





UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Estado de la investigación clínica en Colombia relacionado con medicamentos en el desarrollo de nuevas moléculas**

**Adriana Marcela Parra Salgado**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias Departamento de Farmacia  
Bogotá D.C., Colombia  
2011

# **Estado de la investigación clínica en Colombia relacionado con medicamentos en el desarrollo de nuevas moléculas**

**Adriana Marcela Parra Salgado**

Trabajo de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Farmacología**

Director:

Doctor Carlos Maldonado M.

Codirectora:

Doctora Sandra Rubiano Z.

Línea de Investigación:

Investigación clínica

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá D.C., Colombia

2011

*Dedico este trabajo a Dios por todas sus bendiciones. A mis queridos padres, por la comprensión, apoyo y tiempo. A mí Hermana, por su incondicional compañía y su apoyo siempre.*

## **Agradecimientos**

Mis más sinceros agradecimientos al Doctor Carlos E. Maldonado M. docente de la Universidad Nacional de Colombia por su apoyo en la realización de este trabajo. A la Doctora Sandra Rubiano por sus valiosas apreciaciones y enseñanzas en este proceso. A Jimmy Vargas y Jeimy Aristizabal por la asesoría prestada. También agradezco al cuerpo docente del área de posgrado de la Universidad Nacional de Colombia.

## Resumen

La realización de la investigación clínica en Colombia se ha incrementado progresivamente, y son pocos estudios que la describen. Se efectuó una investigación descriptiva cualitativa de los 1164 estudios clínicos registrados en INVIMA desde el año 1999 a 2009; los datos faltantes se investigaron en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Como resultados se tiene que los más estudiados fueron los fármacos (88.1%), le siguen estudios de intervención (71%), los medicamentos para el sistema cardiovascular (13%), el patrocinador Merck Sharp & Dohme (22.3%), los estudios fase III (47%), tamaño de muestra entre 200-399 sujetos participantes (19.1%), Diabetes Mellitus (7.3%) y estado de reclutamiento completado (28%). Los estudios clínicos registrados en INVIMA coinciden con los publicados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). La información se recopiló en una base de datos en Excel Windows. Como conclusión Colombia se ha convertido en un país de referencia, por el incremento paulatino de la investigación clínica. Se está realizando investigación en las enfermedades que el gobierno colombiano considera son prioritarias en el sector salud.

**Palabras clave:** estudio clínico, enfermedad, intervención, fases, tratamiento.

## Abstract

Clinical research in Colombia has grown progressively, even though there are very few studies that talk about it. A descriptive, qualitative research took place among the 1164 INVIMA clinical studies registered from 1999 to 2009; the missing data was taken from [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). The results indicate drugs as the most researched subject (88.1%), followed by intervention studies (71%), cardiovascular drugs (13%), the Merck Sharp &

Dohme sponsorship (22.3%), Phase III studies (47%), sample sizes among 200-399 test subjects (19.1%), *Diabetes Mellitus* (7.3%) and completed recruitment status (28%). The INVIMA registered clinical studies match the ones published on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). The information was compiled in a Windows Excel. In conclusion, Colombia has seen a gradual increase in clinical research, thus becoming a reference point to others. New research is underway focusing on the diseases considered most urgent by the Colombian government and the health care system.

**Key words: clinical trial, disease, intervention, phases, treatment.**

# Contenido

|  | Pág. |
|--|------|
| <b>Resumen</b> .....   | V    |
| <b>Lista de gráficos</b> .....   | XII  |
| <b>Lista de tablas</b> .....   | XIV  |
| <b>Introducción</b> .....  | 1    |
| <b>1. Objetivos</b> .....  | 3    |
| 1.1. General.....  | 3    |
| 1.2. Específicos.....  | 3    |
| <b>2. Marco Teórico</b> .....  | 5    |
| 2.1. Definiciones.....   | 5    |
| 2.2. Diseño de los estudios de investigación.....  | 15   |
| 2.3. Estudios preclínicos.....   | 18   |
| 2.4. Fases de un estudio clínico.....  | 18   |
| 2.4.1. Fase 0.....   | 18   |
| 2.4.2. Fase I.....   | 19   |
| 2.4.3. Fase II.....  | 20   |
| 2.4.4. Fase III.....   | 20   |
| 2.4.5. Fase IV.....  | 21   |
| 2.5. Evaluación de la calidad del reporte de un estudio clínico controlado aleatorizado..... | 21   |
| <b>3. Metodología</b> .....  | 25   |
| 3.1. Base de datos.....  | 25   |
| 3.2. Clasificación de la información.....  | 26   |



---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. Legislación en Investigación Clínica en Colombia.....</b>   | <b>27</b> |
| 4.1. Legislación en investigación en salud y clínica en Colombia.....   | 27        |
| 4.1.1. CEDETES.....   | 27        |
| 4.1.2. Leyes y regulación.....  | 28        |
| 4.1.2.1. Ley 29 de 1990.....  | 28        |
| 4.1.2.2. Decreto 585 de 1991.....   | 30        |
| 4.1.2.3. Decreto 393 de 1991.....   | 31        |
| 4.1.2.4. Resolución 13437 de 1991.....  | 31        |
| 4.1.2.5. Resolución 8430 de 1993.....   | 31        |
| 4.1.2.6. Decreto 1290 de 1994.....  | 31        |
| 4.1.2.7. Acuerdo número 08 de 1995.....   | 32        |
| 4.1.2.8. Resolución 3823 de 1997.....   | 33        |
| 4.1.2.9. Resolución 1995 de 1999.....   | 34        |
| 4.1.2.10. Resolución 3596 de 1999.....  | 34        |
| 4.1.2.11. Decreto 2878 de 2001.....   | 34        |
| 4.1.2.12. Resolución 2004009455 de 2004.....  | 34        |
| 4.1.2.13. Resolución 1403 de 2007.....  | 35        |
| 4.1.2.14. Resolución 2378 de 2008.....  | 35        |
| 4.1.2.15. Resolución 2010020508 de 2010.....  | 35        |
| 4.2. Diferencias entre la guía ICH Tripartita y armonizada para la buena práctica clínica en la investigación (BPC) y la regulación colombiana vigente..... | 36        |
| 4.2.1. Consejo Institucional de Revisión / Comité Ético Independiente (CRI / CEI).....  | 37        |
| 4.2.2. Investigadores de los estudios clínicos.....   | 38        |
| 4.2.3. Patrocinador.....  | 40        |
| 4.3. Visión general de la investigación con seres humanos.....  | 40        |
| 4.4. Prioridad en salud vs. enfermedades estudiadas en ensayos clínicos en Colombia.....  | 42        |
| 4.4.1. Prevalencia de enfermedades en la República de Colombia.....   | 43        |

---

|   |           |
|---|-----------|
| 4.5. ¿Por qué hacer investigación en América Latina?.....                     | 44        |
| 4.6. Investigación clínica en Latinoamérica.....                              | 46        |
| 4.6.1. Legislación en México.....   | 48        |
| 4.6.2. Legislación en Argentina.....  | 49        |
| 4.6.3. Legislación en Brasil.....   | 49        |
| 4.6.4. ¿Se considera necesaria la investigación clínica?.....                 | 50        |
| 4.6.5. Investigación clínica y vínculos con la ética en ensayos clínicos..... | 51        |
| 4.6.6. Sitios autorizados para realizar investigación clínica.....            | 51        |
| 4.6.7. Investigación con sustancias controladas.....                          | 52        |
| 4.6.8. Sanciones en estudios clínicos.....                                    | 53        |
| 4.6.9. Reacciones adversas en estudios clínicos.....                          | 53        |
| 4.6.9.1. México.....  | 53        |
| 4.6.9.2. Brasil.....  | 53        |
| 4.6.9.3. Argentina.....   | 53        |
| 4.6.9.4. Colombia.....  | 53        |
| 4.6.10. Seguimiento a la investigación clínica.....                           | 53        |
| <b>5. Procesos de aprobación de un ensayo clínico.....</b>                    | <b>57</b> |
| 5.1. Proceso de evaluación del protocolo de investigación.....                | 57        |
| <b>6. Centros de investigación de excelencia.....</b>                         | <b>63</b> |
| 6.1. COLCIENCIAS.....   | 63        |
| <b>7. Caracterización de los comités de ética en Colombia.....</b>            | <b>67</b> |
| 7.1. Evolución de los comités de ética en Colombia.....                       | 67        |
| 7.1.1. Resolución 8430 de 1993.....   | 67        |
| 7.1.2. Resolución 2378 de 2008.....   | 68        |
| 7.2. Intervención del INVIMA.....   | 69        |
| 7.3. Garantías de los sujetos participantes.....                              | 70        |
| 7.4. Composición de los comités de ética en Colombia.....                     | 73        |
| 7.5. Funciones de los comités de ética en Colombia.....                       | 74        |

---

|   |           |
|---|-----------|
| 7.6. Evaluación de los comités de ética en Colombia.....  | 75        |
| 7.7. Lineamientos de funcionamiento del comité de ética sugerido por la Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia.....                      | 76        |
| 7.7.1. Revisión de aspectos metodológicos.....  | 76        |
| 7.8. Estado actual de la situación de los comités de ética según un estudio realizado por la Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia..... | 79        |
| <b>8. Análisis DAFO de estudios clínicos en Colombia.....</b>   | <b>81</b> |
| 8.1. Debilidades.....   | 81        |
| 8.2. Amenazas.....  | 81        |
| 8.3. Fortalezas.....  | 82        |
| 8.4. Oportunidades.....   | 82        |
| <b>9. Registro público de los estudios clínicos.....</b>  | <b>85</b> |
| 9.1. Responsables del registro.....   | 87        |
| 9.1.1. Disposiciones de la FDA.....   | 87        |
| 9.1.2. Por parte del ICMJE.....   | 88        |
| <b>10. Estudios postmercadeo.....</b>   | <b>93</b> |
| <b>11. Resultados.....</b>  | <b>97</b> |
| 11.1. Base de datos.....  | 97        |
| 11.2. Número de actas consultadas.....  | 98        |
| 11.3. Productos de investigación.....   | 100       |
| 11.4. Tipos de estudios clínicos.....   | 102       |
| 11.5. Estudios clínicos distribuidos por sistemas intervenidos y grupos de medicamentos.....  | 103       |
| 11.6. Patrocinadores de estudios clínicos en Colombia.....  | 106       |
| 11.6.1. Organizaciones de investigación por contrato.....   | 107       |
| 11.7. Tamaño de muestra.....  | 112       |
| 11.8. Fase de estudio clínico.....  | 117       |
| 11.9. Estado de los estudios clínicos en Colombia.....  | 120       |

---

|   |            |
|---|------------|
| 11.10. Indicaciones de tratamiento en los estudios clínicos realizados en Colombia.....   | 123        |
| <b>12. Discusión.....</b>   | <b>131</b> |
| 12.1. Productos en investigación.....   | 132        |
| 12.2. Tipos de estudios clínicos.....   | 133        |
| 12.3. Patrocinadores de estudios clínicos.....  | 133        |
| 12.4. Organizaciones de investigación por contrato.....   | 135        |
| 12.5. Estudios clínicos por sistemas y grupos de medicamentos.....  | 136        |
| 12.6. Tamaño de muestra.....  | 136        |
| 12.7. Fases de los estudios clínicos.....   | 138        |
| 12.8. Tipos de estudio clínico.....   | 143        |
| 12.9. Estado de reclutamiento de los estudios clínicos.....   | 144        |
| 12.10. Enfermedades intervenidas en los estudios clínicos.....  | 148        |
| <b>13. Conclusiones.....</b>  | <b>151</b> |
| <b>A. Anexo: Comités de ética.....</b>  | <b>153</b> |
| <b>B. Anexo: Comités de ética en investigación clínica registrados en Colombia período 1999 a 2009.....</b>                       | <b>157</b> |
| <b>C. Anexo: Sistemas intervenidos y grupos de medicamentos de los estudios clínicos registrados en Colombia 1999 a 2009.....</b> | <b>159</b> |
| <b>D. Anexo: Estado de reclutamiento de los estudios clínicos en Colombia.....</b>  | <b>161</b> |
| <b>E. Anexo: Indicaciones de los estudios clínicos en Colombia.....</b>   | <b>167</b> |
| <b>Bibliografía.....</b>  | <b>171</b> |

## Lista de gráficos

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>Gráfico 2.5.1.:</b> Diagrama de flujo de las fases de progreso de un estudio clínico controlado aleatorizado [20].....                          | 24          |
| <b>Gráfico 5.1.:</b> Proceso de evaluación de un estudio clínico.....  | 58          |
| <b>Gráfico 5.2.:</b> Características de los comités de ética en investigación según reglamentación colombiana.....                                 | 59          |
| <b>Gráfico 5.3.:</b> Funciones de los patrocinadores en investigación clínica.....   | 60          |
| <b>Gráfico 11.1.:</b> Fuentes de información en bases de datos.....  | 98          |
| <b>Gráfico 11.2.:</b> Número total de actas de INVIMA revisadas en diez años.....  | 99          |
| <b>Gráfico 11.3.:</b> Número de actas de INVIMA con información sobre protocolos de investigación.....   | 99          |
| <b>Gráfico 11.4.:</b> Productos en investigación de los estudios clínicos.....   | 100         |
| <b>Gráfico 11.5.:</b> Productos en investigación distribuidos por año de 1999 a 2009 en Colombia.....  | 101         |
| <b>Gráfico 11.6.:</b> Tipos de estudio clínico.....  | 102         |
| <b>Gráfico 11.7.:</b> Estudios clínicos realizados según el sistema intervenido y grupos de medicamentos.....                                      | 103         |
| <b>Gráfico 11.8.:</b> Estudios clínicos realizados según sistema tratados y grupos de medicamentos en Colombia desde 1999 a 2009.....              | 105         |
| <b>Gráfico 11.9.:</b> Patrocinadores de los estudios clínicos multinacionales y nacionales de 1999 a 2009 en Colombia.....                         | 108         |
| <b>Gráfico 11.10.:</b> Organizaciones de investigación por contrato que registraron estudios clínicos año a año en Colombia desde 1999 a 2009..... | 111         |
| <b>Gráfico 11.11.:</b> Fases de los estudios clínicos realizados en Colombia de 1999 a 2009.....   | 117         |

---

|   |     |
|---|-----|
| <b>Gráfico 11.12.:</b> Universidades e instituciones académicas que realizaron estudios clínicos fase I, II, III y IV ..... | 120 |
| <b>Gráfico 11.13.:</b> Fases de estudios clínicos año a año en Colombia.....  | 122 |
| <b>Gráfico 11.14.:</b> Estado de los estudios clínicos realizados en Colombia 1999 a 2009.....                              | 123 |
| <b>Gráfico 11.15.:</b> Estado de los estudios clínicos realizados en Colombia año a año desde 1999 a 2009.....              | 124 |
| <b>Gráfico 11.16.:</b> Indicaciones de los estudios clínicos en Colombia desde 1999 a 2009.....                             | 128 |

## Lista de tablas

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Tabla 2.5.1.:</b> Lista de comprobación de la información para el reporte de un estudio clínico controlado aleatorizado [20].....                      | 23          |
| <b>Tabla 4.1:</b> Reglamentación en investigación en Colombia.....  | 29          |
| <b>Tabla 4.2:</b> Listado de enfermedades definidas como prioridad en salud vs enfermedades estudiadas en ensayos clínicos en Colombia [22].....          | 42          |
| <b>Tabla 4.3:</b> Número de estudios clínicos realizados en Latinoamérica en 6 años en Colombia [41].....   | 46          |
| <b>Tabla 4.4:</b> Características regulatorias en estudios clínicos Latinoamérica [41].....   | 47          |
| <b>Tabla 5.1:</b> Requisitos para la aprobación de los estudios clínicos en países de Latinoamérica.....  | 61          |
| <b>Tabla 7.1:</b> Lineamientos para el funcionamiento del comité de ética en investigación clínica de AVANZAR – Colombia.....                             | 77          |
| <b>Tabla 9.1:</b> Tiempos para el registro de estudios clínicos según <i>FDA</i> .....  | 89          |
| <b>Tabla 9.2:</b> Datos básicos para el registro público de los estudios clínicos [73].....   | 89          |
| <b>Tabla 9.3:</b> Criterios estándar de <i>ICMJE</i> para el registro público de estudios clínicos [73].....  | 90          |
| <b>Tabla 11.1:</b> Productos en investigación por año en Colombia desde 1999 a 2009...  | 101         |
| <b>Tabla 11.2:</b> Patrocinadores nacionales en Colombia de 1999 a 2009.....  | 109         |
| <b>Tabla 11.3:</b> Porcentaje de inscripción de estudios clínicos por las organizaciones de investigación por contrato desde 1999 a 2009 en Colombia..... | 110         |
| <b>Tabla 11.4:</b> Porcentaje organizaciones de investigación por contrato que registraron estudios clínicos en Colombia desde 1999 a 2009.....           | 111         |
| <b>Tabla 11.5:</b> Frecuencias de registro de tamaño de muestra en estudios clínicos en Colombia por año.....   | 113         |
| <b>Tabla 11.6:</b> Frecuencias de registro de tamaño de muestra en estudios clínicos en Colombia por patrocinadores.....                                  | 115         |
| <b>Tabla 11.7:</b> Patrocinadores según las fases de investigación clínica desde 1999 a 2009 en Colombia.....   | 118         |
| <b>Tabla 11.8:</b> Indicaciones de los estudios clínicos en Colombia de 1999 a 2009.....  | 129         |

---

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabla 12.1:</b> Frecuencias de productos en investigación.....  | 132 |
| <b>Tabla 12.2:</b> Frecuencias de patrocinadores de estudios clínicos.....   | 134 |
| <b>Tabla 12.2.1:</b> Patrocinadores nacionales de estudios clínicos en 2010.....   | 135 |
| <b>Tabla 12.3:</b> Patrocinadores extranjeros en alianza con centros de investigación en Colombia 2010.....                            | 136 |
| <b>Tabla 12.4:</b> Frecuencias de los estudios clínicos por sistemas en Colombia.....  | 137 |
| <b>Tabla 12.5:</b> Frecuencias de los estudios clínicos por medicamentos.....  | 137 |
| <b>Tabla 12.6:</b> Frecuencias según fase III y patrocinadores de los estudios clínicos....  | 139 |
| <b>Tabla 12.7:</b> Frecuencias según fase II y patrocinadores de los estudios clínicos.....  | 139 |
| <b>Tabla 12.8:</b> Frecuencias según fase IV y patrocinadores de los estudios clínicos....   | 140 |
| <b>Tabla 12.9:</b> Frecuencias según fase I y patrocinadores de los estudios clínicos.....   | 140 |
| <b>Tabla 12.10:</b> Estudios clínicos de fase I realizados en instituciones universitarias en Colombia.....                            | 141 |
| <b>Tabla 12.11:</b> Estudios clínicos de fase II realizados en instituciones universitarias en Colombia.....                           | 141 |
| <b>Tabla 12.12:</b> Estudios clínicos de fase III realizados en instituciones universitarias en Colombia.....                          | 141 |
| <b>Tabla 12.13:</b> Estudios clínicos de fase IV realizados en instituciones universitarias en Colombia.....                           | 142 |
| <b>Tabla 12.14:</b> Instituciones privadas que realizaron estudios clínicos de fase III.....   | 142 |
| <b>Tabla 12.15:</b> Instituciones privadas que realizaron estudios clínicos de fase IV.....  | 143 |
| <b>Tabla 12.16:</b> Frecuencias según tipo de estudio clínico.....   | 143 |
| <b>Tabla 12.17:</b> Estado de reclutamiento de estudios clínicos realizados en Colombia.....   | 144 |
| <b>Tabla 12.18:</b> Estado de reclutamiento “completado” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.....                  | 145 |
| <b>Tabla 12.19:</b> Estado de reclutamiento “en reclutamiento” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.....            | 145 |
| <b>Tabla 12.20:</b> Estado de reclutamiento “activo no reclutamiento” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.....     | 146 |
| <b>Tabla 12.21:</b> Estado de reclutamiento “aún no reclutamiento” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.....        | 147 |
| <b>Tabla 12.22:</b> Estado de reclutamiento “enrolamiento por invitación” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador..... | 147 |
| <b>Tabla 12.23:</b> Estado de reclutamiento “retirado” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.....                    | 147 |
| <b>Tabla 12.24:</b> Indicaciones de los estudios clínicos realizados en Colombia.....  | 149 |



## Introducción

Se ha observado que se introdujo la investigación clínica en el país promoviendo el interés en los médicos clínicos<sup>1</sup> en productos de investigación novedosos que además ofrecían algunas ventajas respecto a los ya conocidos y comercializados. Este aspecto brindó la oportunidad de aumentar en los galenos la capacidad humana en tecnología y de mejorar las condiciones de salud de los potenciales pacientes; este hecho se presentó en Colombia y en varias regiones del mundo a través del tiempo (1). Adicionalmente una vez los médicos han conocido el proceso de un estudio de esta naturaleza, con el tiempo han ido adquiriendo la capacidad de continuar realizándolos con mas experiencia cada vez.

El estado colombiano se ha destacado, a nivel nacional e internacional, por la calidad de la ley en investigación clínica, caso de la Resolución 8430 de 1993 (2), que facilitó el desarrollo científico en esta materia, considerando aspectos éticos avanzados, estudios en población vulnerable, con radiofármacos, con tejidos, en radiaciones, entre otros. La Resolución 2378 de 2008 (3) acordó la evaluación a los actores en investigación clínica.

Son muy escasos los estudios realizados en el país acerca de la investigación clínica que se realiza. En este sentido, el presente trabajo contribuye a avanzar en la comprensión de las características de la investigación clínica y a efectuar una aproximación de su estado en nuestro medio. Así, resultó importante determinar las particularidades de los estudios clínicos registrados en el país, estableciéndose así el objeto de la presente investigación, y además a identificar información que contribuya a ampliar los conocimientos sobre esta área. En éste sentido se destaca lo siguiente: ¿cuáles son los productos de investigación que se están estudiando en el país?, ¿cuáles son las enfermedades que se intervienen?, ¿qué tipos de estudios clínicos se llevan a cabo en

---

<sup>1</sup> Comunicación Personal OMS 2010

Colombia?, ¿qué fases de estudios son las más frecuentes?, ¿qué patrocinadores invierten en investigación? y ¿en qué estado de reclutamiento se encuentran los estudios clínicos que se han registrado en Colombia?

