www.chospab.es/area\\_medica/farmacia\\_hospitalaria/profesional/informesFarmacoterapeuticos/palonosetron.pdf](http://www.chospab.es/area_medica/farmacia_hospitalaria/profesional/informesFarmacoterapeuticos/palonosetron.pdf).
430. Gallego-Pinazo R, Frances E, Gomez MJ, Lopez R, Diaz-Llopis M. [Initial and unique treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with antiangiogenic agents. A comparative pilot study]. *Arch Soc Esp Oftalmol*2009 May;84(5):229-30.
431. Gonzalez VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*2009 Nov;93(11):1474-8.
432. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*2006 Sep;113(9):1508 e1-25.
433. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Guyer DR, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*2006 Jun;113(6):992-1001 e6.
434. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*2004 Dec 30;351(27):2805-16.

435. Larsen M, Sander B, Villumsen JE, Haamann PH, la Cour M, Lund-Andersen H. [Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitor--secondary publication]. *Ugeskr Laeger*2005 Aug 29;167(35):3301-5.
436. Leys A, Zlateva G, Shah SN, Patel M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: results from the VISION study. *Eye (Lond)*2008 Jun;22(6):792-8.
437. Mills E, Heels-Ansdell D, Kelly S, Guyatt G. A randomized trial of Pegaptanib sodium for age-related macular degeneration used an innovative design to explore disease-modifying effects. *J Clin Epidemiol*2007 May;60(5):456-60.
438. National Institute for Clinical Excellence. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. Technology appraisal guidance; no 155. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008.
439. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, Boixadera-Espax A, Garcia-Layana A, Gomez-Ulla-de-Irazazabal F, et al. Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol*2009 Jul;84(7):333-44.
440. Brown A, Hodge W, Kymes S, Cruess A, Blackhouse G, Hopkins R, et al. Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Systematic Drug Class Review and Economic Evaluation. Technology report number 110. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.
441. Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*2008 May;12(16):iii-iv, ix-201.
442. Hollander P. Endocannabinoid blockade for improving glycemic control and lipids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*2007 Feb;120(2 Suppl 1):S18-28; discussion S9-32.
443. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*2006 Nov 11;368(9548):1660-72.
444. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*2005 Apr 16-22;365(9468):1389-97.
445. Van Gaal LF, Scheen AJ, Rissanen AM, Rossner S, Hanotin C, Ziegler O. Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study. *Eur Heart J*2008 Jul;29(14):1761-71.
446. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*2005 Nov 17;353(20):2121-34.
447. Despres JP, Ross R, Boka G, Almeras N, Lemieux I. Effect of rimonabant on the high-triglyceride/ low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat: the ADAGIO-Lipids trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*2009 Mar;29(3):416-23.
448. Florentin M, Liberopoulos EN, Filippatos TD, Kostara C, Tselepis A, Mikhailidis DP, et al. Effect of rimonabant, micronised fenofibrate and their combination on cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother*2008 Nov;9(16):2741-50.
449. Florentin M, Kostapanos MS, Nakou ES, Elisaf M, Liberopoulos EN. Efficacy and safety of ezetimibe plus orlistat or rimonabant in statin-intolerant nondiabetic overweight/obese patients with dyslipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*2009 Dec;14(4):274-82.

450. Hollander PA, Amod A, Litwak LE, Chaudhari U. Effect of rimonabant on glycemic control in insulin-treated type 2 diabetes: the ARPEGGIO trial. *Diabetes Care* 2009 Mar;33(3):605-7.
451. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Apr 2;299(13):1547-60.
452. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Feb 15;295(7):761-75.
453. Rosenstock J, Hollander P, Chevalier S, Iranmanesh A. SERENADE: the Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-naive Diabetic Patients: effects of monotherapy with rimonabant, the first selective CB1 receptor antagonist, on glycemic control, body weight, and lipid profile in drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2169-76.
454. Advisory committee. FDA Briefing Document NDA 21-888 Zimulti (rimonabant). Rimonabant Briefing Document: FDA; 2007.
455. European Medicines Agency. The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia. In: European Medicines Agency Press office, editor. London: European Medicines Agency (EMA); 2008.
456. Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007 Jun;30(3):220-7.
457. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
458. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology* 2009;27(20):3312-8.
459. Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Kopke T, Hertle L, Wulfing C. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. *Oncology* 2008;74(3-4):216-22.
460. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan;10(1):25-34.
461. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24;359(4):378-90.
462. National Guideline Clearinghouse. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2010.
463. Organización Mundial de Gastroenterología. Carcinoma hepatocelular (CHC): una perspectiva mundial. World Gastroenterology Organisation 2009.
464. National Guideline C. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. [10/20/2011] Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2009; Available from: <http://www.guideline.gov>.