De otro lado, se ha evidenciado un creciente interés en las diferentes entidades sociales relacionadas con la investigación clínica, se tiene que las universidades públicas están liderando la regulación para comités de ética, la industria farmacéutica promueve conversatorios, las entidades gubernamentales modifican la legislación, las entidades privadas dedicadas a la investigación promueven capacitaciones, los investigadores se interesan en recibir información adicional sobre buenas prácticas clínicas, entre otros aspectos de gran relevancia.

# 1. Objetivos

## 1.1 Objetivo General

Determinar el estado de la investigación clínica en Colombia desde el año 1999 hasta el 2009, identificando sus principales características en nuestro contexto.

## 1.2 Objetivos Específicos

- Identificar las políticas públicas y la normatividad actual en investigación clínica en Colombia.
- Describir los criterios que deben cumplir los sitios de investigación para ser calificados como centros de investigación de excelencia.
- Identificar los productos en investigación que con más frecuencia se estudian en la investigación clínica en el país.
- Identificar las fases de estudios clínicos que predominan en la investigación con seres humanos.
- Identificar el estado de los estudios clínicos registrados en el país.
- Identificar los tamaños de muestra en los estudios clínicos.
- Identificar las enfermedades y sistemas más frecuentemente investigados en estudios clínicos.
- Identificar los tipos de estudios clínicos que se realizan.
- Describir los patrocinadores que llevan a cabo investigación clínica.
- Determinar la frecuencia de medicamentos usados en investigación clínica.
- Determinar las fases, el estado del estudio, medicamentos, tamaño de muestra, enfermedades, tipo de estudio que realizan los patrocinadores en los estudios clínicos.
- Identificar los comités de ética en investigación que asisten los estudios clínicos en Colombia.
- Estimar las dificultades, amenazas, fortalezas y oportunidades en el desarrollo de la investigación clínica en Colombia.
- Describir el estado de los estudios postmercadeo y el registro público de los ensayos clínicos.



## 2. Marco teórico

### 2.1 Definiciones [4,5,6,7,8,9,10,11,12,37]

**2.1.1 Acceso Expandido:** se refiere a cualquiera de los procedimientos de la Administración de Medicamentos y Alimentos - *Food and Drug Administration (FDA*, por sus siglas en inglés), tal como uso compasivo, trayectoria paralela, nuevo fármaco en investigación (*Investigation new drug, IND* por sus siglas en inglés). Nuevo fármaco en investigación: Un nuevo medicamento, antibiótico o medicamento biológico que se utiliza en una investigación clínica. También incluye un producto biológico utilizado *in vitro* para fines de diagnóstico y tratamiento en el contexto de *IND*. En los estudios, se distribuyen los medicamentos experimentales a los sujetos participantes que no pueden acceder a los tratamientos disponibles para su condición y que no se encuentren incluidos en la actualidad en investigaciones clínicas que además estén en curso.

**2.1.2 Asignación Aleatoria:** método basado en la oportunidad de que los participantes del estudio, sean asignados a un grupo de tratamiento. La aleatorización minimiza las diferencias entre los grupos, debido a la distribución equitativa de las personas con características especiales en todos los brazos del ensayo. Los investigadores no saben cuál tratamiento es mejor. De lo que se conoce en ese momento, cualquiera de los tratamientos elegidos podrían ser benéficos para el participante.

**2.1.3 Aprobación (en relación a los Consejos de Revisión Institucional –CRI):** es la decisión afirmativa del Consejo de Revisión Institucional (CRI) que el estudio clínico fue revisado y puede ser conducido en la institución dentro de los lineamientos establecidos por el CRI, la institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

**2.1.4 Asignación Aleatoria:** es el proceso de asignar los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control, utilizando el azar para determinar la asignación y con esto reducir el sesgo.

**2.1.5 Autoridades Regulatorias:** asociaciones que tienen el poder de regular. En los lineamientos de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, el término Autoridades Regulatorias incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos generados y aquellas que realizan inspecciones. Algunas veces se refiere a esas organizaciones como autoridades competentes.

**2.1.6 Bienestar (de los sujetos del estudio):** se refiere a la integridad física y mental de los sujetos que participan en un estudio clínico.

**2.1.7 Biológico:** la *FDA* los define como: “Un producto de un virus, suero terapéutico, antitoxina, vacuna, sangre, componente sanguíneo o su derivado, producto alergénico o un producto análogo (...) aplicable a la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad o condiciones humanas.”

**2.1.8 Brazo del estudio:** cualquiera de los grupos de tratamiento en un ensayo aleatorizado. La mayoría de los ensayos aleatorizados tienen dos "brazos", pero algunos tienen tres "brazos", o incluso más.

**2.1.9 Buena Práctica Clínica (BPC):** un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

**2.1.10 Cegamiento/Enmascaramiento:** se define como: “Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen la(s) asignación(es) al tratamiento”. Un ensayo aleatorizado es "ciego" si al participante no se le expresa en que brazo del estudio se encuentra. Un ensayo clínico es "ciego" si los participantes no son conscientes de si se encuentran en el grupo experimental o en el grupo control del estudio, también se denomina enmascaramiento. El cegamiento simple habitualmente se refiere a que el (los) sujeto(s) desconoce(n) la asignación y cegamiento doble representa que el (los) sujeto(s), investigador(es), monitor y en algunos casos, el analista de la información, desconocen la asignación al tratamiento.

**2.1.11 Clínica:** perteneciente o fundamentado en la observación y el tratamiento de los participantes, a diferencia de las ciencias teóricas o básicas.

**2.1.12 Código de Identificación del Sujeto:** un identificador único que el investigador asigna a cada sujeto del estudio para proteger la identidad de éste y que se usa en lugar del nombre del sujeto, cuando el investigador reporta eventos adversos y/o algún otro dato relacionado con el estudio.

**2.1.13 Cohorte:** en epidemiología, un grupo de personas con algunas características en común.

**2.1.14 Comité de Ética Independiente (CEI):** una organización independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), integrada por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del(los) investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y materiales que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio. El estado

legal, la composición, función, los requerimientos regulatorios y de operación de los Comités de Ética Independientes pueden diferir entre los países, pero deben permitir que el Comité de Ética Independiente actúe de acuerdo con la BPC según se describe en la guía.

**2.1.15 Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) (Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad, Comité de Monitoreo, Comité de Monitoreo de Datos):** un comité independiente de monitoreo de datos que el patrocinador puede establecer para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la evaluación de la eficacia y recomendar al patrocinador si se debe continuar, modificar o detener un estudio.

**2.1.16 Comparador (Producto):** un producto en investigación o comercializado (por ejemplo, control activo) o placebo utilizado como referencia en un estudio clínico.

**2.1.17 Confidencialidad:** el no revelar a otros, que no sea personal autorizado, información propiedad del patrocinador o la identidad de un sujeto. Otra definición incluye, confidencialidad en cuanto a los participantes del ensayo se refiere a mantener la confidencialidad incluyendo su identidad personal y toda la información médica personal. Se debe obtener el consentimiento de los participantes antes del ensayo para el uso de los registros con propósitos de verificación de datos y la garantía que se mantendrá la confidencialidad.

**2.1.18 Consejo de Revisión Institucional (CRI):** una organización independiente integrada por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión constante del protocolo de estudio, las enmiendas y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

**2.1.19 Consentimiento Informado:** un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de una forma de consentimiento informado escrita, firmada y fechada. Otra definición comprende lo siguiente: Proceso de aprendizaje de los hechos claves en un ensayo clínico antes de decidir si participar o no. El consentimiento informado se debe considerar como un proceso continuo, durante todo el estudio, que permite el proporcionar información a los participantes. Para ayudar a alguien a decidir si participar o no, los médicos y enfermeras involucrados en el ensayo, explican los detalles del estudio.

**2.1.20 Criterios de Elegibilidad:** resumen de los criterios de selección de los participantes, incluye criterios de inclusión y exclusión.

**2.1.21 Criterios de Inclusión y Exclusión:** las normas médicas o sociales que determinan si una persona puede o no ser permitida para ingresar en un ensayo

clínico. Estos criterios se basan en factores como la edad, el sexo, el tipo y etapa de una enfermedad, antecedentes de tratamiento y otras condiciones médicas. Es importante señalar que los criterios de inclusión y exclusión no se utilizan para rechazar a los individuos de forma personal, sino a identificar a los participantes adecuados y mantener la seguridad de estos.

**2.1.22 Datos Fuente:** toda la información en registros originales y copias certificadas de los registros originales de hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un estudio clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (registros originales o copias certificadas).

**2.1.23 Desenlace final:** resultado general para el que el protocolo está diseñado a evaluar. Los desenlaces finales comunes son toxicidad severa, progresión de la enfermedad o la muerte.

**2.1.24 Dispositivo Medico:** la *FDA* lo define como un instrumento, aparato, implemento, máquina, estrategia, implante, reactivo in vitro u otro artículo relacionado o similar, incluyendo un componente o parte o accesorio que se intenta usar en el diagnóstico de enfermedades u otras condiciones o en la curación, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en el hombre, o que intenta afectar la estructura o función del cuerpo del hombre, que no pretende ejercer su propósito primario a través de acciones químicas dentro del cuerpo del hombre y que no depende de la metabolización para alcanzar cualquier propósito primario.

**2.1.25 Documentación:** todos los registros, en cualquier forma (incluyendo pero no limitándose a registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos [scans], rayos x y electrocardiogramas) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas.

**2.1.26 Documento del consentimiento informado:** documento que describe los derechos de los participantes del estudio, incluye detalles sobre la investigación, tales como su propósito, duración, procedimientos requeridos y contactos clave. Se explican en el documento de consentimiento informado los riesgos y beneficios potenciales. El participante decide si debe o no firmar el documento. El consentimiento informado no es un contrato y el participante puede retirarse del estudio en cualquier momento.

**2.1.27 Documentos Esenciales:** documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales.

**2.1.28 Eficacia:** la eficacia respecto a un medicamento o tratamiento. La máxima capacidad de un medicamento o tratamiento para producir un resultado, independientemente de la dosis. Un medicamento pasa a los ensayos de eficacia si es efectivo a la dosis de prueba y en contra de la enfermedad para la cual se prescribe. En el procedimiento de mandato por la *FDA*, la Fase II de ensayos clínicos prueban la eficacia y los ensayos de fase III la confirman.



**2.1.29 Epidemiología:** rama de la ciencia médica que se ocupa del estudio de la incidencia, la distribución y el control de una enfermedad en una población.

**2.1.30 Enmienda al Protocolo:** una descripción escrita de cambio(s) o aclaración(es) formal(es) de un protocolo.

**2.1.31 Error Tipo I:** en la prueba de Hipótesis ocurre cuando la hipótesis nula se acepta cuando verdaderamente es falsa.

**2.1.32 Error Tipo II:** en la prueba de Hipótesis ocurre cuando la hipótesis nula es rechazada de manera equivocada.

**2.1.33 Estado de reclutamiento del estudio clínico:** indica el estado actual de un estudio, si se encuentra planeado, en curso o completado. Las posibles valoraciones son las siguientes:

1. Completado: El estudio ha concluido normalmente, los participantes ya no son examinados ni se encuentran en tratamiento (ej. la última visita del último paciente ha ocurrido).
2. Reclutamiento: los participantes están siendo seleccionados e incluidos.
3. Activo no en reclutamiento: el estudio está en curso (ej. los pacientes están siendo examinados o tratados), pero el enrolamiento<sup>1</sup> ha finalizado.
4. Terminado: el reclutamiento y enrolamiento de los participantes se ha detenido antes de tiempo y no se reanuda, los participantes no están siendo examinados o tratados.
5. Suspensión: el reclutamiento o enrolamiento de los participantes se ha detenido antes de tiempo, pero potencialmente se reanuda.
6. Todavía no en reclutamiento: los participantes todavía no están siendo reclutados o enrolados.
7. Enrolamiento por invitación: los participantes están (o estarán) siendo seleccionados de una población determinada.
8. Retiro: el estudio se detuvo prematuramente, antes del enrolamiento del primer participante.

**2.1.34 Estudio Clínico:** cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) en investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Así mismo un ensayo clínico es un estudio de investigación para responder a preguntas específicas acerca de las vacunas o las nuevas terapias o nuevas maneras de utilizar tratamientos conocidos. Los ensayos clínicos (también llamados investigación médica y estudios de investigación) se utilizan para determinar si los nuevos medicamentos o tratamientos son seguros y efectivos. Los ensayos clínicos realizados cuidadosamente son la manera más rápida y segura de

---

<sup>1</sup> Para la FDA el enrolamiento es el acto de la firma de los sujetos que participan en un estudio. El proceso consiste tanto en la evaluación de los criterios de elegibilidad como el suministrar la información del consentimiento informado.

encontrar tratamientos que sirven en las personas. Los ensayos se dividen en cuatro fases: Fase I se intenta identificar las dosis que son bien toleradas y seguras de un nuevo fármaco o tratamiento, en un grupo pequeño de sujetos (doce), la Fase II proporciona datos preliminares sobre eficacia y la relación con la dosis, se amplía el estudio a un grupo mayor de personas, la Fase III suministra datos definitivos sobre la eficacia y las tasas de los efectos secundarios más frecuentes, se amplía el estudio a un grupo aún mayor de personas y la fase IV se realiza después que el tratamiento con medicamentos ha sido autorizado y comercializado.

**2.1.35 Estudio Clínico Abierto:** un ensayo clínico en el que los médicos y los participantes saben qué fármaco o vacuna se está administrando.

**2.1.36 Estudio Clínico Aleatorizado:** estudio en el que los participantes son asignados aleatoriamente (es decir, al azar) a uno de dos o más grupos de tratamiento de un ensayo clínico. En ocasiones se utilizan placebos.

**2.1.37 Estudio Multicéntrico:** un estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo pero en más de un lugar y por lo tanto, realizado por más de un investigador.

**2.1.38 Evento Adverso (EA):** cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste.

**2.1.39 Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria):** cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:

- Resulta en fallecimiento.
- Amenaza la vida.
- Requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
- Da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa o
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

**2.1.40 Farmacocinética:** los procesos (en un organismo vivo) de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento o vacuna.

**2.1.41 Fármacos aprobados:** la Administración de Alimentos y Medicamentos - *FDA* debe aprobar una sustancia como fármaco antes de que pueda ser comercializado. El proceso de aprobación implica varios pasos incluyendo estudios preclínicos en laboratorio y en animales, los estudios clínicos de seguridad y eficacia, la presentación de una solicitud de nuevo fármaco por el fabricante del medicamento, revisión de la solicitud por la *FDA* y aprobación o rechazo de la solicitud por la *FDA*.

**2.1.42 Food and Drug Administration (FDA) - Administración de Alimentos y Medicamentos:** la Administración de Alimentos y Medicamentos -

*Food and Drug Administration (FDA*, por sus siglas en inglés) del departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, es el organismo responsable de garantizar la seguridad y eficacia de todos los medicamentos, productos biológicos, vacunas y dispositivos médicos, incluyendo los utilizados en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por VIH, el SIDA y las infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA. La *FDA* también trabaja con la industria de bancos de sangre para proteger el suministro nacional de sangre.

**2.1.43 Folleto del Investigador (“Investigator’s Brochure”, en inglés):** una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) en investigación que es relevante para el estudio del (de los) producto(s) en investigación en seres humanos.

**2.1.44 Formulario de Reporte de Caso (FRC) (“Case Report Form” [CRF] en inglés):** un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al patrocinador sobre cada sujeto del estudio.

**2.1.45 Grupo Experimental:** según Laporte se define como “el grupo que recibe el tratamiento que se desea evaluar, en contraposición al grupo de referencia, que recibe placebo o bien un tratamiento activo ya conocido, aceptado y establecido.”

**2.1.46 Grupo Control:** la norma por la cual se evalúan las observaciones experimentales. En muchos ensayos clínicos, a un grupo de pacientes se les proporcionará un medicamento o tratamiento experimental, mientras que al grupo control se les proporciona ya sea un tratamiento estándar para la enfermedad o un placebo.

**2.1.47 Hipótesis:** una suposición o presunción avanzadas como base para el razonamiento o la argumentación o una guía para la investigación experimental.

**2.1.48 Intención de tratar:** análisis de resultados de los ensayos clínicos que incluyen todos los datos de los participantes en los grupos a los cuales fueron asignados al azar, incluso si nunca recibieron el tratamiento.

**2.1.49 Intervenciones:** las intervenciones primarias en un estudio son fármacos, vacuna, evaluación del comportamiento, dispositivo, procedimiento o transferencia de genes.

**2.1.50 Investigador:** un investigador médico a cargo de llevar a cabo un protocolo de estudio clínico. Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza la investigación clínica. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

**2.1.51 Investigador/Institución:** expresión que significa “El investigador y/o la Institución, cuando lo estipulen los requerimientos regulatorios aplicables.”

**2.1.52 Medicamento experimental:** un medicamento que no está autorizado por la *FDA*, para su uso en seres humanos o como un tratamiento para una condición particular.

**2.1.53 Opinión (en relación al Comité de Ética Independiente):** el juicio y/o la asesoría proporcionada por un Comité de Ética Independiente (CEI).

**2.1.54 Organización de Investigación por Contrato (OIC) (“Contract Research Organization” [CRO], por sus siglas en inglés):** una persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.

**2.1.55 Patrocinador:** un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/controlar y/o financiar un estudio clínico.

**2.1.56 Patrocinador – Investigador:** un individuo que inicia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación se administra, o se entrega, o se utiliza por el sujeto. El término no incluye a ninguna persona que no sea un individuo (esto es, no incluye a una corporación o a una agencia). Las obligaciones de un patrocinador - investigador incluyen tanto las de un patrocinador como las de un investigador.

**2.1.57 Placebo:** un placebo es una píldora inactiva, líquido o en polvo que no tiene valor de tratamiento. En los ensayos clínicos, los tratamientos experimentales son a menudo comparados con placebo para evaluar la eficacia del tratamiento.

**2.1.58 Estudios postmercadeo:** conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos, del uso agudo o crónico de los fármacos, en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.

**2.1.59 Producto en Investigación:** una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.

**2.1.60 Protocolo:** un documento que describe el(los) objeto(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el protocolo. En los lineamientos de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización el término protocolo se refiere al protocolo y a las enmiendas al protocolo. También se define como un plan de estudio en el cual se basan todos los ensayos clínicos. El plan es cuidadosamente diseñado para proteger la salud de los participantes, así como

responder a preguntas de investigación específicas. Un protocolo describe qué tipos de personas pueden participar en el ensayo, el calendario de pruebas, los procedimientos, los medicamentos, las dosis y la duración del estudio. En un ensayo clínico, los participantes de un protocolo son examinados regularmente por el personal de investigación para monitorear su salud y para determinar la seguridad y la eficacia de su tratamiento.

**2.1.61 Reacción Adversa Medicamentosa (RAM):** en la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica(s) no pueda(n) establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para modificación de la función fisiológica.

**2.1.62 Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada:** una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Manual del Investigador para un producto en investigación no aprobado, o inserto de empaque/resumen de las características de un producto aprobado).

**2.1.63 Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica – REDPARF:** es un foro para la armonización de la reglamentación farmacéutica, en la que participan las autoridades reguladoras de medicamentos de la región, representantes de organismos de integración económica tales como la Comunidad del Caribe (CARICOM), Mercado Común del Sur (MERCOSUR), Tratado del Libre Comercio de América del Norte (TLCAN), la Asociación Latinoamericana de Integración (ALADI) y la Comunidad Andina. También de la industria farmacéutica, de grupos de consumidores, académicos, representantes de asociaciones regionales de profesionales y de otros grupos interesados de todas las subregiones del continente.

**2.1.64 Relación Riesgo Beneficio:** el riesgo para los participantes individuales y los beneficios potenciales. La relación riesgo beneficio puede ser diferente dependiendo de la enfermedad que se padece.

**2.1.65 Sesgo:** cuando un punto de vista evita un juicio imparcial sobre cuestiones relacionadas con un tema. En los estudios clínicos, el sesgo es controlado por el cegamiento y la asignación al azar.

**2.1.66 Sub-investigador:** cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio, para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio y/o tomar

decisiones importantes relacionadas con este (por ejemplo asociados, residentes, becario de investigación).

**2.1.67 Sujeto del Estudio:** un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor del (de los) producto(s) en investigación o como un control.

**2.1.68 Sujetos Vulnerables:** individuos cuyo deseo de participar en un estudio clínico puede ser mal influenciado por la expectación, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o de una venganza por parte de los miembros superiores de una jerarquía en caso de rehusarse a participar. Por ejemplo los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tal como estudiantes de medicina, odontología, químico-fármaco-biológica y de enfermería, personal subordinado de hospital y laboratorio, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas que están detenidas/recluidas. Otros sujetos vulnerables incluyen a los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos de minoría, personas sin hogar, nómadas, refugiados, menores y aquellos que no pueden dar su consentimiento.

**2.1.69 Testigo Imparcial:** una persona independiente del estudio, que no puede ser influenciada de mala fe por el personal involucrado en el estudio, quien está presente en el proceso de la obtención del consentimiento informado si el sujeto o el representante del sujeto legalmente aceptado no sabe leer y quien lee la forma de consentimiento informado y cualquier otra información escrita proporcionada al sujeto.

**2.1.70 Tipo de estudio:** las técnicas principales de investigación utilizadas en un protocolo de observación, los tipos son el objeto, la duración, la selección y el control de tiempo.

**2.1.71 Toxicidad:** un efecto adverso producido por un medicamento que es perjudicial para la salud de los participantes. El nivel de toxicidad asociada con un fármaco puede variar dependiendo de la condición a tratar.

**2.1.72 Tratamiento estándar:** un tratamiento actualmente de uso amplio y aprobado por la *FDA*, que se considera efectivo en el tratamiento de una enfermedad o condición específicas.

**2.1.73 Uso Compasivo:** un método de proporcionar terapia experimental antes de la aprobación final de la *FDA* para su uso en seres humanos. Este procedimiento se utiliza en individuos muy enfermos que no tienen otras opciones de tratamiento. A menudo, la aprobación debe ser obtenida de la *FDA* para el "uso compasivo" de un medicamento o terapia, analizado caso por caso.

**2.1.74 Validez externa:** grado en que las conclusiones obtenidas con la muestra de la población que participa en un estudio pueden ser generalizadas a su población de referencia o a otras poblaciones, lugares, momentos e investigadores.

**2.1.75 Validez interna:** grado en que los grupos experimentales y de referencia han sido formados y cotejados de tal manera que las diferencias observadas entre ellos

---

en las variables dependientes estudiadas pueden atribuirse solamente a la intervención sometida a investigación.

## 2.2 Diseños de los estudios de investigación

Un tratamiento implica cualquier intervención tal como una cirugía, una recomendación, un medicamento que sirva para modificar el curso de una enfermedad; bien para prevenirla, curarla o usarla como paliativo para el final de la vida [12].

Para determinar el efecto de un tratamiento sobre una condición médica, se pueden realizar estudios observacionales o experimentales [13]. En los primeros el investigador observa al paciente que tenga una condición de la que necesite determinar sus características o bien, no hacer ninguna intervención, o llevar a cabo estudios donde el factor de interés sea determinar el pronóstico con un tratamiento. La ventaja de estos estudios es la viabilidad, y la desventaja es que puede haber diferencias sistemáticas entre los grupos de pacientes que no se deben solamente al tratamiento y que pueden hacer que las conclusiones sean erróneas [12].

Los estudios experimentales tienen las siguientes características: la selección de un grupo de pacientes que se someten a una intervención, el seguimiento del manejo a través del tiempo y la medición de los resultados. En los estudios clínicos controlados, el investigador mide los resultados con el fin de reducir los sesgos al comparar los grupos; la asignación de los sujetos es aleatoria para determinar los resultados de cada grupo de tratamiento. En los estudios es posible medir resultados en salud como muerte, enfermedad, disconfort, discapacidad o insatisfacción [12].

Los pacientes se eligen de un grupo numeroso de acuerdo a una condición de interés para el estudio, se asignan de forma aleatoria, se dividen en grupos: uno experimental (se expone a la intervención que se cree es la mejor del momento) y el grupo control (se trata con la intervención comparable). En este último el grupo puede recibir placebo, tratamiento usual o el mejor existente. En ambos grupos se estudia estrictamente el curso de la enfermedad y las diferencias en el resultado se atribuyen a la intervención [12].

La estructura de los estudios clínicos controlados apunta a disminuir los sesgos al comparar los tratamientos; la validez depende de la distribución equitativa de los determinantes pronósticos en los grupos de tratamiento [8].

El tamaño de la muestra<sup>2</sup> está afectada por varios factores: los criterios de inclusión y exclusión, la invitación a participar al sujeto potencial, la autorización que el sujeto

---

<sup>2</sup> La muestra según la definición de Laporte [8] es la fracción seleccionada de una población determinada, que es representativa de la población de referencia y de tamaño suficiente. Ruiz [7] define muestra como un grupo de unidades seleccionada de un grupo de mayor tamaño (población) en la que cuando la selección es al azar (probabilística) se espera que las conclusiones sobre el grupo mayor sean válidas.

conceda, que el sujeto permita la aleatorización, que siga las instrucciones del investigador con la existencia de contraindicaciones, las enfermedades concomitantes, entre otras. Si el tamaño de la muestra es pequeño, el estudio falla en la respuesta de la pregunta de investigación, pero si es muy amplio, se hace difícil conducir el estudio y los costos son más elevados.

El objetivo de calcular el tamaño de la muestra es tomar el número apropiado de sujetos de investigación. Para estimar el número correcto en estudios clínicos analíticos o experimentales, se debe tomar en consideración el error tipo I y II y la probabilidad de cometerlos [13].

La intervención depende de características como generalizabilidad, complejidad y fuerza. La primera representa la probabilidad del uso de la intervención en la práctica clínica usual; la complejidad significa que la intervención se pueda reflejar en lo complicado de los tratamientos del mundo real en todas las alternativas, y la fuerza de si la intervención es suficientemente diferente de los manejos alternativos, y se refiere a lo que se espera que dicha intervención afecte el resultado [12].

En un estudio [14] se determinó si la generalizabilidad se podría afectar en los estudios en los cuales la intervención era elegida o aleatorizada tanto en los participantes como en los médicos. Si la generalizabilidad se afecta, se reduce la validez externa. En un estudio sin cegamiento y aleatorio, se evidenció que cuando los sujetos fueron asignados a una intervención que no deseaban, expresaban resentimiento y desmoralización. Esto ocasiona dos efectos: uno directo que implica que no hayan buenos resultados por la falta de adherencia al tratamiento y otro indirecto por el efecto placebo, que tiende hacia lo negativo. Estas preferencias pueden introducir sesgos que provoquen disminución de la validez interna.

En otro estudio se estableció que del 48% al 100% de los pacientes estaban de acuerdo en elegir el tratamiento de preferencia y 25% al 70% aceptaron la aleatorización. Las características basales determinaron que no había un patrón a favor de la aleatorización o las preferencias en cuanto a los grupos, la socio-demografía o las diferencias clínicas evidentes. Se concluyó que las preferencias en las intervenciones tienen un impacto limitado en la validez interna y externa de los estudios aleatorizados[14].

Los grupos de comparación [12] son muy importantes, pues a través de la comparación de los resultados con intervenciones diferentes es posible determinar cuál es el más apropiado. Los grupos de comparación son de intervención, de observación, placebo, atención clínica habitual y de no intervención. En el grupo de observación se establece si el grupo con tratamiento tiene resultados adecuados vs los sujetos observados (en este grupo puede presentarse el efecto Hawthorne, consiste en que las personas tienen la tendencia de cambiar su comportamiento cuando notan que hay atención e interés especiales hacia ellos). En el grupo que recibe placebo se determina si el grupo que lo recibe es diferente respecto al otro tratado. Se ha observado que el placebo administrado con convicción, disminuye síntomas en aproximadamente un tercio de los pacientes (efecto placebo). Respecto al cuidado clínico habitual se establece si el grupo que se trata con el medicamento experimental tiene mejor resultado que el que recibe el cuidado médico habitual. En un grupo de no intervención se comparan los resultados del grupo de sujetos con tratamiento vs no tratamiento midiendo los efectos totales del cuidado médico.



---

Respecto a la asignación del tratamiento, la aleatorización es la mejor manera de estudiar los efectos de la intervención clínica, es la forma adecuada de distribuir los pacientes de modo equitativo y así crear grupos comparables; en los cuales las características de los pacientes sean semejantes y los factores pronósticos se distribuyan en los grupos. Para estudios con muestra pequeña, se prefiere realizar una aleatorización estratificada; en la que las características de la población se relacionan fuertemente con los resultados y los pacientes tienen niveles similares de factor pronóstico [12].

El ciego (*blinding* o *masking*, en inglés) en un estudio clínico tiene como objetivo eliminar sesgos relacionados con el cambio de comportamiento en el reporte de resultados de forma sistemática y que este hecho afecte la validez interna del estudio. El ciego en el ensayo clínico toma lugar en la asignación del tratamiento, con los sujetos participantes, con los investigadores y con los investigadores que evalúan los resultados. El simple ciego se refiere a que el sujeto no conoce la intervención; esto reduce el efecto placebo. El doble ciego representa el desconocimiento por parte de los investigadores y su equipo y de los sujetos participantes acerca del tratamiento asignado. En la técnica de triple ciego, tanto el investigador como el sujeto y el evaluador de los resultados desconocen la intervención asignada. Cuando se usa el cegamiento, es esencial que los investigadores revisen regularmente la integridad del protocolo por medio de la evaluación de los sujetos y del personal del estudio en su nivel de conocimiento. Cuando no es posible el cegamiento, el diseño del estudio debe ser controlado respecto al sesgo del investigador (si es parcial) usando evaluadores independientes para que provean una evaluación enmascarada. Cuando no es posible el cegamiento del sujeto, el diseño del estudio debe ser controlado por sesgo esperado (si es parcial), por la evaluación regular de la integridad de los protocolos cegados; evaluando cualquier cambio en la credibilidad que el sujeto tiene del tratamiento y las expectativas del sujeto, asegurando su adecuada aleatorización [7,8].

El análisis más utilizado de los resultados de un estudio clínico, es el análisis por intención de tratar. En este, el estudio de los sujetos se realiza como si se hubiese recibido el tratamiento inicialmente asignado. La ventaja de esta técnica es que previene los sesgos de la posible interpretación de los resultados en el estudio clínico. La desventaja es que si muchos sujetos no recibieron el tratamiento al cual fueron aleatorizados no se observen las diferencias en la efectividad; si esto sucede, implica que el tratamiento experimental no es efectivo [12].

Según Fletcher los estudios clínicos se clasifican en aquellos que describen los resultados de una intervención en términos de su uso en situaciones ideales o de la "vida real". Los estudios de eficacia indican que el tratamiento funciona adecuadamente bajo circunstancias ideales (el paciente recibe la intervención ofrecida, sigue completamente las instrucciones, se brinda el mejor cuidado médico posible, hay ausencia de factores extraños de otras enfermedades). Si se pregunta, el tratamiento funciona adecuadamente en condiciones reales, el estudio que la responde es el estudio clínico de efectividad. En este, los pacientes no toman el tratamiento asignado, algunos lo abandonan, otros toman por su decisión otros tratamientos no asignados, la calidad de los centros de salud y de los médicos es baja.

## 2.3 Estudios preclínicos [6]

En los estudios preclínicos de desarrollo de un medicamento, se evalúan los efectos farmacológicos tanto *in vivo* como *in vitro* en animales de laboratorio, también se estudia la toxicidad del mismo. Se establece la geno-toxicidad, la absorción, el metabolismo, la toxicidad de los metabolitos y la velocidad en la cual el medicamento y sus metabolitos son excretados del organismo.

En el estudio preclínico por ejemplo, la *FDA* requiere a los patrocinadores como mínimo el perfil de la farmacología del medicamento, determinar la toxicidad aguda en al menos dos especies animales y conducir estudios de corta duración sobre toxicidad de 2 semanas a 3 meses. La información se solicita dependiendo de la duración de uso propuesta para la sustancia en el ensayo presentado.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación en personas en las cuales se prueba si el nuevo producto funciona de manera óptima. El estudio responde a unas preguntas científicas y trata de verificar las mejores vías para prevenir, detectar, diagnosticar o tratar una enfermedad. Las personas que son sujetos participantes contribuyen en gran medida a ampliar el conocimiento y acelerar el progreso de la investigación contra esa enfermedad que padece, además reciben el tratamiento más actualizado posible; puesto que se escoge la mejor terapia para comparar. El proceso implica que cada fase de prueba se encuentre completa y los datos sean analizados. Con base a esos análisis, los investigadores determinan si el agente probado muestra suficiente beneficio para continuar con la siguiente fase.

## 2.4 Fases de un estudio clínico

Las fases de la investigación clínica de un medicamento que no se encuentra probado, se dividen en I, II, III y IV, no se conducen de forma secuencial sino que se traslapan, se mencionan a continuación.

### 2.4.1 Fase 0 [6,17]

Es la primera etapa en la prueba de medicamentos quimioterapéuticos en seres humanos. Los patrocinadores solicitan a la agencia regulatoria, *FDA*, el permiso para realizar las pruebas en humanos (*Investigational New Drug Application - IND*, por sus siglas en inglés) como estudios exploratorios para reducir recursos y tiempo en las fases iniciales del desarrollo del fármaco que ha demostrado efectos farmacológicos prometedores, a la vez que se cumplen con los requerimientos reguladores y se mantiene la seguridad del sujeto participante.

La duración es de más de seis meses hasta un año.

Objetivo: La fase cero se utiliza para estudios con medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer que se han diseñado para estudio, se determinan las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento con el fin de ayudar a los investigadores a establecer un régimen de dosificación racional para las pruebas en los ensayos clínicos. Se administran unas dosis limitadas, tanto en número como en concentración, con el fin de disminuir los riesgos en el paciente. Debido a que el comportamiento de fármacos y biológicos es diferente en animales y humanos, la fase cero permite establecer esa caracterización; por la escasa y limitada exposición de los sujetos, en dosis, número de días y número de sujetos; se reducen los riesgos. Esta etapa no tiene beneficio terapéutico en los sujetos, además existe un muy pequeño riesgo por el uso de dosis muy bajas de la medicación.

También sirve para determinar más rápidamente si el medicamento no produce los efectos deseados y evitar continuar el estudio en fases I, II y III. Los tiempos de fase I a III demoran hasta una década.

El número de sujetos a incluir es de diez a quince.

Algunas de las ventajas del estudio son: la utilización de muy bajas dosis, la duración de la exposición a las dosis es limitada (ej. siete días), identificación temprana de fracasos terapéuticos, disminución de plazos para el desarrollo de medicamentos para intervención en cáncer. Debido a que los resultados obtenidos en esta fase pueden ayudar a mejorar la eficiencia y probabilidad de éxito en los estudios posteriores, también aportarían información para la evaluación de los efectos de un agente a nivel molecular y ayudarían a optimizar la selección de las dosis iniciales para estudios posteriores. De igual manera, desarrollarían un programa de aumento de dosis de forma razonable y paulatina en el tiempo para encontrar la dosis más alta con un nivel aceptable de efectos adversos en el paciente.

Dentro de las desventajas de los estudios fase 0 se encuentran que al utilizar dosis bajas de medicamento es probable que en algunos pacientes no haya beneficio terapéutico, también que no mejore el resultado de la participación del sujeto y que se retrase su participación en otro estudio o con una terapia.

## **2.4.2 Fase I [4,5,6,17,18]**

Es el primer paso de aproximación del nuevo medicamento en investigación para uso en los seres humanos, que puede ser conducido en pacientes (con enfermedades específicas, por ejemplo cáncer) o sujetos voluntarios normales, el monitoreo es estricto y se realiza en pocos sitios de investigación.

La duración es de 9 a 18 meses.

Objetivo: En esta fase se determina la vía de administración y rango de dosis apropiada relativa a la seguridad y toxicidad; permite obtener evidencia temprana de efectividad. Se recopila suficiente información acerca de la absorción, distribución en el organismo y

posible toxicidad del medicamento, efectos farmacológicos que permitan el buen diseño y validez científica del estudio de fase II. También incluyen estudios del metabolismo, relación estructura - actividad y mecanismos de acción del medicamento en los humanos para explorar los procesos de las enfermedades. Se establece la dosis más alta que se considere conveniente para su análisis posterior, con un nivel aceptable de efectos secundarios, también los eventos adversos asociados con dosis crecientes; con el fin de obtener evidencia temprana de la efectividad. Así mismo como herramienta para explorar fenómenos biológicos o procesos de enfermedades.

El número de pacientes oscila entre 20 a 80.

### **2.4.3 Fase II [4,5,6,17,18]**

Después que en la fase I se han identificado las dosis y la seguridad se realiza la fase II para la evaluación de seguridad y eficacia, como primera consideración y con mayor énfasis en población con la condición o enfermedad específica. Esta fase es usualmente bien controlada, en pequeña escala y los sujetos son hospitalizados para ser estrechamente monitoreados.

La duración fluctúa entre 1 a 3 años para ser completada.

Objetivo: Determinar las dosis efectivas máximas y mínimas (rango de dosis), se estudia la farmacocinética, se continúa la investigación en los sujetos con énfasis en eficacia y seguridad, así como establecer los efectos secundarios en tiempo corto y asociados a los riesgos del medicamento.

Se realizan en un número limitado de sujetos entre 100 a 300.

Adicionalmente son realizados estudios simultáneos en animales para obtener información sobre seguridad a largo plazo. Si los estudios demuestran la utilidad y seguridad del medicamento, se continúa con la fase III.

### **2.4.4 Fase III [4,5,6,17,18]**

Los estudios de fase III se desarrollan con la evidencia previa de efectividad solamente cuando los resultados son prometedores en las fases I y II. Son estudios controlados en los que se compara la nueva intervención con el tratamiento estándar y/o con placebo. La asignación de los sujetos es aleatoria usualmente por métodos computadorizados. El número de personas con la condición médica de estudio puede ser de varios cientos a miles, en diversos países y centros; esto como reflejo del uso en los pacientes para quienes finalmente se administrará la intervención; que además será usada de la misma manera por los médicos clínicos en la práctica habitual después de la comercialización.

La duración del estudio puede ser de 2 a 5 años.

Objetivo: obtener más información acerca de la efectividad y seguridad que posteriormente se utilizará para evaluar la relación riesgo - beneficio del medicamento y proveer una base adecuada para las etiquetas, el inserto y la prescripción médica.

Las personas que participan en el estudio clínico hacen parte del grupo de investigación que incluye médicos, enfermeras, nutricionistas, entre otros. Este personal monitorea la salud de los sujetos participantes y ofrecen instrucciones específicas acerca del estudio; durante él hasta la finalización.

### **2.4.5 Fase IV [4,5,6,17,18]**

Después de aprobada la comercialización del medicamento por la agencia regulatoria, se inician los estudios fase IV. El número de sujetos incluye miles.

Objetivo: determinar los efectos secundarios y otros problemas que no hayan surgido durante las fases anteriores, para probar diferentes dosis y esquemas de dosificación, evaluar medicamentos de liberación prolongada, para monitorear la efectividad y seguridad a largo plazo en condiciones de la “vida real”, también estudiar el producto en subgrupos de población como mujeres, niños y minorías. Además se pretende determinar los eventos adversos que solamente pueden ser detectados después de su uso extenso en cientos a miles de sujetos. Los datos obtenidos sirven para actualizar la información de las etiquetas del envase e insertos, para reevaluar la aprobación de mercadeo cuando está indicado, del mismo modo para familiarizar y aumentar el uso en los médicos de la práctica clínica habitual. La *FDA* ha establecido un sistema de recopilación de información para monitorear eventos adversos y toxicidad de los medicamentos así como mal funcionamiento de dispositivos.

Una vez el patrocinador ha obtenido la aprobación para la comercialización del producto, debe enviar a la *FDA* la información acerca de eventos adversos o nuevos hallazgos, del mismo modo los profesionales de la salud deben hacer el reporte y enviarlo a la agencia regulatoria y/o al fabricante del producto.

## **2.5 Evaluación de la calidad del reporte de un estudio clínico controlado aleatorizado**

Dado el aumento del número de estudios clínicos realizados nivel mundial fue importante que un grupo de 30 expertos se reunieran con el fin de diseñar lineamientos que les permitieran evaluar los estudios clínicos aleatorizados. Es de resaltar que hasta esa época no se tenía evidencia suficiente que no fuera optima la calidad de los estudios. El trabajo realizado constituyo el inicio de la hoy denominada Declaración *Consolidated Standards for Reporting Trials - CONSORT* (por sus siglas en inglés) [8,20].

La iniciativa fue apoyada por la Asociación Médica Mundial, revistas médicas, Centro Nacional de Coordinación de Metodología de la investigación en nombre del

Departamento de Salud del Reino Unido, entre otras instituciones públicas y privadas. La primera reunión se llevó a cabo en 1993 en Ottawa (Canadá) donde editores de revistas médicas, investigadores clínicos, epidemiólogos y metodólogos trabajaron para conseguir los objetivos, como resultado se obtuvo un documento de 32 ítems y un diagrama de flujo que describe el progreso del estudio. Estas herramientas permiten que los investigadores informen como se llevó a cabo el estudio clínico controlado y en la actualidad es aplicado en investigación con seres humanos en las que se usan diversas intervenciones como medicamentos, cirugías, en odontología y en productos herbales. Con el fin de mejorar la declaración realizada en Canadá se decidió unir el grupo con otro independiente de Chicago que trabajó por el mismo interés. Luego de la reunión de esos expertos se obtuvo como producto la declaración *CONSORT* unificada que posteriormente se publicó en 1996 por primera vez. Posteriormente se realizó una actualización del documento que incluyó aspectos científicos y la explicación de los ítems que se deben tener presentes para evaluar el estudio, esta se publicó en 2001. En el año 2007 se realizó un documento complementario a la declaración *CONSORT* que incluía la elaboración y la explicación de los ítems a evaluar se denominó Documento E&E; la organización recomienda sean leídas junto a los demás documentos relacionados y las extensiones de *CONSORT* para el mejor entendimiento. En el año 2010 se publicó de forma simultánea en ocho revistas médicas. Fue de interés de la organización *CONSORT* realizar la evaluación del impacto del uso de la declaración en las publicaciones científicas de investigación clínica. Para cumplir lo anterior compararon los estudios clínicos publicados de 1994 a 1998 y se determinó que mejoró la calidad de los informes publicados de los estudios clínicos controlados usando como guía la declaración *CONSORT*. En las siguientes páginas se muestran la lista de comprobación para comunicar un estudio clínico y el diagrama de flujo del progreso de las fases de un estudio clínico aleatorizado de dos grupos. (ver lista 1.5.1 y gráfico 1.5.1).

En una revisión [20] se evaluó la metodología de los estudios con tratamientos alternativos, por medio de la declaración *CONSORT*. Se evaluó la intervención con reflexología en mujeres con cáncer de seno. Se concluyó que se requiere gran precisión y planificación para tener en cuenta la multitud de amenazas a la validez interna y externa en este tipo de estudios. También se determinó que la práctica de realizar el análisis comparativo del estudio con la declaración *CONSORT* debe ser usualmente utilizada en los estudios que incluyan tratamientos alternativos, para hacer extensiva la efectividad de estas terapias a múltiples pacientes con enfermedades que requieren aproximaciones de tratamientos paliativos.