465. Hotte S, Waldron T, Bjarnason G, Jewett M, MacKenzie M, Segal R, et al. The use of inhibitors of angiogenesis in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: guideline recommendations. Evidence-based series; no 3-8-4. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2009.
466. Stadler WM. Effective therapy for metastatic renal cancer, whither to now. *J Clin Oncol*2009 Aug 1;27(22):3573-4.
467. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
468. Reddy K. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*2006 Jun;5(1):23-5.
469. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*2009 Nov;20(11):1803-12.
470. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*2008 Aug 1;26(22):3763-9.
471. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*2010 Feb 16;102(4):658-64.
472. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*2007 Jan 11;356(2):115-24.
473. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*2009 Aug 1;27(22):3584-90.
474. Irani J. [Sunitinib versus interferon-alpha in metastatic renal-cell carcinoma]. *Prog Urol*2007 Sep;17(5):996.
475. National Institute for Health and Clinical Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 169. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009.
476. National Institute for Clinical Excellence. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumour. NICE technology appraisal guidance 179 London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2009.
477. Canguilhem G. *Lo normal y lo patológico*. México: Siglo XXI; 1978.
478. Twaddle A. The concept of health status. *Soc Sci & Med*1974;8:29-38.
479. Chatterji S, al. The conceptual basis for measuring and reporting on health. *Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Papers OMS*2002;45:1-20.
480. Bowling A. La medida de la salud. In: Masson E, editor. Barcelona, España1994. p. 1-26.
481. Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C. Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? *Population Health Metrics*2010;8(34).
482. Rosen G. *A History of Public Health*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1993.

483. Thacker SB. Historical development. In: Teutsch SM, Churchill RE, editors. Principles and practice of public health surveillance. New York: Oxford University Press; 1994. p. 3-17.
484. Buehler J. Surveillance. In: Rothman K, Greenland S, Lash T, editors. Modern epidemiology. Third Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 459-80.
485. Foucault M. Vigilar y castigar. México DF: Siglo XXI editores; 1976.
486. Organización Panamericana de la Salud. Módulo IV: Vigilancia epidemiológica. In: Organización Panamericana de la Salud, editor. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Washington: OPS; 2006.
487. García R. Curso de gestión local de salud para técnicos del primer nivel de atención. Décima unidad modular. Vigilancia epidemiológica. Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS) ed. Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social y Universidad de Costa Rica; 2004.
488. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades. Segunda ed. Serie PALTEX para Técnicos Medios y Auxiliares N° 24, editor. Washington: OPS; 2002.
489. Martínez F, Tello O. Vigilancia en salud pública: Una perspectiva histórica. In: Martínez F, editor. Vigilancia epidemiológica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
490. Kaufman J. Social Epidemiology. In: Rothman K, Greenland S, Lash T, editors. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 532-48.
491. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades. Segunda ed. Serie PALTEX para Técnicos Medios y Auxiliares N° 24, editor. Washington: OPS; 2002.
492. Instituto Nacional de Salud (INS). Lineamientos para el sistema de vigilancia y control en salud pública 2009. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2009.
493. Instituto Nacional de Salud (INS). Lineamientos para el sistema de vigilancia y control en salud pública 2012. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
494. Seligman PJ, Gross TP, Braun MM, Arrowsmith JB. PostMarket surveillance of medical products in the United States. In: Lee LM, Teutsch SM, Thacker SB, St. Louis ME, editors. Principles and practice of public health surveillance. New York: Oxford University Press; 2010. p. 339-56.
495. Teutsch SM. Considerations in planning a surveillance system. In: Teutsch SM, Churchill RE, editors. Principles and practice of public health surveillance. New York: Oxford University Press; 1994. p. 18-30.
496. Castellanos PL. Sobre el concepto de salud-enfermedad. Descripción y explicación de la situación de salud. Boletín epidemiológico Organización Panamericana de la Salud 1990;10(4):1-7.
497. Breilh J. Nuevos conceptos y técnicas de investigación. Quito: Centro de estudios y asesoría en salud; 1997.
498. Castellanos PL. La práctica de la vigilancia epidemiológica en la salud pública contemporánea. In: Martínez F, editor. Vigilancia epidemiológica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
499. Breilh J. Derrota del conocimiento por la información: una reflexión necesaria para pensar en el desarrollo humano y la calidad de vida desde una perspectiva emancipadora. *Ciência & Saúde Coletiva* 2000;5(1):99-114.
500. Marx K. Contribución a la crítica de la economía política (1859). Moscú: Progreso; 1989.