## 2.5.1. LISTA DE COMPROBACION DE LA INFORMACION PARA EL REPORTE DE UN ESTUDIO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado \*

| Sección/tema                             | Ítem nº | Ítem de la lista de comprobación  | Informado en página nº |
|--|---------|---|------------------------|
| <b>Título y resumen</b>                  |         |   |                        |
|  | 1a      | Identificado como un ensayo aleatorizado en el título   |                        |
|  | 1b      | Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")   |                        |
| <b>Introducción</b>                      |         |   |                        |
| Antecedentes y objetivos                 | 2a      | Antecedentes científicos y justificación  |                        |
|  | 2b      | Objetivos específicos o hipótesis   |                        |
| <b>Métodos</b>                           |         |   |                        |
| Diseño del ensayo                        | 3a      | Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación  |                        |
|  | 3b      | Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación   |                        |
| Participantes                            | 4a      | Criterios de selección de los participantes   |                        |
|  | 4b      | Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos   |                        |
| Intervenciones                           | 5       | Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente  |                        |
| Resultados                               | 6a      | Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron  |                        |
|  | 6b      | Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)  |                        |
| Tamaño muestral                          | 7a      | Cómo se determinó el tamaño muestral  |                        |
|  | 7b      | Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción   |                        |
| <b>Aleatorización:</b>                   |         |   |                        |
| Generación de la secuencia               | 8a      | Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria  |                        |
|  | 8b      | Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)  |                        |
| Mecanismo de ocultación de la asignación | 9       | Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones |                        |
| Implementación                           | 10      | Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones   |                        |
| Enmascaramiento                          | 11a     | Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo   |                        |
|  | 11b     | Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones  |                        |

### GRAFICO 2.5.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS FASES DE PROGRESO DE UN ESTUDIO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO



#### CONSORT 2010 Diagrama de flujo

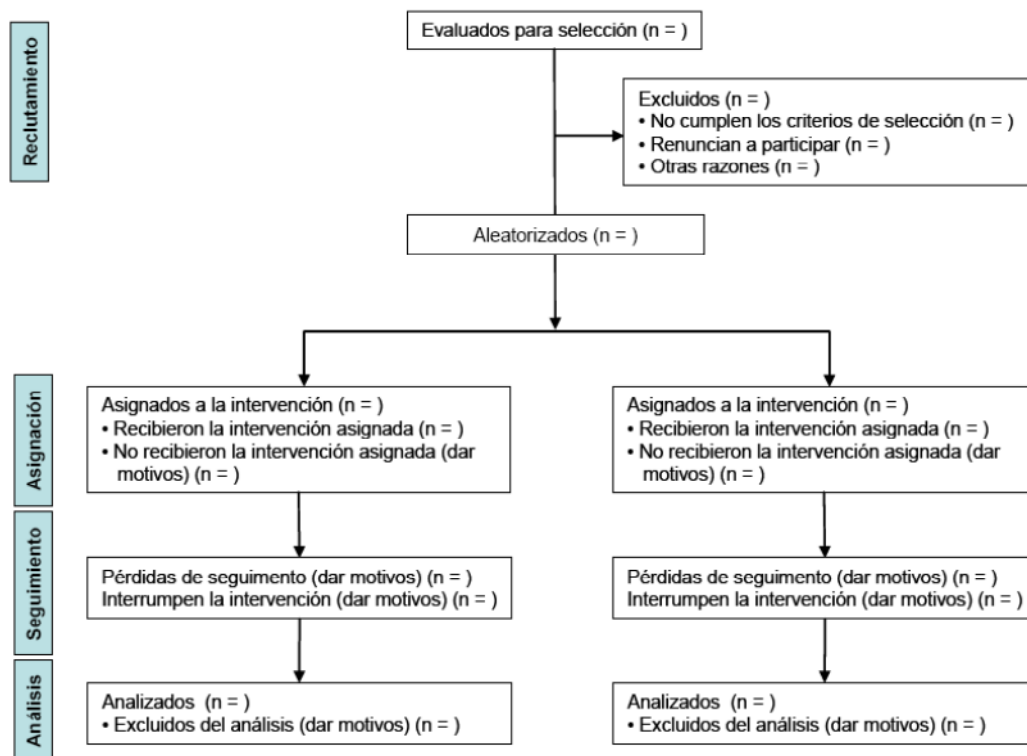


Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de dos grupos (esto es, reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis)



## 3. Metodología

**Tipo de estudio:** Investigación cualitativa descriptiva.

### 3.1 Base de datos

El universo de los datos sobre estudios clínicos en Colombia se recopiló de las actas públicas de INVIMA, en las que se hace referencia a los protocolos de investigación. La información se basa en las entidades o personas que realizan una solicitud, el número de protocolo y el título del estudio. A partir de los datos hallados se investigó en otras fuentes de información bien sea estructuradas (clinicaltrials.gov, páginas de patrocinadores, registro de resultados de estudios clínicos) y no estructuradas (buscadores) para completar los datos faltantes.

Se efectuó la investigación de la totalidad de las actas públicas de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora del INVIMA, desde 1999 a 2009, que en total sumaron 458. El objetivo de revisar el universo de las actas fue captar la mayor información posible respecto a los protocolos de investigación registrados; hubo datos únicos que permitían detectar un solo estudio clínico y posteriormente la información faltante se perfeccionaba con la investigación en las fuentes de información consultadas.

Se halló que a medida que pasaban los años la información de las actas de INVIMA variaba. El banco de datos de estudios clínicos de la *FDA*, denominado clinicaltrials.gov, que está disponible de forma gratuita al público, permitió la colección de información nueva tal como fase de estudio clínico y estado de reclutamiento del estudio también la complementación de información sobre molécula, fase, título del estudio, patrocinador y tamaño de la muestra.

La necesidad de completar los datos surgió por varios factores. El primer factor consistió en que en INVIMA en los primeros años se suministraba bastante información y posteriormente era más escasa. El segundo factor se relaciona con el hecho de que la inscripción de la información en clinicaltrials.gov es desde el año 2005 aproximadamente. Esto también responde las diferencias encontradas, sobre los datos no registrados y no hallados en ninguna de las fuentes de información.

## 3.2 Clasificación de la información

De la información que se obtuvo, se procedió a clasificarla de acuerdo a si se trataba de la fase de estudio, el estado de reclutamiento, los productos en investigación, el tamaño de muestra, las enfermedades a intervenir, el tipo de estudio y los patrocinadores.

Cada uno de estos apartados a su vez se subclasificaban, teniendo así que las fases de estudio se numeraron como I, II, III y IV; las fases IIa y IIb y IIIa y IIIb se incluyeron en los grupos II y III respectivamente, con el fin de optimizar el análisis estadístico. El estado de reclutamiento del estudio clínico se catalogó según las definiciones halladas en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) como completado, en reclutamiento, activo no reclutamiento, terminado, completado tiene los resultados, suspendido, aún no reclutamiento, enrolamiento por invitación, retirado, activo, tiene resultados - no reclutamiento, cancelado, descontinuado y disponible.

Respecto a los productos en investigación se numeraron como sigue: fármacos, biológicos, dispositivos, reactivos para diagnóstico, suplementos dietarios y productos herbales. Los fármacos se clasificaron en grupos según el sistema del organismo que afectaban basado en un texto de farmacología.

Los tamaños de la muestra se agruparon en rangos de doscientos. En relación a las enfermedades a tratar la clasificación se realizó según el sistema del organismo que fué intervenido.

Los tipos de estudios se agruparon según las definiciones encontradas en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en estudios de intervención, observacionales y de acceso expandido.

Los patrocinadores encontrados se clasificaron como nacionales e internacionales, públicos y privados, universidades e instituciones académicas y organizaciones de investigación por contrato (OIC).

El análisis de las variables mencionadas con anterioridad se realizó en los 10 años (1999 a 2009) para determinar la dinámica en el tiempo. La base de datos se llevó a cabo en Windows Excel. Las frecuencias de las variables se determinaron y se analizaron por medio de tablas dinámicas en Excel<sup>(1)</sup>.

---

<sup>1</sup> Las tablas dinámicas son una forma interactiva que permite resumir grandes volúmenes de datos numéricos, para realizar consultas y análisis en profundidad, calculan subtotales, resumen los datos por categorías y subcategorías, expanden y contraen niveles de datos para destacar resultados, permiten filtrar, ordenar, agrupar y dar formato a los datos. (Windows Vista Office online).

## **4. Legislación en investigación clínica en Colombia**

### **4.1 Legislación en investigación en salud y clínica en Colombia**

En el contexto de la legislación colombiana la población tiene varios derechos aplicables a la investigación clínica, entre ellos acceder a la salud, al conocimiento y a la vida. En la Constitución Política de Colombia de 1991 se establece en el preámbulo: "El pueblo de Colombia en ejercicio de su poder soberano (...) y con el fin de fortalecer la unidad de la Nación y asegurar a sus integrantes la vida, la convivencia, el trabajo, la justicia, la igualdad, el conocimiento, la libertad y la paz, dentro de un marco jurídico (...) "[21].

La investigación en Colombia ha evolucionado progresiva y positivamente hacia el fortalecimiento de la gestión, el incremento en la provisión de recursos financieros para la investigación en salud y el aumento en la cantidad de grupos de investigación en el país [22].

#### **4.1.1 CEDETES**

En el documento del Ministerio de la Protección Social del año 2007 que se cataloga como documento técnico para consenso, perteneciente al Centro para el Desarrollo y Evaluación de Políticas y Tecnologías en Salud Pública – CEDETES, se encuentran las acciones del gobierno en materia de salud pública e investigación en salud.

El Gobierno colombiano promueve la investigación en salud con el fin de superar desafíos prioritarios [22] a saber:

- Disminuir la carga de enfermedad del país.
- Estimular la producción del conocimiento en temas prioritarios para Colombia.
- Integrar la investigación nacional al contexto global.
- Evaluar la relación entre inversión en investigación en salud y carga de enfermedad (estado de la brecha 10/90 en Colombia).
- Implementar un proceso sistemático y permanente de priorización y jerarquización.
- Mejorar las capacidades para el progreso de las investigaciones en salud pública, en políticas y sistemas de salud.
- Fortalecer el recurso humano que investiga en salud.

- Garantizar la continuidad del financiamiento (Ej. proyectos, grupos, programas, centros, etc.) emprender proyectos en temas prioritarios y que demuestren resultados positivos.
- Fortalecer grupos de desarrollo incipiente que trabajen en las prioridades del país.

El actual Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - COLCIENCIAS<sup>1</sup> direcciona la investigación en salud y el desarrollo de los adelantos científicos; ha financiado más de 1.000 proyectos de investigación y ha promovido alianzas a nivel nacional e internacional. Las líneas de acción a nivel nacional y regional son investigación básica biomédica, investigación clínica e investigación en salud pública [22,23].

Las funciones de esta institución consisten en evaluar y realizar recomendaciones al plan estratégico de investigación en salud, asesorar convocatorias, evaluar los proyectos, valorar programas de investigación, hacer parte de los Consejos que asignan los recursos, entre otros.

Para el año 2007 se crearon 1156 grupos de investigación relacionados con la generación de conocimiento en salud, aquellos que trabajan en investigación clínica tuvieron una participación del 35% y la investigación en el área Oncológica alcanzó el 25%, de la registrada en COLCIENCIAS en la plataforma Sistema Nacional de Información Científica y Tecnológica - Scienti [23].

En lo referente a estudios clínicos, la reglamentación colombiana se origina en la Resolución 8430 de 1993, la cual se destacó por ser una de las mejor diseñadas en Latinoamérica según la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica – REDPARF [11].

La Ley colombiana ha presentado una evolución progresiva y positiva que ha permitido el desarrollo de los avances en ciencia y tecnología, abarca políticas e instituciones, funciones de las instituciones, sus funcionarios y evaluadores estatales. En la tabla 4.1 se presenta en orden cronológico la legislación señalando el aspecto principal regulado por la misma y que se reseña más adelante.

## 4.1.2 Leyes y regulación

**4.1.2.1 Ley 29 de 1990 (Febrero 27) [24].** En esta Ley se dictan las disposiciones que el tecnológico. En este sentido las funciones del estado son las siguientes: incorporar la ciencia y tecnología a los programas de desarrollo económico y social, formular planes de ciencia y tecnología a mediano y largo plazo, relacionar todas las actividades de

---

<sup>1</sup> Es la entidad que debe promover las políticas públicas para fomentar la ciencia, tecnología e innovación en Colombia. Las políticas tenderán a la producción de conocimiento, a edificar la capacidad de los científicos y a favorecer el uso del conocimiento. La misión es ser líder en el diseño, orientación y evaluación de la política nacional de ciencia, tecnología e innovación, que sea ejecutable y que contribuya al desarrollo del país en el ámbito económico y social. La visión es ser la organización que sirva al modelo de desarrollo productivo y social en investigación en innovación.

ciencia y tecnología en áreas afines dentro de las universidades, la comunidad científica y el sector privado del país. Para cumplir con estos objetivos el gobierno debe apoyarse en diversas instituciones estatales, debe estimular la innovación en el sector, ha de importar tecnología científica, se compromete a organizar el Sistema Nacional de Información Científica y Tecnológica y ha de suministrar incentivos a la creatividad del recurso humano colombiano competente.

**Tabla 4.1:** Reglamentación en investigación en Colombia.

| Reglamentación colombiana     | Descripción   |
|-------------------------------|---|
| Ley 29 de 1990                | Fomento a la investigación en el país   |
| Decreto 585 de 1991           | Creación Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología   |
| Decreto 393 de 1991           | Asociaciones científicas  |
| Resolución 13437 de 1991      | Comités de ética hospitalaria, respeto de individuos en la voluntad de participar en investigación    |
| Resolución 8430 de 1993       | Requisitos para realización de investigación clínica  |
| Decreto 1290 de 1994          | Funciones de INVIMA   |
| Acuerdo numero 8 de 1995      | Creación comisión revisora de medicamentos y sala especializada de medicamentos                       |
| Resolución 3823 de 1997       | Funciones Comisión revisora de INVIMA Ciencia y Tecnología  |
| Resolución 1995 de 1999       | Norma para el manejo de historias clínicas  |
| Resolución 3596 de 1999       | Creación comité asesor para selección de proyectos de investigación científica y tecnológica          |
| Decreto 2878 de 2001          | Regulación sobre Fondo de investigación en salud  |
| Resolución 9455 de 2004       | Reporte de eventos adversos de medicamentos y preparaciones farmacéuticas con registro sanitario      |
| Resolución 1403 de 2007       | Criterios administrativos y técnicos del modelo de gestión del servicio farmacéutico y procedimientos |
| Resolución 2378 de 2008       | Funciones y responsabilidades de los actores en investigación clínica                                 |
| Resolución 2010020508 de 2010 | Periodicidad de reacciones adversas en la fase de investigación clínica con medicamentos en humanos   |

Las funciones del Gobierno en ciencia estipuladas por la Constitución Nacional son:

- Modificar los estatutos de las entidades estatales que pertenecen al área de ciencia y tecnología para crear, vincular o adscribir entidades necesarias para su adecuado funcionamiento.
- Dictar la reglamentación necesaria para que el gobierno, representado en las entidades estatales descentralizadas, realice alianzas estratégicas con la empresa privada en pro del desarrollo de proyectos de investigación, creación de tecnologías y demás actividades científicas y tecnológicas.
- La reglamentación de incentivos a los investigadores(as) Nacionales relacionados con capacitación en el exterior.
- Regulación de los contratos de fomento de actividades científicas y tecnológicas.

El Gobierno se apoya en COLCIENCIAS para la evaluación de las necesidades del país en ciencia y tecnología, y por medio del Ministerio de Hacienda y Crédito Público incluye el presupuesto para financiarlas; por ejemplo el pago para las importaciones de bienes y equipos destinados a ciencia y tecnología. Adicionalmente el Consejo Nacional de Política Económica y Social – CONPES determina las cuantías de los recursos aprobados de los proyectos o actividades de investigación y desarrollo tecnológico.

La tecnología puede proceder de un proveedor, persona natural o compañías extranjeras, por lo que el Gobierno Nacional incentiva la transferencia de tecnología aplicando exenciones, descuentos tributarios y ventajas fiscales. El desarrollo en ciencia y tecnología también es impulsado por la gestión de los diplomáticos y cónsules en el extranjero, realizando actividades de actualización en metodologías y técnicas de investigación científica y tecnológica, con el fin de contextualizar al país en el avance mundial.

El Gobierno dispone de los medios de comunicación masiva estatales para hacer pública la evolución en esta materia.

**4.1.2.2 Decreto 585 de 1991 (Febrero 26) [25].** Se crea el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología. En el decreto 585 de 1991 se define al Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología como sigue: "(...) es un sistema abierto, no excluyente, del cual forman parte todos los programas, estrategias y actividades de ciencia y tecnología, independientemente de la institución pública o privada o de la persona que los desarrolle (...)". Entre los programas que administra se encuentran: el Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud, el Programa de Ciencias Básicas, el Programa de Ciencias Sociales y Humanas, el Programa de Desarrollo Tecnológico Industrial y Calidad, el Programa de Ciencia y Tecnologías Agropecuarias, el Programa de Ciencias del Medio Ambiente y el Hábitat, y el Programa de Estudios Científicos de la Educación. Se define el programa de Ciencia y Tecnología de la siguiente manera: "un ámbito de preocupaciones científicas y tecnológicas estructurado por objetivos, metas y tareas fundamentales, que se materializa en proyecto y otras actividades complementarias que realizarán entidades públicas o privadas, organizaciones comunitarias o personas naturales."

**4.1.2.3 Decreto 393 de 1991 (Febrero 8) [26].** Por medio de este decreto, se legisla lo referente al Gobierno y a las entidades descentralizadas frente a la formación de asociaciones para la actividad científica y tecnológica, y crear proyectos de investigación y tecnología. Las asociaciones se crean y organizan con corporaciones, fundaciones y sociedades, bien sea civiles o comerciales; sin ánimo de lucro. El Gobierno podrá realizar alianzas estratégicas mediante la compra y venta de acciones con la asociación.

Los objetivos de las alianzas son los siguientes: adelantar proyectos de investigación científica, crear, fomentar, desarrollar y financiar las empresas dedicadas a investigación que sean innovadoras y trabajen según las necesidades del país, organizar centros, parques y empresas con visión científica y tecnológica, formar y capacitar el recurso humano en pro de la ciencia y tecnología, negociar, aplicar y adaptar tecnologías Nacionales o extranjeras, asesorar la negociación, crear fondos para el desarrollo, mantenimiento y renovación de equipos científicos, realizar seminarios, cursos y eventos en ciencia y tecnología, financiar publicaciones y otorgar premios y distinciones a investigadores de grupos de investigación.

Las contribuciones pueden ser bien en dinero o en especie; que pueden consistir en: “conocimiento, patentes, material bibliográfico, instalaciones, equipos y trabajo de científicos, investigadores, técnicos y demás personas que el objeto requiera.” Es posible que provengan de la industria.

**4.1.2.4 Resolución 13437 de 1991 (Noviembre 1) [27].** Por medio de esta legislación se instituyen los comités de ética hospitalaria, el decálogo de los derechos de los pacientes, y en lo referente a los estudios en seres humanos establece el respeto de la voluntad de participar o no en investigaciones realizadas por personal calificado; con previa información al paciente acerca de los objetivos, métodos, beneficios, riesgos previsibles e incomodidades derivadas de la participación.

**4.1.2.5 Resolución 8430 de 1993 (Octubre 4) [2].** Mediante esta disposición se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas de la investigación en salud. Define las fases de investigación clínica ( I, II, III y IV), declara que debe prevalecer el respeto por la dignidad y salvaguardia de los derechos y bienestar del sujeto de estudio, regula los aspectos éticos de la investigación, declara el contenido y procedimiento de obtención del consentimiento informado, determina las actividades de los investigadores en estudios clínicos y la justificación del protocolo a realizar, establece que la relación riesgo beneficio de la intervención no debe ser perjudicial para el sujeto. De manera análoga, se reglamentan las disposiciones para realizar investigación en humanos en comunidades, en grupos subordinados, con niños, con discapacitados, con mujeres bien sea en edad fértil, embarazadas, en trabajo de parto, en puerperio y en lactancia, también en recién nacidos, la utilización de embriones, óbitos y fetos, y la fertilización artificial. Esta Resolución amplía la legislación sobre la investigación en órganos, con tejidos humanos y sus derivados y cadáveres de seres humanos. Así como con recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, investigación farmacológica, con DNA, con isótopos radiactivos y radiaciones ionizantes y la investigación biomédica con animales.

**4.1.2.6 Decreto 1290 de 1994 (Junio 22) [28].** Esta regulación aprobó que el actual Ministerio de la Protección Social concediera la organización básica y funcionamiento del

---

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, cuya jurisdicción es el territorio nacional. Los objetivos declarados para el instituto son los siguientes: vigilancia sanitaria y control de calidad de medicamentos, productos biológicos, dispositivos, reactivos de diagnóstico, productos odontológicos, derivados de biotecnología, productos naturales, alimentos, bebidas, cosméticos, homeopáticos y aquellos que recomiende la Comisión Revisora, entre otros. Adicionalmente que INVIMA sea la institución de referencia nacional y que promueva el desarrollo científico y tecnológico.

Entre las funciones de la entidad se encuentran: "(...) Identificar, proponer y colaborar con las entidades competentes, en la investigación básica, investigación aplicada y epidemiológica de las áreas de su competencia, participar y colaborar con la industria y el sector privado en general, en los aspectos de capacitación, actualización asesoría técnica e intercambio de experiencias e innovaciones tecnológicas, autorizar la participación del Instituto en asociaciones, sociedades o corporaciones que tengan por objeto el mejor cumplimiento de sus funciones, su complementación o su sustitución, otorgar visto bueno sanitario a la importación y exportación de los productos de su competencia, controlar y vigilar la calidad y seguridad de los productos, proponer medidas de carácter general para promover la aplicación de las buenas prácticas de manufactura en la elaboración de los productos, (...)"

**4.1.2.7 Acuerdo número 8 de 1995 (Noviembre 22) [29].** Se mencionan en el acuerdo la composición y las funciones de la Comisión Revisora de Medicamentos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Dentro de las funciones se encuentran: estudiar y conceptuar ajustes, modificaciones y actualizaciones de aspectos científicos y tecnológicos en salud, también la normalización de cada sala.

Se crea la sala especializada de medicamentos e insumos de salud, se hace mención sobre la constitución, nombramientos y honorarios.

La Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA actúa como órgano asesor, depende de la Dirección del INVIMA y éste a su vez del Comité Directivo del INVIMA que orienta respecto a las decisiones o recomendaciones. La Junta Directiva de la institución realiza los nombramientos de los miembros de las salas especializadas. Las salas especializadas dependen de la Comisión Revisora y cada una de ellas es regida por un subdirector. Las salas especializadas están constituidas por un número impar de miembros, expertos en cada área, se designan por periodos de dos años, pueden ser elegidos y postulados por asociaciones científicas que sean afines al perfil del cargo.

Existen inhabilidades e incompatibilidades para los cargos de la institución en caso de haber vínculos con la industria farmacéutica en parentesco, consanguinidad, segundo de afinidad o primero civil.

Los miembros de las salas especializadas emiten los conceptos por escrito. La evaluación de los productos incluye adicionalmente la información en español o traducciones oficiales. Las reuniones ordinarias se programan cada mes y las extraordinarias se convocan las veces que sean necesarias o requeridas.



Las salas especializadas pueden consultar con expertos nacionales e internacionales o invitar a particulares, servidores públicos o miembros de entidades de reconocida trayectoria científica; quienes tienen voz pero no voto.

La sala de medicamentos y productos biológicos debe encontrarse conformada por cinco profesionales con posgrados en farmacología y toxicología, médicos y químicos farmacéuticos cuyos nombramientos se definen desde las ternas propuestas por la Asociación Nacional de Profesionales de la Salud, la Asociación Colombiana de Farmacología, la Sociedad Colombiana de Toxicología y Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos para hacer posteriormente la presentación de los candidatos al Consejo Directivo del INVIMA y el Ministerio de la Protección Social.

Las funciones de la sala especializada de medicamentos de la Comisión Revisora, como máximo órgano consultor del INVIMA, son las siguientes: emitir conceptos sobre protocolos de investigación farmacológica, evaluar farmacológicamente medicamentos nuevos, biotecnológicos y biológicos, realizar evaluaciones científicas de medicamentos, biológicos y productos desarrollados por biotecnología, actualizar el listado de medicamentos vitales no disponibles, incluir y actualizar las normas farmacológicas, proponer actualizaciones sobre registros sanitarios, procedimientos de vigilancia y control de calidad de medicamentos, conceptuar sobre nuevas indicaciones, contraindicaciones, asociaciones, concentraciones y formas farmacéuticas, como también emitir conceptos sobre revisiones de oficio en asuntos de su competencia. Estas funciones se encuentran reglamentadas por el acuerdo 003 de 2006.

Las funciones del subdirector se encuentran definidas de la siguiente manera: mantener informada a la Dirección general y la Junta Directiva del INVIMA sobre las novedades, velar por el presupuesto general del INVIMA y por los rubros necesarios para cada sala, propender por la actualización bibliográfica y técnica permanente, adoptar mecanismos necesarios para el funcionamiento de la sala y asistir a las deliberaciones relacionadas con ésta.

**4.1.2.8 Resolución número 3823 de 1997 (Octubre 23) [30].** Por medio de ésta resolución se crea la Comisión Asesora de Ciencia y Tecnología que pertenece al Ministerio de la Protección Social. Su función principal es regular los proyectos de carácter científico y tecnológico, evaluando la pertinencia, la calidad, los alcances bioéticos, los estudios económicos y el soporte científico. La institución depende del Ministerio de la Protección Social y se constituye como la Dirección de Desarrollo de Ciencia y Tecnología a la cual son enviados los proyectos de investigación o desarrollo tecnológico de la Dirección Territorial de Seguridad Social o ESE.

Los proyectos deben ser innovadores para el país, estar en ejecución en el Ministerio de la Protección Social u otra institución, las personas responsables de los proyectos deben estar registradas en los grupos de investigación de ese Ministerio o de COLCIENCIAS.

Los proyectos que requieran acceso a recursos genéticos humanos incluyendo las muestras de material biológico de miembros de las comunidades indígenas y minorías étnicas deben ser presentados a la Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico del Ministerio de la Protección Social, así mismo se enviarán al INVIMA para su evaluación, la emisión de informes y para la obtención de los resultados.

**4.1.2.9 Resolución 1995 de 1999 (Julio 8) [31].** En ésta resolución se establecen las normas para el manejo de las historias clínicas en las instituciones prestadoras de servicios de salud, listando las características básicas del contenido; dentro de lo cual se menciona su completo diligenciamiento y registro con base a la aplicación de criterios científicos del profesional en salud.

**4.1.2.10 Resolución 3596 de 1999 (Diciembre 2) [32].** Con la resolución 3596 de 1999 se crea el comité asesor para la selección de proyectos de investigación científica y tecnológica en salud del Ministerio de la Protección Social. Dicho comité está conformado por el Viceministro de Salud quien es el coordinador, el Director General de Análisis y Planeación de la Política Sectorial quien coordina en ausencia del Viceministro de Salud, el Director General de Aseguramiento, el Director General de Desarrollo de la Prestación de los Servicios de Salud y el Director General de Salud Pública que trabajan con la secretaría del comité que es la Dirección General de Análisis y Planeación de la Política Sectorial.

Dentro de las funciones del comité asesor para la selección de proyectos de investigación científica y tecnológica se encuentran: "(...) (a) Evaluar y aprobar la metodología de calificación de las diferentes propuestas de Proyectos de Investigación en Salud, presentadas al Ministerio de la Protección Social; (b) Diseñar y aprobar la metodología de selección de las diferentes propuestas de Proyectos de Investigación en Salud, a ser cofinanciadas por el Ministerio de la Protección Social; (c) Seleccionar los proyectos de investigación en salud a ser cofinanciados por el Ministerio de Salud (el actual ministerio de la protección social); (d) Evaluar y aprobar los Proyectos de Investigación en Salud en los que participen las diferentes Direcciones Generales del Ministerio de Salud (...)".

**4.1.2.11 Decreto 2878 de 2001 (Diciembre 24) [33].** Por medio de esta reglamentación se regula el Fondo de Investigación en Salud el cual es una cuenta de personería jurídica administrada por COLCIENCIAS. Los recursos destinados para el funcionamiento del fondo provienen del 7% de las rentas de monopolios como juegos de azar y suerte, cuyo uso es exclusivamente para el financiamiento de los proyectos de investigación en salud de los departamentos y distrito capital, y pertenecen al Gobierno. Los excedentes de liquidez de estos rubros se destinan a la Dirección del Tesoro Nacional del Ministerio de Hacienda.

**4.1.2.12 Resolución 2004009455 de 2004 (Mayo 28) [34].** Por medio de esta norma se establece el reglamento del contenido y periodicidad de los reportes de eventos adversos asociados a medicamentos y preparaciones farmacéuticas con registro sanitario y se adoptan las definiciones relacionadas como evento adverso, evento adverso serio, evento adverso inesperado, farmacovigilancia, entre otros.

El reporte se debe presentar en formatos INVIMA, FORAM o CIOMS, incluyendo información del reportante primario y el análisis de cada reacción.

Respecto a la periodicidad de las informaciones de eventos adversos, deben ser reportadas a INVIMA al área de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos según la severidad así: evento adverso serio e inesperado en las primeras setenta y dos horas también un informe sobre eventos adversos esperados, no serios e inesperados a

los cinco últimos días hábiles de cada bimestre. Los eventos adversos, de un mismo producto registrado en Colombia, ocurridos en otros países deben ser enviados al INVIMA con vigencia máxima de presentación de cinco años. En el decreto 677 de 1995, artículo 146 se concede la potestad al INVIMA sobre la regulación de los reportes (contenido y periodicidad) incluyendo la recepción, el procesamiento y el análisis de los productos. Los reportes serán suministrados por los laboratorios farmacéuticos, establecimientos fabricantes y titulares de registros sanitarios.

**4.1.2.13 Resolución 1403 de 2007 (Mayo 14) [35].** En esta reglamentación se determinan los criterios administrativos y técnicos generales del modelo de gestión del servicio farmacéutico y sus procedimientos. Según la complejidad del servicio farmacéutico se realizan actividades y procesos en investigación clínica; por ejemplo para estos asuntos se requiere un servicio de mediana y alta complejidad. Esta resolución fue modificada en la resolución 4026 de 2007 que trata sobre la distribución de los medicamentos y dispositivos médicos; ésta debe realizarse intrahospitalariamente y en sitios cercanos al consultorio donde se atendió el paciente.

**4.1.2.14 Resolución 2378 de 2008 (Junio 27) [3].** Con esta norma se definen las formas de evaluación a los actores en investigación clínica, tales como investigadores, instituciones, comités de ética, laboratorios clínicos y patrocinadores a través de los investigadores.

Respecto a la evaluación del investigador principal se precisan las competencias, las funciones en la estandarización de procesos, pautas respecto al personal del estudio, el cumplimiento de las regulaciones éticas, el manejo de la información, la adherencia al proyecto durante la conducción del estudio, también las responsabilidades y las funciones respecto a: los eventos adversos, a la inclusión y seguimiento de los participantes, a la solicitud del consentimiento informado, al manejo del producto en investigación, a la toma y manejo de muestras y especímenes biológicos, y a la publicación de resultados del estudio clínico realizado.

En cuanto a la institución donde se lleva a cabo la investigación, la evaluación se realiza mediante una ficha técnica, se valoran también los requisitos que deben cumplir todos los laboratorios clínicos; indicando las funciones del director y del personal involucrado en la toma, procesamiento, conservación y transporte de especímenes biológicos. También se evalúan los procedimientos operativos estandarizados, el sistema de calidad, la auditoría interna, los equipos, materiales y reactivos.

Los comités de ética en investigación son evaluados en temáticas relacionadas con responsabilidades, composición, procedimientos, documentación y registro. En cuanto al patrocinador, se dictaminan las funciones y responsabilidades.

**4.1.2.15 Resolución 2010020508 de 2010 (Julio 7) [36].** Mediante ésta resolución se determina la evaluación de causalidad de los eventos adversos, también se establece que el reporte de eventos adversos serios, acaecidos en el país, se deben informar al INVIMA dentro de un plazo máximo de veinticuatro horas por parte del investigador, y que el patrocinador o la OIC deben reportarlos en menos de siete días hábiles, adicionalmente el reporte completo debe radicarse dentro de los quince días hábiles siguientes. Si el reporte es de un evento adverso no serio se debe presentar dentro de los dos meses siguientes.

En cuanto a los reportes serios internacionales, el patrocinador u OIC deben reportar al investigador en los siguientes veinte días hábiles y a la agencia regulatoria nacional cada dos meses. Se notificará al INVIMA informes de seguridad de manera periódica cada año hasta la finalización del estudio.

## **4.2 Diferencias entre la guía ICH tripartita y armonizada para la buena práctica clínica en la investigación (BPC) y la regulación colombiana vigente**

La guía de la Conferencia Internacional de Armonización (guía *ICH*) [9] fué emitida en junio de 1996 posterior al acuerdo entre interesados de países como Japón, la Unión Europea y Estados Unidos; este hecho facilitó la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las agencias regulatorias nacionales de esos países. El objetivo de la realización de la guía consistió en: asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en los estudios clínicos, en garantizar la credibilidad de los datos generados en el estudio y en proveer un criterio único para la aceptación de datos clínicos por las entidades regulatorias.

La Buena Práctica Clínica en la Investigación es el estándar internacional de carácter ético y científico para el diseño, realización, registro y reporte de estudios que involucran la participación de seres humanos [37].

En el presente contenido se toman en cuenta los principales temas que se tratan en las guías *ICH* y la reglamentación colombiana vigente con fines comparativos y útiles. En Colombia, la reglamentación vigente en investigación clínica se establece en las Resoluciones 8430 de 1993 [2] y 2378 de 2008 [3] y en la Resolución 2010020508 de 2010 [36].

La Resolución 8430 de 1993 hace referencia a aspectos generales importantes a considerar en la investigación clínica y son los siguientes: que la protección de los derechos, la seguridad, el bienestar de los sujetos en investigación son estándares ineludibles para realizar investigación clínica en el país, que los intereses del sujeto deben prevalecer sobre los de la ciencia y de la sociedad, que los ensayos deben ser científicamente razonables, que la realización del ensayo debe someterse primero a la aprobación del comité de ética, de igual manera que el estudio debe ser realizado de acuerdo con un protocolo previamente aprobado por el comité de ética en investigación, que las personas que ejecutan la investigación deben ser idóneas en cuanto a su educación, formación y experiencia, que el consentimiento informado debe ser obtenido del sujeto antes de participar en el estudio y a libre voluntad, además que debe protegerse la confidencialidad de la información obtenida. Lo anterior se encuentra contemplado en las guías *ICH* en los apartados 2.1, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 y 2.11.

### **4.2.1 Consejo institucional de revisión/comité ético independiente (CRI/CEI)**

Respecto a las responsabilidades del Consejo Institucional de Revisión/Comité Ético Independiente (CRI/CEI), en las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 se expresa el deber que tienen los comités de salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos, de revisar las competencias de los investigadores y de realizar una revisión sobre el desarrollo del estudio.

De otro lado, en relación con la composición de los comités, se dispone que deben estar conformados por un número razonable de miembros calificados y con experiencia para la evaluación del estudio clínico, deben ser independientes del patrocinador, del investigador o de otra institución que ejerza coacción indebida, que la toma de decisiones debe ser por votación y cuando se cumpla el quórum, deben tener procedimientos operativos estándar, el investigador puede informar al comité sobre aspectos del ensayo sin emitir opinión ni votar. Finalmente el comité puede invitar expertos externos para solicitar asesoría. Esto se encuentra establecido en las guías *ICH* en los apartados 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.5 y 3.2.6.

Los comités de ética en investigación clínica deben establecer los procedimientos bajo los cuales operan sus actividades. En la legislación colombiana en las resoluciones mencionadas se evalúa si el comité declara la autoridad bajo la cual se encuentra establecido, la programación de reuniones, la notificación de éstas a los miembros, la revisión inicial y de seguimiento de los ensayos clínicos, la frecuencia de las revisiones, la evaluación y aprobación de enmiendas, la no inclusión de sujetos hasta no obtener la aprobación del estudio por el comité de ética, la importancia que el investigador notifique al comité de ética cualquier desviación del protocolo que incremente el riesgo de los sujetos, de los eventos adversos y de información que afecte la seguridad de los sujetos. También que las comunicaciones con el investigador son de forma escrita, en la que se enuncian opiniones favorables/aprobación u opinión no favorable/no aprobación de lo relacionado con el estudio. Estas disposiciones se encuentran consignadas en las guías *ICH* en 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5, 3.3.6, 3.3.7, 3.3.8 y 3.3.9.

Los comités deben evaluar los documentos relacionados con el protocolo de investigación, con el consentimiento informado, con el manual del investigador, las hojas de vida de los investigadores, los escritos donde se evidencien los procedimientos de reclutamiento y todos los materiales que se administrarán a los sujetos participantes.

En cuanto al archivo de los documentos del estudio, en el escrito de las Buenas Prácticas Clínicas (numeral 3.4) se hace referencia a que todos los documentos debe ser salvaguardados por al menos 3 años después de finalizado el estudio, y deben estar disponibles en caso de ser necesaria su revisión por las agencias regulatorias nacionales. En la Resolución 2378 de 2008 se menciona que el archivo debe estar custodiado adecuadamente pero el tiempo no se determina.

## 4.2.2 Investigadores de los estudios clínicos

**4.2.2.1 Calificaciones.** En relación a la calificación, experiencia y formación de los investigadores en las leyes colombianas, resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008, se señala que ellos son los encargados de conducir el estudio, y que por medio de la hoja de vida y las certificaciones demostrarán las condiciones de idoneidad para conducirlo. También que deben conocer el producto en investigación, deben conocer y cumplir las Buenas Prácticas Clínicas, deben permitir las inspecciones por las agencias regulatorias nacionales, y tener el listado del personal colaborador del estudio. En estos aspectos las guías *ICH* hacen referencia en los numerales 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4 y 4.1.5.

**4.2.2.2 Recursos.** La regulación de Colombia (resolución 8430 de 1993 y resolución 2378 de 2008) menciona que el investigador debe tener potencial de reclutamiento, debe disponer de personal calificado que conozca el producto en investigación, las Buenas Prácticas Clínicas y los principios éticos. Las guías *ICH* indican estos tópicos en los números 4.2.1, 4.2.3 y 4.2.4.

**4.2.2.3 Asistencia médica a los sujetos del estudio.** En los casos en los cuales el sujeto requiera asistencia médica adicional, el investigador debe garantizar la atención durante y después del ensayo. A esto se refiere la resolución 8430 de 1993 y las guías *ICH* en el numeral 4.3.2.

**4.2.2.4 Comunicación con el comité de ética en investigación.** En la resolución 2378 de 2008 y en las guías *ICH* (numerales 4.4.1 y 4.4.2) se trata sobre la comunicación entre el comité de ética en investigación y el investigador, se debe tener por escrito la opinión favorable/aprobación del protocolo, del formato de consentimiento, de las modificaciones de los documentos del estudio, de los métodos de reclutamiento, del manual del investigador y de otros documentos relacionados con el estudio, para iniciarlo correctamente.

**4.2.2.5 Cumplimiento del protocolo.** Se describe en las normas colombianas y en las guías *ICH* (numerales 4.5.1, 4.5.2, 4.5.3 y 4.5.4) que el investigador debe conducir el estudio de acuerdo al protocolo, que el patrocinador entregó y del cual el comité de ética en investigación, concedió opinión favorable/aprobó. El investigador no realizará cambios que no estén aprobados por las mencionadas entidades. En el caso que realice una desviación al protocolo debe notificarla de inmediato y explicarla.

**4.2.2.6 Producto en investigación.** El investigador es el responsable del producto en investigación; puede delegar esta función al personal que trabaja en el estudio clínico, debe haber inventario y registros de los productos con información referente a fechas de entrega, cantidades, fechas de vencimiento y código del sujeto. También debe estar almacenado en sitio apropiado, utilizarlo únicamente de acuerdo con el protocolo aprobado y explicar su correcto uso. Se hace referencia a lo anteriormente mencionado en la resolución 2378 de 2008 y las guías *ICH* en los numerales 4.6.2, 4.6.3, 4.6.4, 4.6.5 y 4.6.6.

**4.2.2.7 Aleatorización y apertura de ciego.** El investigador debe cumplir con los procesos de aleatorización de los sujetos y justificar la apertura del ciego en un caso

determinado. Esto se indica en la resolución 2378 de 2008 y en las guías *ICH* numeral 4.7.

**4.2.2.8 Consentimiento informado.** La norma colombiana (Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008) señala que el investigador debe obtener la aprobación del formato de consentimiento informado antes de iniciar el estudio, actualizar al sujeto en información nueva y que pueda afectar su deseo de participar en el estudio, no coaccionar la participación del sujeto, utilizar un lenguaje sencillo para que el sujeto participante comprenda la información suministrada sobre el estudio. La validez del consentimiento incluye firma y fecha del sujeto, de dos testigos y de la persona del equipo que obtiene el consentimiento. En las guías *ICH* este contenido se presenta en los numerales 4.8.1, 4.8.2, 4.8.3, 4.8.4, 4.8.5, 4.8.6, 4.8.8 y 4.8.9.

El contenido de la información relacionada con el consentimiento informado se escribe en la resolución 8430 de 1993 y refiere lo siguiente: se debe explicar al sujeto la información referente a que el estudio supone investigación, el propósito del estudio, a los aspectos experimentales, los tratamientos alternativos, los riesgos y beneficios potenciales, a la indemnización a que haya lugar, también que la participación es voluntaria, a que el sujeto puede abandonar el estudio en cualquier momento sin pérdida de los beneficios a los que tiene derecho, que los documentos y la información registrada es confidencial, que el sujeto será enterado de nueva información que afecte su decisión de continuar participando en el estudio, los datos de las personas de contacto, a que el sujeto ha de recibir una copia y las actualizaciones del formato de consentimiento, a la necesidad de evaluación por neurólogo, psiquiatra o psicólogo en caso de que el sujeto participante presente enfermedad mental y de la autorización por el representante legalmente aceptable. Además, los sujetos que se encuentren en situaciones que amenacen la vida y en los que no es posible obtener el consentimiento informado previo o el de su representante legal, el investigador podrá utilizar el producto en investigación siguiendo el protocolo e informar al comité de ética en investigación lo más pronto posible de esta situación con el fin de salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar del sujeto; siempre que posteriormente se obtenga el consentimiento informado para continuar con el tratamiento. Lo anterior se establece en las guías *ICH* en 4.8.10, 4.8.11, 4.8.14 y 4.8.15.

**4.2.2.9 Informes.** El investigador debe asegurar la integridad, exactitud, legibilidad y oportunidad de los datos obtenidos y transmitidos al patrocinador, debe haber consistencia de los registros con los documentos fuente y explicar discrepancias, debe firmar, fechar e inicializar los cambios a los formatos de reporte de caso, debe archivar adecuadamente los documentos del ensayo (en la guía *ICH* se sugiere sea por un periodo de 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización o posterior a la suspensión formal del estudio), debe haber un contrato firmado entre investigador y patrocinador, debe permitir el acceso directo a los registros del estudio clínico a la agencia regulatoria nacional, patrocinador, monitor y auditores. Estos aspectos son evaluados en la Resolución 2378 de 2008 y abarcados en las guías *ICH* 4.9.1, 4.9.2, 4.9.4, 4.9.5, 4.9.6 y 4.9.7.