501. Parrish RG, Mc Donnell SM, Remington PL. Surveillance for determinants of population health. In: Lee LM, Teutsch SM, Thacker SB, St. Louis ME, editors. Principles and practice of public health surveillance. New York: Oxford University Press; 2010. p. 275-305.
502. Sennett R. La cultura del nuevo capitalismo. Barcelona: Anagrama; 2006.
503. McMullen LM, Herman J. Womens accounts of their decision to quit taking antidepressants. *Qualitative Health Research* 2009 November 1, 2009;19(11):1569-79.
504. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2(8):e124.
505. Young NS, Ioannidis JPA, Al-Ubaydli O. Why current publication practices may distort science. *PLoS Med* 2008;5(10):e201.
506. Jasso-Aguilar R, Waitzkin H. El Estado, las multinacionales y la medicina contemporánea. *Palimpsestus Universidad Nacional de Colombia* 2008;6.
507. Grund J. The societal value of pharmaceuticals: Balancing industrial and healthcare policy. *PharmacoEconomics* 1996;10(1):14-22.
508. Oderda GM. The importance of perspective in pharmacoeconomic analyses. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 2002;16(4):65-9.
509. Marx K. El Capital. Tomo III El proceso global de producción capitalista: Marxismo en red; 1894.
510. Marx K. Salario precio y ganancia (1865). Obras escogidas C Marx y F Engels Tomo II. Moscú: Progreso; 1980.
511. Instituto de estudios sobre políticas de salud (IEPS), Raffo T, Charreau J, Peidro R. Caracterización de la industria farmacéutica Argentina en el contexto de la ausencia de un marco regulatorio. Argentina: Asociación de Agentes de Propaganda Médica; 2007.
512. Foucault M. Historia de la sexualidad I. La voluntad de saber (1977). Vigésimoquinta ed. México DF: Siglo XXI Editores; 1998.
513. Foucault M. Nacimiento de la biopolítica. Resumen del curso en el Collège de France: 1978-1979. *Archipiélago* 1978;30:119-24.
514. World Health Organization. Drug regulation. Global harmonization and the IHC. *Essential Drug Monitor* 2001;30:9-10.
515. Unites States Pharmacopeia (USP). U.S Pharmacopeial Convention. USA 2012 [cited 2012 abril 23 de 2012]; Available from: <http://www.usp.org/>.
516. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). About ICH: History. Geneva: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 2012 [cited 2012 Enero 20 2012]; Available from: <http://www.ich.org/about/history.html>.
517. Prescrire Rédaction. ICH: An exclusive club of drug regulatory agencies and drug companies imposing its rules on the rest of the world. *Prescrire (english version)* 2010;30(317):222-5.
518. Velásquez G, Correa CM. El acceso a los medicamentos en el contexto de los acuerdos internacionales de comercio y las nuevas reglas de propiedad intelectual. Bogotá: Cinep; 2008.
519. Phillips CB. Medicine Goes to School: Teachers as Sickness Brokers for ADHD. *PLoS Med* 2006;3(4):e182.
520. Tiefer L. Female sexual dysfunction: A case study of disease mongering and activist resistance. *PLoS Med* 2006;3(4):e178.
521. Lexchin J. Bigger and better: How Pfizer redefined erectile dysfunction. *PLoS Med* 2006;3(4):e132.

522. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in clinicaltrials.gov: A cross-sectional analysis. *PLoS Med*2009;6(9):e1000144.
523. Association of American Medical Colleges (AAMC). Industry Funding of Medical Education. Report of an AAMC Task Force. Washington: AAMC; 2008.
524. Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*2007;7(1):10.
525. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*1996 Feb;17(1):1-12.