**4.2.2.10 Informes de seguimiento y de seguridad.** El investigador debe enviar informes del estado del estudio al comité de ética en investigación, incluyendo cambios de personal (Resolución 2378 de 2008); en la guía *ICH* se norma en el numeral 4.10.1 y 4.10.2. Respecto a los informes de seguridad, el investigador debe informar los eventos

adversos serios utilizando los códigos de identificación del sujeto más no sus datos de identificación personales, debe comunicar los eventos adversos y/o datos de laboratorios anormales y las muertes, tanto al comité de ética como al patrocinador.

En lo que respecta a la finalización prematura o suspensión del estudio e informe final en las guías *ICH* en los numerales 4.12, 4.12.1, 4.12.2, 4.12.3 y 4.13, se señala que si se finaliza o suspende el estudio, el investigador debe informar al comité de ética en investigación y al patrocinador con la explicación escrita y detallada, también puede ser suspendido por parte del patrocinador y por el comité de ética. El investigador debe proporcionar un informe del estudio al comité de ética en investigación.

### **4.2.3 Patrocinador**

La resolución 2378 de 2008 describe que el patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas de control de calidad del estudio, establecer acuerdos con las instituciones prestadoras de servicios de salud, el investigador y su equipo, resguardar los documentos esenciales por dos años, seleccionar los investigadores según sus competencias, documentar los aspectos financieros del estudio, debe suministrar toda la información existente sobre el producto en investigación al investigador y su equipo, suministrar el producto en investigación así como la información de almacenamiento y manejo, registro de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción del producto en investigación, asegurar que el investigador y su equipo facilite el acceso a los datos del estudio a las agencias regulatorias pertinentes, debe notificar al investigador/institución la información de seguridad que pueda afectar a los sujetos y eventos adversos al producto de investigación. Estos lineamientos se encuentran en las guías *ICH* en 5.1.1, 5.1.2, 5.1.4, 5.5.7, 5.5.8, 5.9, 5.12, 5.14.1, 5.14.3, 5.14.4, 5.15.1, 5.16.2 y 5.17.

## **4.3 Visión general de la investigación con seres humanos**

En el mundo actual los ensayos clínicos hacen parte de la cotidianidad de la ciudadanía en general, en las diferentes regiones del mundo [1, 6, 38, 39, 42]. Se han integrado alrededor de la investigación en seres humanos naciones completas en búsqueda de respuestas a las preguntas en salud que afectan a las poblaciones. Esto ha permitido el intercambio de la información obtenida de los estudios entre las diferentes naciones, con sus efectos y consecuencias.

La investigación clínica se ha internacionalizado, por la expansión que la industria farmacéutica ha realizado en los últimos 50 años a nivel regional y nacional, además ha establecido sus compañías en países desarrollados y en vías de desarrollo.



Así mismo en un continente se puede centralizar el análisis de los datos recopilados en el estudio clínico y de esta forma analizarlos de manera análoga. Por ejemplo un mismo estudio clínico puede tener centralizado el análisis de los resultados en una región porque los investigadores que trabajen en Europa envían los datos a la central en Europa.

Debido a que los investigadores elegidos son procedentes de varias partes del mundo, se aumenta la internacionalización debido al intercambio de conocimiento entre éstos. Este hecho también facilita el reclutamiento del número de sujetos haciendo que se incremente y además se amplían las posibilidades de identificar los efectos del tratamiento en las diferentes poblaciones.

La realización de la investigación clínica en varias regiones del mundo abre la posibilidad de desarrollar estudios clínicos en poblaciones heterogéneas, lo que es benéfico pues se determinan las dosis y eventos adversos que se pueden presentar, y las características específicas en una población o poblaciones determinadas. Esto ha generado que tanto la *Food and Drug Administration - FDA* como el Gobierno de Japón exijan la realización de estudios de farmacogenética antes de utilizar el producto en investigación y estudios del producto sobre la población, respectivamente; con el fin de evitar eventos adversos prevenibles.

Desde el punto de vista ético, se genera un sinsabor respecto a la utilización de los productos en investigación en algunos de los países; puesto que se realizan estudios clínicos en países en desarrollo con poblaciones que en el futuro no se beneficiarán de ellos. Adicionalmente con posterioridad se comercializan los productos investigados en países desarrollados. También se mantiene la importante diferencia existente respecto a los cuidados en salud estandarizados de los estudios clínicos, comparado con la práctica médica habitual de un país [43].

De otro lado las patologías que afectan a los países en desarrollo se clasifican como prioridad baja en los países desarrollados. En este aspecto se han creado en varias partes del mundo fundaciones y organizaciones [41] que trabajan para expandir el acceso a medicamentos, para la formación y adquisición de recursos para enfermedades transmisibles, entre otros. Las enfermedades que afectan a los países en desarrollo son HIV, malaria, tuberculosis y polio. Varios de los estudios clínicos que se están llevando a cabo respecto a enfermedades trasmisibles se centran en el desarrollo de vacunas, en el tratamiento de infecciones oportunistas y en acciones para prevenir la transmisión.

También a nivel internacional se han generado preocupaciones acerca de la investigación clínica que se lleva a cabo en los países en vías de desarrollo [41] por varias razones: los conceptos en estudios clínicos son relativamente no familiares a los actores en investigación, las regulaciones son relativamente incomprensibles o no específicas, se ha detectado apatía en los comités de ética hacia la investigación clínica, no se obtiene el consentimiento informado en muchos sitios de investigación, los estudios se centran en enfermedades no prevalentes en los países en desarrollo y los productos son comercializados en países desarrollados; lo que afecta el principio de justicia. Además es inquietante que las agencias regulatorias no tienen la infraestructura suficiente para atender las necesidades crecientes de los actores en investigación clínica y la accesibilidad a los sitios alejados de la ciudad, es decir, la vigilancia de la agencia regulatoria nacional es escasa.

Otras preocupaciones [41] consisten en que los sitios de investigación tienen fallas en cuanto a calidad, las calificaciones de los investigadores a veces no son óptimas y los investigadores no tienen conocimiento de su derecho a tener acceso a los datos del estudio y de la publicación de los resultados. De igual manera la información creada en el estudio la conoce solo el patrocinador y la reporta a las entidades gubernamentales.

#### 4.4 Prioridad en salud vs enfermedades estudiadas en estudios clínicos en Colombia

Dentro de los objetivos planteados en el gobierno colombiano como prioridad en salud se encuentran: las enfermedades transmitidas por vectores, patologías crónicas, cáncer de mama y las enfermedades que causan mortalidad en niños menores de 5 años tal como infecciones de tipo neumonía y aquellas condiciones que ocasionan mortalidad en mujeres como cáncer de cérvix [22]. En los centros de investigación clínica se han promovido varios estudios en áreas clínicas, como se mencionan en la tabla 4.2, y en las que se corresponden o no a las prioridades en salud determinadas por el gobierno en el documento CEDETES [22]. En el ejercicio de circunscribir éstas a las consideradas prioritarias por el gobierno, se tienen que las enfermedades transmitidas por vectores, las patologías crónicas, el cáncer de mama y el cáncer de cérvix son temas congruentes con las enfermedades que se estudian en investigación clínica en Colombia. Adicionalmente se están realizando otros estudios en el país que no son consideradas prioridad para el estado Colombiano, como se indica en la tabla 4.2.

**Tabla 4.2:** Listado de enfermedades definidas como prioridad en salud vs enfermedades estudiadas en ensayos clínicos en Colombia.

| Objetos prioritarios en salud [22]             | Enfermedades estudiadas en la investigación clínica  |
|--|--|
| Enfermedades transmitidas por vectores         | Leishmaniasis cutánea  |
| Patologías crónicas                            | Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Asma, artritis reumatoidea, Dislipidemia, Osteoartritis, Osteoporosis, constipación, glaucoma, espondilitis anquilosante, EPOC, Obesidad     |
| Cáncer de mama                                 | Cáncer de seno   |
| Muerte por neumonía en niños menores de 5 años | Resistencia a antibióticos en niños, faringitis viral, hipertensión en niños, asma en niños, reflujo gastroesofágico, rinitis alérgica, infecciones pulmonares, abdominales y pélvicas |

**Tabla 4.2:** (Continuación) Listado de enfermedades definidas como prioridad en salud vs enfermedades estudiadas en ensayos clínicos en Colombia

| Objetos prioritarios en salud [22] | Enfermedades estudiadas en la investigación clínica  |
|------------------------------------|--|
| Muerte por cáncer de cérvix        | Vacuna contra papiloma virus<br>SIDA   |
|                                    | Síndrome de Intestino irritable<br>Varicela  |
|                                    | Esquizofrenia, Depresión mayor<br>Enfermedad Bipolar, demencia<br>vascular                               |
|                                    | Enfermedad de Parkinson  |
|                                    | Faringitis, rinosinusitis aguda  |
|                                    | Infarto de miocardio, angina   |
|                                    | Menopausia y posmenopausia   |
|                                    | Mieloma múltiple   |
|                                    | Trombosis venosa profunda  |
|                                    | Neumonía adquirida en comunidad  |
|                                    | Lumbalgia  |
|                                    | Nauseas y vomito secundarios a<br>tratamiento contra el cáncer   |
|                                    | Migraña  |
|                                    | Disfunción eréctil   |
|                                    | Infección urinaria   |
|                                    | Linfomas, leucemias(mieloide<br>crónica), carcinoma hepato-celular,<br>cáncer de pulmón, cáncer gástrico |
|                                    | Gota aguda   |
|                                    | Candidiasis vaginal  |
|                                    | Parasitosis intestinal   |
|                                    | Hiperactividad vesical   |
|                                    | Degeneración macular   |
|                                    | Hepatitis C  |
|                                    | Pancreatitis severa  |
|                                    | Anti venenos contra serpientes y<br>escorpiones  |
|                                    | Dermatitis atópica   |
|                                    | Falla cardiaca   |
|                                    | Vitiligo   |
|                                    | Síndrome de Intestino irritable  |

#### 4.4.1 Prevalencia de enfermedades en la república de Colombia

Las enfermedades que se presentan en los países en desarrollo son atendidas por el sistema de salud propio y disponible para la población, los casos son atendidos en

niveles de atención primaria y/o secundaria y/o terciaria. En el caso de Colombia existen entidades públicas y privadas en las que laboran especialistas y subespecialistas, para proporcionar la atención y el tratamiento adecuados de las condiciones que afectan a la población.

La prevalencia de algunas enfermedades en Colombia es la siguiente [41]:

- Cánceres: Colo-rectal 5.83 por cada 100.000 habitantes, Pulmonar 10.2 por cada 100.000 habitantes y cáncer de seno/cérvix 65 por cada 100.000 habitantes.
- Enfermedades cardiovasculares: Enfermedad coronaria 21%, enfermedad cerebro-vascular 4.8%, enfermedad arterial periférica 1.2%. Todas en personas mayores de 45 años. Hipertensión arterial padece el 12.3% para el total de la población. Diabetes el 8% del total de la población.
- HIV 1.3% de la población.
- Esquizofrenia 1.4% de la población masculina y 1.3% de la población femenina.

Al confrontar este perfil de patologías con otros países latinoamericanos se encuentran similitudes. En México [41] la prevalencia de las mismas enfermedades es: 1% esquizofrenia, 0.3% artritis reumatoidea, 8% diabetes, 20% hipertensión arterial, 150.000 casos de HIV positivo y 28.000 en terapia, 1% padecen hepatitis B y el 5% de ésta es crónica. La causa principal de fallecimiento, es el infarto de miocardio con 50.000 muertes al año.

En Argentina [41] la enfermedad cardiovascular la padece el 21% de la población, la enfermedad cerebro-vascular el 4.8%, la enfermedad arterial periférica 1.2%; todas en personas mayores de 45 años. La hipertensión se presenta en el 12.3% del total de la población, la diabetes en el 8%, HIV en el 1.8%, Hepatitis B en el 1.3%, esquizofrenia en el 1%, cáncer colo-rectal 5.83 por cada 100.000 habitantes, cáncer pulmonar 10.2 por cada 100.000 habitantes, y cáncer de seno y cérvix 65 por cada 100.000 habitantes.

De acuerdo con lo anterior, la investigación que se realiza en Colombia y que se describe en el capítulo de análisis de datos, es coherente con la prevalencia de las enfermedades que se presentan en la población del país y de varios países del continente.

## **4.5 ¿Porqué hacer investigación en América latina?**

De acuerdo con lo referido por el Director Médico de Productos Roche S.A. durante la conferencia exlpharma en Marzo de 2008, las ventajas de realizar investigación en los países en desarrollo son: el número de pacientes que no han participado en estudios clínicos, la alta incidencia y prevalencia de enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes, la menor posibilidad de competencia entre los investigadores para el enrolamiento de pacientes, la alta calidad de formación de los investigadores y su equipo, el entrenamiento occidental, el interés de los investigadores en incrementar su credibilidad profesional, y las facilidades en las actividades del ensayo

---

clínico que incluyen la atención y los gastos generales representados en impresiones, transporte y envíos locales [41].

La distribución de la realización de los estudios clínicos en 1998 era del 15% para Latinoamérica, Comunidad Europea, Asia y el resto del mundo, y el 75% para Estados Unidos y Europa Occidental. En el año 2008 el porcentaje se duplicó en Latinoamérica [41]. Las razones que explican el crecimiento vertiginoso, de la realización de los estudios en seres humanos, en los países latinoamericanos son las siguientes: el número de población que no ha participado en estudios clínicos, el alto porcentaje de población urbana, la atención en salud, la fuerte relación médico-paciente, las buenas tasas de retención de pacientes, investigadores entrenados en occidente y enfermedades de países desarrollados y en desarrollo [41].

De acuerdo con la experiencia obtenida en estudios clínicos en Latinoamérica, se considera interesante realizar estudios clínicos porque el enrolamiento es rápido, los costos son bajos en los sitios y en los honorarios de los investigadores, existe alta población de pacientes, la adherencia de los sujetos a los estudios clínicos es alta, el número de la población de pacientes sin experiencia en la participación en estudios clínicos es importante, hay competitividad en los estudios comparado con Estados Unidos, coexiste una disminución de la carga reglamentaria, la alta prevalencia de algunas enfermedades, se permite el acceso a los dos hemisferios y las condiciones climáticas son variadas [41].

El crecimiento de la investigación clínica en Latinoamérica, en los últimos cinco años, ha coincidido con la adopción de la reglamentación en investigación clínica en los países, la creación de entidades relacionadas con estudios clínicos y la formación de comités de ética que se acogen a las normas de la guía ICH. Colombia es actualmente un país de referencia internacional por este hecho.

Se ha calculado que seis países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú) contienen el 80% de la población incluida en 25 estados de los Estados Unidos [41]. En Latinoamérica es posible realizar estudios clínicos por la ubicación de los especialistas pues se encuentran situados en ambientes científicos y en áreas metropolitanas, también por el acceso a unos cientos de millones de pacientes, por la prevalencia de enfermedades y además los factores de riesgo son similares a los presentados en la Unión Europea y los Estados Unidos, además porque existen actitudes positivas de los actores hacia los ensayos clínicos y el mercado farmacéutico se considera que es desarrollado. Es importante destacar que el marco regulatorio en los países latinoamericanos no se considera menos restrictivo que el de la Unión Europea y Estados Unidos, que los comités de ética están mejorando la capacidad de evaluación y optimizando los recursos, y además se cree que existe un robustecimiento de la capacidad de los investigadores y su equipo en estudios clínicos [41].

De otro lado, Argentina ha tenido un desarrollo progresivo e importante en la realización de los estudios clínicos a través de los años. Por ejemplo, ha habido un franco aumento en la cantidad de estudios evaluados y aprobados; en 1994 fueron aprobados 80 estudios, 161 en el año 2000 y 223 en el año 2006. La creciente aprobación de los estudios clínicos [41] en Argentina indica adelantos y exigencias de la agencia regulatoria

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT<sup>2</sup>, en la legalización para la realización del estudio según el protocolo de investigación, en los sitios de investigación, en la realización de la versión del consentimiento informado, en la publicidad para el enrolamiento de sujetos, en la importación de medicamentos y dispositivos, en los documentos, en la exportación de muestras biológicas, entre otros. El número de ensayos clínicos realizado en Latinoamérica va en aumento como se muestra en la tabla 4.3.

**Tabla 4.3:** Número de estudios clínicos realizados en Latinoamérica en 6 años [41].

| Países latinoamericanos | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Chile                   | 85   | 67   | 57   | 102  | 105  | 130  |
| Perú                    | 76   | 79   | 105  | 84   | 73   | 104  |
| Argentina               | 158  | 144  | 119  | 158  | 150  | 223  |
| Brasil                  | -    | -    | 192  | 214  | 126  | 32 † |

† Hasta marzo de 2006

Los criterios utilizados por los patrocinadores para elegir un país son: cantidad disponible de sujetos participantes, adherencia a las guías de buena práctica clínica, calidad en el trabajo de los profesionales que laboran en investigación, calidad en el sistema de revisión de los comités de ética, flexibilidad de las autoridades regulatorias y tamaño del mercado de medicamentos [41].

## 4.6 Investigación clínica en Latinoamérica

Latinoamérica ha participado crecientemente en la investigación clínica que ha llevado a cabo la región y se ha acogido a los estándares internacionales en esta materia. Es claro que cada país que la conforma tiene su cultura, sus patologías, sus sistemas de salud y una regulación en investigación clínica, lo que lógicamente permite que el desarrollo de la ciencia se ajuste a las necesidades de cada uno de los países [42]. Es así como Argentina, Chile, Colombia, México y Perú se han destacado por su adelanto en la reglamentación en estudios clínicos [11]. Esto se relaciona con la experiencia que los actores en investigación clínica de cada país han venido adquiriendo.

<sup>2</sup> La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT es un organismo descentralizado del gobierno Nacional de la República de la Argentina con autarquía financiera y económica, que colabora en la protección de la salud de los seres humanos mediante el aseguramiento de la calidad en los productos de su competencia como son: medicamentos, productos médicos, reactivos de diagnóstico, suplementos dietarios, entre otros.

La población en su mayoría se concentra en zonas urbanas en un 77% (cuatro ciudades principales en México, Sao Pablo, Buenos Aires y Rio de Janeiro tienen 58 millones de personas) [38]. Las enfermedades más prevalentes son cardíacas, artritis y cáncer al igual que Estados Unidos [41].

Según *Center Watch* [43], muchos investigadores latinoamericanos tienen acceso a cientos de pacientes en una misma área metropolitana, lo cual es importante porque facilita el reclutamiento en los estudios clínicos.

Son evidentes las diferencias en la atención de los pacientes en la práctica clínica habitual en contraste con los sujetos participantes en los estudios clínicos; los mismos pacientes han manifestado que encuentran más calidad en la atención médica dentro de un estudio clínico [38].

En Argentina, Brasil y México ha habido un aumento de hasta el 1000% en los estudios clínicos en 5 años, desde 1995 hasta 2000. Han sucedido cambios respecto a los años anteriores, por ejemplo en las tasas de abandono pues se considera son menores, incluso han disminuido en un 50% [41].

De otro lado hay mejor competitividad entre los investigadores y también a nivel de las agencias regulatorias; se ha visto que las entidades gubernamentales han aumentado los requisitos a los patrocinadores para la aprobación de la realización de los estudios clínicos, pero también ha habido aumento en el tiempo de aprobación [41]. En México la regulación inició en 1984 mientras que en Colombia, Argentina y Brasil se desarrolló en la década de los años 90. Los tiempos promedio de evaluación de un estudio varían entre uno a ocho meses en los diferentes países. Para la importación de suministros se requiere licencia de importación en Colombia, Brasil y México. En Argentina, Brasil y México es necesario que un comité de ética central evalúe los estudios clínicos, tal como se menciona en las Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica de la OMS [44]. Otras características se muestran en la tabla 4.4.

**Tabla 4.4:** Características regulatorias en estudios clínicos Latinoamérica [41].

| País      | Legislación en estudios clínicos | Año de existencia | Evaluación ética por una institución central | Tiempo promedio de aprobación | Licencia de importación |
|-----------|----------------------------------|-------------------|--|-------------------------------|-------------------------|
| Colombia  | Si                               | Octubre 1993      | No   | 6 a 8 meses                   | Si                      |
| Argentina | Si                               | Junio 1997        | Si   | 6 a 8 meses                   | No                      |
| Brasil    | Si                               | Octubre 1996      | Si   | 6 a 9 meses                   | Si                      |
| México    | Si                               | 1984              | Si   | 1 a 2 meses                   | Si                      |

Los países latinoamericanos mencionados han realizado modificaciones en la legislación en estudios clínicos, por ejemplo Argentina modificó la legislación en abril de 2010 y Colombia en junio de 2008 [41]. A continuación se hace referencia a las características de la regulación de México, Argentina y Brasil respecto a temas que se diferencian de la reglamentación colombiana.

#### **4.6.1 Legislación en México [45]**

En México el Honorable Congreso de la Unión de los Estados Unidos Mexicanos es la entidad que realiza, aprueba y modifica la ley en materia de salud. La reglamentación que plantea la investigación clínica es la Ley General de Salud de 2008 [46]; que también reglamenta el sistema nacional de salud, la protección social en salud, investigación para la salud, los medicamentos, las enfermedades transmisibles, las importaciones y exportaciones de medicamentos, los productos biotecnológicos, la publicidad, los trasplantes y las sanciones.

En México la investigación científica y tecnológica se desarrolla por medio de las acciones de varias instituciones estatales como son la secretaría de salud, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la secretaría de educación pública; estas entidades tienen como función mantener actualizado lo que denominan el “inventario de investigación en el área de la salud”.

En cada uno de los estados que conforman México, los Gobiernos y las secretarías de salud son los comisionados para la instauración y funcionamiento de los establecimientos públicos que realizan investigación para la salud. La autorización de realizar la investigación en seres humanos, con medicamentos o materiales para prevención, terapia y rehabilitación, la concede el Gobierno central.

Las instituciones que realicen investigación clínica deberán tener comisiones de investigación y comisiones de ética que han de interactuar estrechamente con el director de la entidad. Adicionalmente debe haber un comité de bioseguridad cuando el estudio clínico investiga con radiaciones ionizantes o ingeniería genética.

De acuerdo con la reglamentación actual en México con la Resolución 35 de 2007 [47] se crean la secretaría, las políticas, la regulación y las relaciones sanitarias para la investigación con seres humanos. La disposición número 5330 de 1997 [48] aprueba el régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica. En este país existen políticas que gobiernan a la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud para la promoción, aprobación y evaluación de proyectos de investigación. En la Resolución 1490 de 2007 [49] el Gobierno aprueba las Guías de Buenas Prácticas de investigación clínica en seres humanos. La Resolución 102 de 2009 [50] establece el registro público de ensayos clínicos. La Resolución 1678 de 2007 [51] instituye la norma para la nomina de estudios clínicos. Las disposiciones 969 de 1997 [52] y 690 de 2005 [53] dictan las normas para las inspecciones a las instituciones que desarrollan investigación clínica. Finalmente en la disposición 4457 de 2006 [54] se establece la Ley para modificaciones de estudios clínicos ya aprobados.



### 4.6.2 Legislación en Argentina

En la República de Argentina la institución estatal que efectúa la legislación respecto a la investigación clínica es la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias del Ministerio de Salud [55]. Esta entidad tiene como función revisar y proponer las normas en nuevas líneas de investigación, en evaluar protocolos referentes a investigación en medicina celular, regenerativa, implantología y genómica, entre otras. También funciones en la revisión de nominas de proyectos, en la conformación del consejo científico asesor de expertos, en asesorar la investigación para la salud, en registrar los comités de ética e investigadores clínicos a nivel nacional y proveer asistencia técnica en las áreas provinciales.

En la República de Argentina le concierne al Ministerio de Salud legislar sobre las nuevas prácticas científicas que sean valiosas para la salud, de igual manera desarrolla la investigación científica en áreas clínica, básica, experimental y epidemiológica.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT [55] establece: “que la investigación clínica con nuevos medicamentos sea efectuada en base a la Buena Práctica para Estudios de Farmacología Clínica, cumpliendo con normas éticas de alcance internacional y bajo un programa específico de inspección”. Por medio de la comisión evaluadora y asesora permanente de productos de tecnología médica vigila el ingreso y desvinculación de los nuevos establecimientos de salud e investigadores.

### 4.6.3 Legislación en Brasil

En Brasil es la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA<sup>3</sup> la entidad estatal que regula lo relativo a medicamentos [56]. En la Resolución 129 de 1996 [57] se establece el reglamento técnico sobre la verificación de las Buenas Prácticas Clínicas, emitido por MERCOSUR, por tanto el alcance internacional es para países como Argentina, Brasil, Uruguay y Paraguay. Se estipula que el patrocinador o investigador/patrocinador deben sustentar científicamente los estudios preclínicos y clínicos para ser aprobados.

La Resolución 251 de 1997 [58] del Consejo Nacional de Salud reúne las reglas y principios de los estudios con sujetos humanos para realizar investigación con nuevos fármacos, medicamentos, vacunas y pruebas diagnósticas. La política establece la información que debe contener los estudios clínicos de Fase I, II, III y IV, estudios de bioequivalencia, conflictos de interés, protección de la dignidad y el bienestar de los sujetos de investigación, la responsabilidad del investigador, información sobre la investigación del producto nuevo en el país de origen, proceso de consentimiento

---

<sup>3</sup> La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA del país brasilero obra en régimen autárquico vinculada al ministerio de salud que tienen como objetivo proteger la salud de la población por vigilancia y control sanitario de los servicios y productos de su competencia, en ambientes, procesos, insumos y tecnologías relacionadas con éstos.

informado, deberes del comité de ética para la investigación en seres humanos y el deber de informar a la autoridad regulatoria en caso de fraude.

En el Brasil la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA funciona como autoridad independiente en cuestiones administrativas y financieras pero se encuentra vinculada al Ministerio de Salud.

#### **4.6.4 ¿Se considera necesaria la investigación clínica?**

En México [59] la investigación en salud, según sus propias políticas, implica adelantos en: el conocimiento biológico y psicológico en los seres humanos, en el avance de la información acerca de la causa de la enfermedad, de la práctica médica, de la prevención y del control de las problemáticas en salud que afecten de forma prioritaria a la población. La investigación en salud deberá satisfacer necesidades tales como: control y prevención de problemas de salud que se reconozcan prioritarios, que establezcan técnicas y métodos recomendables para la prestación de servicios de salud y que permitan la producción nacional de insumos para la salud y adquirir conocimientos en biología y psicología en beneficio de los seres humanos.

La legislación mexicana si aprueba el uso de nuevos tratamientos o métodos diagnósticos cuando se tenga un paciente en riesgo de muerte inmediato, pero es requisito que se firme previamente el consentimiento informado por el paciente o su representante legal o del familiar más cercano.

La legislación mexicana establece que para investigación médica con fines diagnósticos o terapéuticos, en las cuales se utilicen radiaciones, la exposición estará de acuerdo a los máximos autorizados por la secretaria de salud, lo cual es similar a lo señalado en la Resolución 8430 de 1993 de Colombia.

En la República de Argentina la Disposición 969 de 1997 [52] pública que la investigación es necesaria porque representa la evolución en salud: "(...) los progresos registrados en los últimos años en el área de tecnología aplicada a la salud humana y al desarrollo constante de equipos, dispositivos, aparatos e instrumentos de última generación y alto riesgo, hacen necesaria la adecuada evaluación de su efectividad y seguridad". Lo que permite pensar que la investigación para la salud humana es considerada un proceso dinámico.

En Brasil [56] sucede algo similar a Argentina en cuanto a que la investigación implica adelantos en tecnología, la regulación brasilera refiere: "Se considera que la investigación en nuevos productos es necesaria, está justificada y da lugar a avances significativos en comparación con los productos existentes. La investigación está vinculada a su utilización con los métodos, indicaciones, dosis y vías de administración diferentes de las establecidas en la autorización del registro, incluyendo su uso en combinaciones, así como los estudios y la biodisponibilidad o bioequivalencia". Por lo que en el país se considera que debe haber accesibilidad permanente a las nuevas tecnologías.

### **4.6.5 Investigación clínica y vínculos con la ética en ensayos clínicos**

En México la investigación en seres humanos debe estar acorde con los principios científicos y éticos de la investigación médica y especialmente cuando se trata de solventar problemas de salud o se desarrollan nuevos campos de la medicina. Adicionalmente se obliga a justificar la realización de la investigación en seres humanos cuando no exista otro método idóneo para adquirir conocimientos, salvaguardando la seguridad del sujeto de investigación, sin exponerle a riesgos y daños innecesarios. Siempre se deberá tener el consentimiento informado del “sujeto de experimentación” firmado por él mismo o su representante legal; previo entendimiento de los objetivos y las consecuencias de la investigación, sean benéficas o no [60].

La reglamentación en este contexto para investigación clínica en Argentina [55] manifiesta explícitamente que toda la nación es unánime con: “Su adhesión a la letra y espíritu de las Declaraciones de Nüremberg (1948), y de las Asambleas Médicas Mundiales de Helsinki (1964), Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989), y adjudica máxima prioridad al respeto de los Derechos Humanos en general, conforme se desprende del artículo 75, inc. 22 de la Constitución Nacional, y en particular al respecto a los pacientes y voluntarios sujetos a experimentación clínica”. Lo cual es primordial pues los investigadores y su equipo se declaran, en toda la nación, adheridos a estas normas de forma vinculante en pro del sujeto participante.

En la Republica de Argentina en la disposición 102 de 2009 [50] se consideran que los criterios para proteger los derechos y dignidad de los sujetos participantes en un estudio clínico, se reflejan en el mejoramiento de la salud humana por el progreso tecnológico en equipos, en dispositivos, en aparatos e instrumentos de última generación y en la evaluación de la efectividad y seguridad.

La investigación clínica en Brasil [56], según la reglamentación mencionada anteriormente, acuerda que los investigadores deben anexar una declaración juramentada en la cual hay compromiso de “(...) respetar la letra y el espíritu de la declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos en experimentación clínica”. Lo cual al igual que Argentina lo convierte en un hecho vinculante.

### **4.6.6 Sitios autorizados para realizar investigación clínica**

La ley 1286 de 2009 [61] se relaciona con el Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Respecto a las instituciones dedicadas a investigación reseña que el gobierno debe conceder y apoyar, con estímulos tipo distinción, a las instituciones que aporten a la ciencia y la tecnología en el país. También el deber de promover y fortalecer a los centros de investigación, bien sean privados o públicos, y las instituciones de educación superior que trabajen fortaleciendo el sistema científico. Menciona además que se apoyará la alianza entre empresas y universidades con el fin de alcanzar los

objetivos relacionados con ciencia y tecnología. Afirma que las empresas creadas y que trabajen con alto contenido tecnológico, se deben transformar y modernizar para que continúen trabajando según las necesidades del país. Según lo demanda la ley colombiana se debe fortalecer el recurso humano en investigación en sectores estratégicos; incluyendo el sector social y económico.

En Colombia las instituciones que lleven a cabo la investigación clínica deben ser legalizadas como instituciones prestadoras de servicios de salud, en observancia de la Resolución 1043 de 2006 [62] y el Decreto 1011 de 2006 [63]. Las secretarías de salud de los departamentos que componen la nación deben corroborar las capacidades técnicas científicas, patrimoniales, administrativas y financieras para los diferentes servicios de salud<sup>4</sup> que ofrecen las entidades para la realización de los estudios clínicos.

La investigación en México [45] se ha de realizar en instituciones de práctica médica autorizada y vigilada por la entidad regulatoria competente y deberán contar con servicio de urgencias. Los profesionales de salud idóneos para realizar la investigación deben suspenderla en cualquier momento si se presenta lesión grave, invalidez o muerte del sujeto participante.

#### **4.6.7 Investigación con sustancias controladas**

En México [60] si se ha de realizar investigación con sustancias psicotrópicas, la secretaría de salud autoriza la realización del estudio previa aprobación del protocolo, y entrega los medicamentos de forma controlada a las instituciones u organismos interesados. En la reglamentación colombiana no se hace mención en este asunto.

En Brasil [56] para la realización de los ensayos clínicos con psicofármacos se debe cumplir con las siguientes disposiciones: declaración juramentada del patrocinador donde se detalle el lote de medicamento a utilizar y listado de médicos participantes. Todos los médicos partícipes declaran por escrito que la distribución del psicofármaco será solamente a los sujetos del estudio, bajo la responsabilidad de cada médico y con conocimiento de las sanciones que se aplican en caso de no someterse a la ley. Igualmente el patrocinador e investigador informan, por declaración juramentada, a la autoridad regulatoria cada tres meses los avances del estudio, el número de pacientes ingresados, la cantidad de medicamento y la duración de tratamiento efectuado en los sujetos.

---

<sup>4</sup> Los servicios que deben estar habilitados se clasifican en urgencias o ambulatorios, de alta, mediana o baja complejidad, en áreas clínicas como medicina interna, oftalmología, ginecología y obstetricia, oncología, cardiología, entre otras, y en áreas diagnósticas como laboratorio clínico, ecografía, ecocardiografía, etc.

### 4.6.8 Sanciones en estudios clínicos

En la legislación mexicana [60] se sanciona al profesional de salud que trabaje en investigación clínica y que no cumpla con lo establecido en el título V de la Ley general de salud. Se imponen penas de acuerdo a la gravedad de la infracción, por ejemplo penas de 1 a 8 años, suspensión del ejercicio profesional que puede durar de 1 a 3 años y multas en dinero de cien a dos mil días del salario mínimo vigente. El no cumplimiento de la Ley en estudios clínicos que se llevan a cabo con sujetos vulnerables, tales como ancianos, mujeres embarazadas, niños, personas con incapacidades y reclusos, conllevan a penas que implican el aumento del doble de lo indicado anteriormente.

En Brasil [56] se sanciona en caso que se encuentre información falsa, bien sea en los datos recolectados antes, durante o después de la presentación del estudio; en este caso la sanción es suspensión del estudio entre otros castigos penales.

En Colombia se hace mención a que el investigador o personal del equipo se sancionaran según la falta a que haya lugar sin haber precisiones.

### 4.6.9 Reacciones adversas en estudios clínicos

**4.6.9.1 México.** La legislación mexicana [60] exige que el reporte las reacciones adversas serias o letales se realicen inmediatamente. La notificación se realiza por escrito a la entidad regulatoria en los primeros siete días después de ser avisado el patrocinador; el que posteriormente efectúa un informe completo del suceso. Respecto a las reacciones adversas leves o moderadas, esperadas e inesperadas, se notifican con un resumen final del estudio. Los reportes de seguridad deben ser enviados a la entidad regulatoria cada seis meses desde el inicio del estudio hasta el cierre.

**4.6.9.2 Brasil.** En el Brasil [56] la notificación de eventos adversos se realiza por vía correo electrónico con información concerniente al código asignado para el estudio, las iniciales del paciente, la edad, género y el número de eventos adversos.

**4.6.9.3 Argentina.** En Argentina [55] se realizó una ley especial para tratar el caso de las reacciones adversas con los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2 mediante la disposición 7905 de 2004.

**4.6.9.4 Colombia.** En Colombia la Resolución 2010020508 de 2010 reglamenta el contenido y periodicidad de los reportes de eventos adversos en la fase de investigación clínica con medicamentos en humanos, mencionada anteriormente.

### 4.6.10 Seguimiento a la investigación clínica

En el Brasil la Resolución 219 de 1996 determina que el seguimiento a la investigación clínica se hace mediante evaluación del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas

---

en los centros donde se lleva a cabo el estudio. También la agencia regulatoria nacional examina e interroga a los sujetos que participan en el estudio cuando corresponda. Las inspecciones se realizan en casos como la modificación en el diseño del estudio y la interrupción del estudio aún cuando existan motivos fundamentados. Las autoridades también objetan o rechazan la selección de los centros propuestos, efectúan seguimiento a la información acerca de los avances del estudio clínico, de las reacciones adversas graves, de la ineficacia, cuando existe violación al protocolo, incumplimiento al consentimiento informado, cuando se halla información falsa y se descubre violación a la normatividad.

En la República de Argentina se individualizan los estudios de acuerdo a la enfermedad y el seguimiento debe estar acorde con la disposición 2247 de 2009 [64]; en la que se establecen contenidos para el uso de placebo, el nivel de HbA1C y comorbilidades; como por ejemplo aproximaciones importantes para la ejecución los estudios clínicos para los pacientes que padecen Diabetes Mellitus tipo 2. En el caso de usar placebo en un estudio con pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, la Resolución 219 de 1996 establece que ha de buscarse la minimización de riesgos, que el estudio debe ser de corta duración y no debe haber presencia de daño de órgano blanco.

En caso que el sujeto participante presente o no comorbilidades se establecen pautas específicas para proteger al sujeto. Si existen, el investigador se compromete a mantenerlas estables antes del ingreso del paciente al estudio.

Cuando el potencial sujeto tenga diagnóstico de Hipertensión arterial se incluirá en el estudio si los valores de la presión arterial son menores de 130/80 y si tiene tratamiento antihipertensivo, los valores deben ser de 150/90 con posibilidad de realizar modificaciones de las dosis durante el estudio. Si no es posible controlar esta enfermedad el paciente se deberá descontinuar [64].

En caso que la comorbilidad sea Dislipidemia [64] el paciente participante debe tener tratamiento para su control previo al ingreso del estudio, otra posibilidad es que el protocolo debe permitir la iniciación del medicamento para optimizar los valores del perfil lipídico. Para la República de Argentina se determina que el daño de órgano blanco debe ser diagnosticado antes del reclutamiento del sujeto y que inicie el estudio clínico. Se consideran la retinopatía diabética proliferativa leve, la disfunción renal y/o microalbuminuria, los eventos cardiovasculares, cerebro-vasculares y la alteración vascular periférica, como indicadores de daño de órgano blanco. En caso que el daño de órgano blanco se presente de forma aguda o que la evolución sea inestable, el paciente no participará más en el estudio.

Para los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2, la legislación establece que se deben excluir del estudio cuando se considera necesitan un tratamiento con insulina, esto es, que presenten valores de glucemias mayores de 250 mg/dl por dos o tres días consecutivos, que tengan antecedentes de complicaciones agudas (cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar) o que hayan síntomas de descompensación (pérdida de peso mayor de 10% en los últimos 3 meses, poliuria, polidipsia, entre otros). Si los pacientes con diabetes han recibido o no tratamiento con hipoglucemiantes es factible que se puedan realizar estudios clínicos [64]. Los criterios de descontinuación como hiperglicemia e hipoglucemia se considerarán de acuerdo a la metodología del estudio y

---

a la posibilidad de ajustes de la medicación hipoglucemiante. En la Ley Argentina, se determina hiperglicemia cuando la glucemia en ayuno es mayor de 240 mg/dl por dos días consecutivos, confirmando con una muestra de sangre dentro de las 48 a 72 horas siguientes. Así mismo la hipoglucemia es definida por la legislación [64] como aquel episodio leve pero repetido o un único episodio de hipoglucemia severa con desencadenantes claros y corregibles. Se estipula que existe hipoglucemia severa cuando es necesario que otra persona administre activamente carbohidratos, glucagón o medidas de resucitación.





## **5. Procesos de aprobación de un ensayo clínico**

La aprobación de los estudios clínicos en Colombia [65] se lleva a cabo por intermedio de la entidad regulatoria delegada por el Ministerio de la Protección Social, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Mediante la Resolución 2378 de 2008 se adoptan de forma obligatoria las Buenas Prácticas Clínicas en investigación con seres humanos.

De acuerdo a la legislación colombiana mencionada en el capítulo anterior, los estudios clínicos deben ser evaluados por el grupo de expertos del INVIMA quienes pertenecen a la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora. La evaluación consiste en valorar los aspectos científicos, metodológicos y éticos de los protocolos, emitiendo un concepto de aceptación o no del estudio, para su realización en el país. Esta evaluación es publicada en internet en la página de la institución gubernamental [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) mediante un acta en donde se emite el concepto dado por la mencionada comisión revisora de INVIMA [65].

### **5.1 Proceso de evaluación del protocolo de investigación**

Los patrocinadores envían a la Comisión Revisora de la subdirección de medicamentos y productos biológicos del INVIMA los documentos relacionados con la investigación clínica para su estudio. Con la opinión favorable/aprobación escrita de los comités de ética en investigación del país, los patrocinadores anexan éstos y los demás documentos para consideración de la agencia regulatoria nacional. Los documentos que se notifican a INVIMA [65] son los siguientes: protocolo de investigación y sus versiones, manual del investigador y sus versiones, formato de consentimiento y sus versiones, listados de suministros para importación y exportación de muestras biológicas, cuestionarios y agendas a entregar al sujeto participante, los métodos de reclutamiento de sujetos, entre otros. La subdirección emite un concepto de aprobación o de requerimiento según lo encontrado en los documentos que se radicaron. Posteriormente el INVIMA da a conocer al patrocinador el concepto favorable para iniciar el estudio clínico en el país. Ver gráfico 5.1.

Posteriormente el patrocinador envía al INVIMA para su evaluación las actualizaciones del protocolo, del manual del investigador y del consentimiento informado, según se presenten cambios en el curso del estudio a nivel local y mundial. Así mismo, se remiten notificaciones sobre incremento en el número de suministros a importar, eventos adversos, reportes de seguridad, inclusión de nuevos sitios de investigación, participación de nuevos investigadores, notificación de suspensión, cierre o finalización de un estudio, cambios administrativos del estudio, solicitudes de certificación en buenas prácticas clínicas, entre otros.

**Gráfico 5.1:** Proceso de evaluación de un estudio clínico.



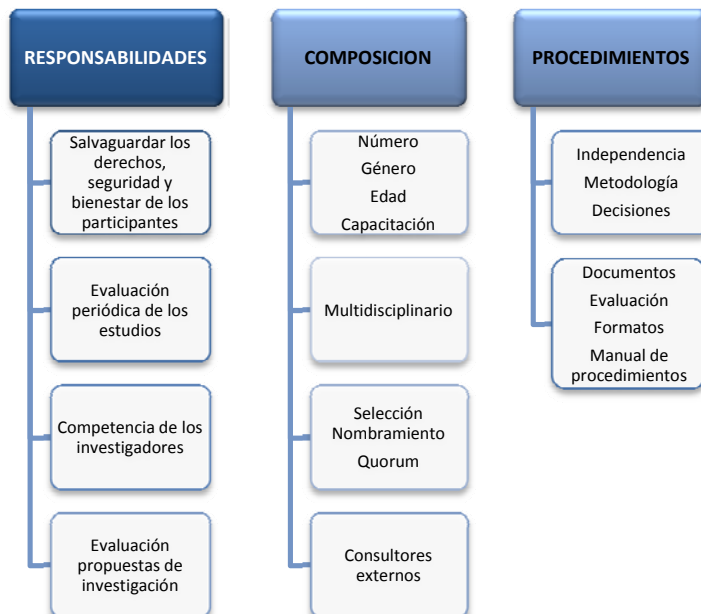
Las instituciones que realizan investigación clínica deben solicitar a INVIMA la visita de evaluación para optar por la certificación en Buenas Prácticas Clínicas. El ente regulador inicia el proceso, evalúa y entrega un documento técnico, designa un funcionario quien coordina la visita y se realiza la evaluación. A partir de la Resolución 2378 de 2008 [3] las instituciones tienen 6 meses de plazo para la presentación de un plan gradual de cumplimiento en el cual se debe describir el proceso de implementación, desarrollo y aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas. Las instituciones que no lo presentaron dentro de las fechas establecidas debieron enviar el plan de forma extemporánea.

El INVIMA evalúa los archivos y documentos relacionados con el estudio también los informes de monitoria, cartas emitidas por los comités de ética, formatos de reporte de casos, eventos adversos, sitio de almacenamiento del producto en investigación, entre otros. La norma ha dividido el proceso de evaluación en dos fases; la primera implica reunión de apertura, revisión y registro de proyectos y una selección aleatoria del 10% de los proyectos de investigación. La segunda fase implica una o varias visitas en la(s) cual(es) se realiza la evaluación al comité de ética, a los investigadores, al patrocinador a través de los investigadores y al laboratorio clínico. Finalmente se lleva a cabo un acta de visita y el informe final de resultados. Posteriormente el ente regulador expedirá un certificado en Buenas Prácticas Clínicas mediante el cual autoriza legalmente la realización de la investigación clínica en la institución y tiene una vigencia de 5 años.

El investigador principal y secundario son evaluados por el ente regulador en lo siguiente competencias como investigador, archivo y documentación de los datos obtenidos, en el cumplimiento de las funciones y responsabilidades propias tales como divulgación de resultados, manejo del producto en investigación, proceso de consentimiento informado, reclutamiento y seguimiento de los sujetos participantes, estandarización de procesos, manejo de personal que trabaja directamente en el estudio, adherencia de los sujetos participantes, reporte y manejo de los eventos adversos.

Los comités de ética en investigación clínica se encuentran reglamentados en las Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 [2,3], en donde se determinan sus responsabilidades, la composición de los comités, el cumplimiento de los procedimientos y la administración de la documentación; que incluye manuales, guías operativas, procedimientos, actas, correspondencia, etc. En el gráfico 5.2 se listan las características de los comités de ética según la reglamentación colombiana.

**Gráfico 5.2:** Características de los comités de ética en investigación según reglamentación colombiana.



Los patrocinadores de la investigación clínica deben cumplir con las funciones determinadas en la reglamentación nacional, les corresponde documentar las relaciones financieras, poseer y salvaguardar la documentación relacionada con el estudio tal como archivos del proyecto, acta de aprobación del protocolo de investigación por el INVIMA, cartas de entrega y devolución del producto, manuales, presupuesto, reportes de

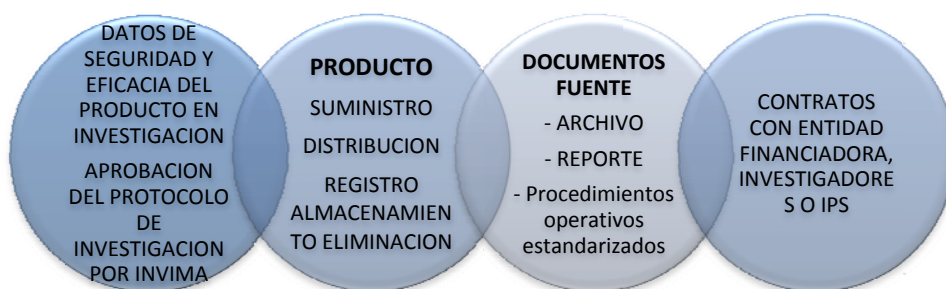
monitoreo, entre otros. Así mismo presentar los procedimientos operativos, informar sobre los equipos y tecnología necesarios, documentar los procedimientos del manejo de muestras biológicas, los resultados de auditorías internas, inscripción de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud - IPS a las secretarías de salud de los departamentos del país y cumplimiento del sistema de calidad de la empresa. (Gráfico 5.3.)

Las personas que laboran en las IPS y que tienen laboratorio clínico en la institución se obligan cumplir las responsabilidades estipuladas para investigación clínica; deben ser conocidas por el director del laboratorio y ser cumplidas por el personal involucrado en la toma, procesamiento, conservación y transporte de las muestras biológicas.

La inobservancia de la norma, según esta misma, en el país atenta contra la idoneidad de los procesos en investigación clínica, la protección y seguridad de los pacientes participantes y la validez de los resultados. Para efectos de cumplimiento de los requisitos, la ley clasifica los incumplimientos en alta y media importancia y las medidas correctivas varían de acuerdo a la cantidad de no cumplimientos [3].

Se consideran aspectos de alta importancia el número de miembros y actas del comité de ética, registro y aprobación del protocolo, manejo de archivos, hojas de vida, capacitación y evaluación a investigadores, declaración de conflicto de interés, manuales de procedimientos, enmiendas (manejo y procedimientos), formatos de reporte de casos, selección, control y seguimientos de los pacientes participantes, reportes de eventos adversos, manejo de muestras biológicas, consentimiento informado e instrucciones de manejo del producto a investigar. El impacto se evidencia en la calidad de la investigación y en la seguridad del sujeto participante.

**Gráfico 5.3:** Funciones de los patrocinadores en investigación clínica.



De acuerdo con lo mencionado en el capítulo precedente los países México, Brasil, Argentina, Colombia y Perú fueron bien evaluados por la REDPARF en materia de legislación en estudios clínicos. A continuación se mencionan los requisitos necesarios para la aprobación de un estudio clínico en estos países [2, 3, 55, 56, 60, 65,66]. (Tabla 5.1 en la página siguiente).

**Tabla 5.1:** Requisitos para la aprobación de los estudios clínicos en países de Latinoamérica.

| PAIS      | REQUISITOS  |
|-----------|---|
| México    | Radicalar la solicitud para la autorización de protocolos de investigación experimental en seres humanos, anexar información básica farmacológica, preclínica del producto y estudios previos de investigación clínica si hay disponibles. Carta de aceptación de director de la institución donde se ha de realizar la investigación, aprobación del protocolo por agencia regulatoria nacional y aprobación por el comité de ética independiente en investigación para seres humanos.   |
| Brasil    | Documentos del estudio anexos al formulario de registro clínico individual <sup>1</sup> . Solicitar la aprobación de la realización del estudio a la institución donde se realizará el estudio y a la agencia regulatoria. Suministrar información sobre el medicamento (principio activo y excipientes). Se realiza el estudio cuando la agencia regulatoria concede la aprobación de la información preclínica y clínica, del protocolo de investigación y se evidencia la sujeción de las Buenas Prácticas clínicas en los centros de investigación. |
| Argentina | Documentos relacionados con identificación del patrocinador, nomina de los centros de investigación, curriculum vitae de los investigadores, consentimiento informado, declaración juramentada de adherencia a declaraciones de ética.  |
| Colombia  | Solicitud de aprobación del protocolo de investigación. Cartas de aprobación del comité de ética de documentos tales como manual del investigador, consentimiento informado, cuestionario para paciente, carta de invitación, diarios para paciente.  |
| Perú      | Se requiere la autorización de los estudios clínicos por el Instituto Nacional de Salud y se pide el llenado de formularios para solicitud de inclusión de nuevos centros de investigación, de nuevos investigadores, de reacciones adversas, de importación de suministros, entre otros. Tarifas para algunos trámites. Inscripción en línea.  |

<sup>1</sup> El formulario contiene la siguiente información: fecha, lugar e identificación del estudio, identidad de la persona en estudio con edad, género, altura, peso y raza, hábitos, diagnóstico clínico, cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, dosis, esquema terapéutico, duración del tratamiento, medicación concomitante, dieta, exámenes de laboratorio.



## **6. Centros de investigación de excelencia**

### **6.1 COLCIENCIAS [23]**

Es el departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e Innovación creado mediante la Ley 1286 de 2009 [61], que promueve la investigación en Colombia mediante políticas para la producción de conocimientos, apoyo al recurso humano (profesionales, no profesionales, estudiantes y docentes de educación básica, media, pregrado y posgrado) para formación en maestrías y doctorados en sectores estratégicos; apoyado por instituciones internacionales, con el fin de realizar investigación en las diferentes regiones del país.

Además promueve la inversión a corto, mediano y largo plazo para la investigación, el desarrollo científico, tecnológico y la innovación, define prioridades y criterios para la asignación del gasto público en ciencia, tecnología e innovación; según áreas estratégicas, programas específicos y prioritarios. Fue creado para diseñar, articular y estimular políticas e instrumentos para la inversión privada, doméstica o internacional en ciencia, tecnología e innovación, para proponer la creación de estímulos e incentivos sociales y económicos para aumentar de forma significativa la inversión en ciencia, tecnología e innovación.

Asimismo favorece las condiciones para el desarrollo científico, tecnológico e innovador para beneficiar la productividad, competitividad, el emprendimiento, el empleo y mejoramiento de las condiciones de vida de los ciudadanos, define y orienta las líneas temáticas propicias de acuerdo al Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación SNCTI.

COLCIENCIAS respalda proyectos de investigación científica y tecnológica. Se define proyecto de investigación científica y tecnológica al conjunto articulado y coherente de actividades orientadas a alcanzar uno o varios objetos relacionados con la generación, adaptación o aplicación creativa de conocimiento mediante el seguimiento de una metodología definida que prevé el logro de resultados en condiciones de recursos limitados, tiempos especificados en un presupuesto y en un cronograma. La financiación se circunscribe a personas jurídicas, privadas o públicas o mixtas, nacionales o con residencia en Colombia, para investigación en salud, biotecnología, ciencias básicas, entre otras. Los proyectos se registran de acuerdo a las convocatorias que la institución abre y la financiación depende de los requisitos y condiciones concretos de COLCIENCIAS. La financiación es parcial y distribuida así: el 60% el gobierno y el porcentaje restante proviene de la institución.

---

La elección de un proyecto se realiza por medio de la evaluación por pares externos nacionales e internacionales. La evaluación del proyecto comprende calidad, pertinencia, viabilidad técnica y presupuestal. Después del concepto técnico se presenta el proyecto al Consejo del Programa Nacional para asignación de los recursos; el cual se encuentra compuesto por representantes del Departamento Nacional de Planeación, el Director de Colciencias o su delegado, investigadores, representantes del sector privado, de ministerios y representante del director del SENA.

La investigación que se realiza y financia a través de COLCIENCIAS [23] demanda que sea un grupo de investigación quien la realice y que pertenezca a una o varias instituciones. Se define grupo de investigación científica o tecnológica a: “el conjunto de personas que se reúnen para realizar investigación en una temática dada, formulan uno o varios problemas de su interés, trazan un plan estratégico de largo o mediano plazo para trabajar en él para producir unos resultados de conocimiento sobre el tema cuestión. Un grupo existe siempre y cuando demuestre producción de resultados tangibles y verificables, fruto de proyectos y otras actividades de investigación convenientemente expresadas en un plan de acción (proyecto) debidamente formalizado”. Los grupos conformados e inscritos en COLCIENCIAS se evalúan a través de las convocatorias, se actualiza la información, se establece la capacidad científica y tecnológica, se conocen los resultados logrados y las estrategias de los grupos.

Los productos de los grupos son los siguientes: artículos publicados en revistas científicas, trabajos en eventos, libros publicados, capítulos de libros publicados, textos en publicaciones no científicas, productos tecnológicos, procesos o técnicas, trabajos técnicos, cursos dictados de corta duración, desarrollo de material didáctico, edición o revisión, organización de eventos e informes de investigación.

Actualmente se encuentran clasificados y avalados los siguientes grupos de investigación en farmacología: la Universidad del Valle (líneas de investigación farmacocinética y monitoria terapéutica de medicamentos, modelos de cultivos celulares *In vitro*, validación farmacológica de plantas medicinales), la Universidad Nacional de Colombia (línea de investigación farmacología de las terapias antiparasitarias empleadas en medicina tradicional y popular), Universidad del Cauca (líneas de investigación: antioxidantes, antivirales, emprendimiento e inhibidores enzimáticos) y Universidad de Cartagena (línea de investigación actividad antibacteriana, actividad antiinflamatoria, biofarmacia y farmacocinética, diuréticos y antihipertensivos y enfermedades tropicales).

Los Centros de Investigación de Excelencia que actualmente son financiados por Colciencias son los siguientes:

- Centro de Investigaciones y estudios en Biodiversidad y Recursos Genéticos-CIEBREG.
- Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de Especies Vegetales Aromáticas y Medicinales Tropicales – CENIVAM.
- Centro de Estudios e Investigación en Salud – CEIS de la Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Centro Colombiano de Investigaciones en Tuberculosis: “La Investigación Integrada a la Salud Pública para Mejorar su Control” CCITB.
- Centro de Excelencia en Nuevos Materiales – CENM.



- 
- Centro de Excelencia en Modelamiento y Simulación de Fenómenos y Procesos Complejos – CEIBA.
  - Observatorio Colombiano para el Desarrollo, la Convivencia Ciudadana y el Fortalecimiento Institucional en Regiones Fuertemente Afectadas por el Conflicto Armado – ODECOFI.
  - Conformación de una Plataforma en Metagenómica y Bioinformática para el Aprovechamiento de Recursos Genéticos de Ambientes Extremos –GeBix.



## **7. Caracterización de los comités de ética en Colombia**

### **7.1 Evolución de los comités de ética en Colombia**

Los comités de ética en el país inicialmente fueron constituyéndose en clínicas y hospitales del territorio nacional de forma progresiva, también en instituciones prestadoras de servicios de salud privadas y públicas; se hicieron extensivos en un importante número y en ubicación tanto que se hallan en las ciudades principales del país como Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla, Bucaramanga, Cartagena, entre otras. En Colombia la legislación relacionada con los comités de ética en investigación ha sido publicada en dos periodos diferentes como se menciona a continuación.

#### **7.1.1 Resolución 8430 de 4 de octubre de 1993**

En la Resolución 8430 de 1993 [2] expedida por el Ministerio de la Protección Social, se establece que el comité de ética en investigación en Colombia debe apoyar los centros de investigación que realicen estudios clínicos.

Las funciones de los comités de ética, que evalúan investigación clínica en el país, son las siguientes:

- Evaluación de estudios clínicos fases I a IV.
- Aprobación del protocolo.
- Aprobación del consentimiento informado.
- Recibir la notificación del uso de medicamento en investigación u otro tratamiento avalado para casos de urgencias que amenacen la vida del sujeto participante.
- La vigilancia en investigaciones donde el riesgo para el paciente participante sea el mínimo y mayor que el mínimo.
- Recibir notificaciones de eventos adversos.
- La aprobación y el seguimiento de investigación clínica con recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéutica y rehabilitación.
- La vigilancia en investigaciones con microorganismos patógenos o material biológico para evaluar los procedimientos en el laboratorio de acuerdo a las normas vigentes.

La Resolución 8430 de 1993 define riesgo en investigación clínica como la probabilidad que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. La investigación con riesgo mínimo incluye uso de medicamentos de amplia ventana terapéutica con indicaciones, dosis y vías de administración definidas y métodos diagnósticos. Investigación con riesgo mayor que el mínimo involucra estudios terapéuticos de asignación aleatoria incluyendo uso de placebo, procedimientos mayores y técnicas diagnósticas invasivas.

### **7.1.2 Resolución 2378 de 27 de junio de 2008**

En esta resolución [3] se definen los comités de ética institucional e independiente para el país: el comité de ética institucional es una organización independiente cuyos miembros son médicos, científicos y no científicos que deben garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en estudios clínicos.

Así mismo se establece la evaluación al comité de ética en investigación (CEI) en el que participan un evaluador y el presidente o secretario delegado del CEI. Dentro de los documentos a revisar se encuentran las denominadas Guías Operativas del Comité<sup>1</sup> (GOC) o Manual de Procedimientos o Reglamento de Procedimientos Operativos Estandarizados.

Respecto a las responsabilidades para el comité de ética en investigación en Colombia, las GOC deben constituir: la forma de obtener y mantener la documentación de los estudios, la competencia de los(as) investigadores(as), la evaluación periódica del desarrollo de los estudios. De igual manera las GOC deben especificar la composición del comité de ética en investigación, el cual debe estar conformado por cinco miembros, con balance en género y edad, el permiso de participación de consultores, los requisitos, procesos, comunicación de selección de los miembros, los pagos y reembolsos por el trabajo, procesos de funcionamiento y capacitación de los miembros que conforman el comité. En las GOC se deben especificar los procedimientos del comité en cuanto a metodología de evaluación del protocolo (número de miembros, documentos mínimos y tiempo), toma de decisiones (métodos y conflictos de interés), aprobación extraordinaria en estudios con riesgo mínimo (procedimientos y aprobación por comité de ética) y los documentos mínimos (currículum vitae del investigador, proyecto del estudio, el consentimiento informado, métodos de reclutamiento, presupuesto).

Ante el evaluador del INVIMA, el comité debe escribir la metodología de evaluación del investigador, del medicamento en estudio, de la información, calidad y factibilidad del estudio clínico, de la información del consentimiento informado, del proceder en caso de la participación de sujetos vulnerables, la compensación en caso de daños o muerte directa por el estudio clínico, los conflictos de intereses, los motivos de decisión de no

---

<sup>1</sup> Se definen como Guías operativas del comité a "Instrucciones detalladas y escritas para lograr uniformidad en la ejecución de una función específica. Equivalentes al Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados (MPOE)".

---

aprobar un estudio, el modo de funcionamiento del comité, el tipo de documentos y el archivo.

El evaluador utiliza un instrumento estandarizado para recopilar los datos provenientes de la verificación de procesos y procedimientos para el comité de ética y de la entrevista, éste se encuentra disponible para consulta pública [3].

## 7.2 Intervención del INVIMA

Mediante la adopción de las Buenas Prácticas Clínicas en el país a través de la Resolución 2378 de 2008, el INVIMA realiza la revisión a los acatamientos del comité de ética mediante un instrumento específico. De igual manera se revisa al investigador, al centro de investigación y al laboratorio clínico.

Para el INVIMA hay aspectos que se consideran de alta importancia o críticos y otros de mediana importancia o no críticos. Los aspectos de alta importancia tienen como características que aumentan el riesgo de los pacientes participantes y la validez de los resultados de la investigación. Los aspectos de alta importancia se enuncian a continuación: número y género de los miembros del comité, actas, documentos de aprobación del protocolo, el currículum vitae de los investigadores y del equipo, las capacitaciones y evaluaciones a los investigadores, conflictos de interés. Igualmente se consideran aspectos de alta importancia los manuales de procedimientos, los procedimientos en las enmiendas, la selección de participantes, reportes de eventos adversos, manejo de muestras biológicas, instrucciones de manejo del producto en investigación, consentimiento informado y registro de ensayos clínicos.

Los aspectos de mediana importancia o no críticos se particularizan por tener impacto en la integridad de los resultados de la investigación o en las conclusiones del estudio. Los ejemplos de este punto son la guía operativa del comité, el formato de elaboración de informes, manual de procedimientos del comité, tamaño de la muestra y número de pacientes reclutados [3].

Para la evaluación de los comités de ética en investigación, el INVIMA utiliza un listado de la Resolución 2378 de 2008, que se refiere a los aspectos referentes a las responsabilidades del comité, composición, procedimientos, documentación y archivo de los registros.

Para la ley colombiana, las responsabilidades del comité de ética son salvaguardar los derechos de los participantes de la investigación, evaluar el protocolo, aprobar o no aprobar un protocolo de investigación antes de ser iniciado, considerar la competencia de los investigadores, evaluar el progreso y desarrollo de la investigación.

Los comités deben especificar ante la entidad regulatoria nacional la metodología de toma de decisiones, señalar el número de miembros que participan, documentos evaluados y tiempos de respuesta, así mismo los requisitos y mecanismos en caso de aprobaciones extraordinarias.

Para las evaluaciones de protocolos de investigación el comité debe revisar los siguientes documentos: hoja de vida del investigador principal y/o secundario, protocolo del estudio, consentimiento informado, documentos relacionados con reclutamiento y presupuesto del proyecto. Igualmente el comité debe describir de manera escrita la idoneidad del investigador para desarrollar el estudio, la información del producto en investigación, los antecedentes científicos de la propuesta, la calidad técnica del protocolo, la factibilidad del proyecto, contenido del consentimiento informado, la información para los pacientes, los aspectos éticos en el reclutamiento de pacientes de poblaciones vulnerables, las formas y cantidades de compensación a los pacientes participantes y las características de los patrocinadores.

El comité debe tener los procedimientos mediante los cuales se evidencien por escrito la trazabilidad del estudio por ejemplo la periodicidad y modo de realizar el seguimiento y las sanciones. En este sentido se evalúan: número de pacientes reclutados, la última versión del protocolo, un resumen de eventos adversos, de problemas no anticipados, de nueva información adicional y del último consentimiento informado. También deben estar reglados los procedimientos para evitar casos que violen las buenas prácticas clínicas tales como inclusión de pacientes sin aprobación del comité de ética, la no comunicación de enmiendas, el no aviso de violaciones al protocolo, la falta de notificación de reacciones adversas y ocultar información de seguridad del producto en investigación [3].

En los archivos del comité deben reposar los siguientes documentos: manual de procedimientos, hojas de vida de los miembros, documentos administrativos y financieros, formato de revisión de protocolos, agenda de reuniones, actas, copias de correspondencia y normatividad para investigadores. Adicionalmente deben estar los archivos que corresponden directamente al estudio clínico como manual del investigador, hoja de vida de investigadores(as) principal(es) y secundarios(as).

### **7.3 Garantías de los sujetos participantes**

Los pacientes participantes en investigación clínica en Colombia están protegidos por la Constitución Política, en la cual se establecen los derechos de todo ciudadano. En el artículo 11 se menciona que el paciente tiene derecho a la vida y la dignidad, en el artículo 17 se prohíbe la esclavitud y servidumbre, en el artículo 18 se garantiza la libertad de conciencia, en el artículo 20 se señala la libertad de expresar, de informar y recibir información veraz e imparcial. Todos estos derechos son garantizados por medio de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación Clínica y las relacionadas en las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008.

A nivel mundial las garantías a los participantes se declaran a través de varios documentos entre ellos la Declaración de Helsinki, el informe de Belmont y el código de Nuremberg.

En la Declaración de Helsinki [6] y las actualizaciones (la última fue realizada en la reunión en Seúl Korea en octubre de 2008) se declaran los principios éticos para la investigación médica que involucra seres humanos. El documento fue realizado por la asociación médica mundial y se refiere a la conducta ética que todo participante de salud

debe seguir cuando trabaje en estudios clínicos. Menciona la obligación de promover la seguridad y el bienestar del sujeto en investigación, el tomar en consideración las normas éticas, legales y regulatorias de cada país y las internacionales, la obligación de velar por la protección de la vida, la salud, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la privacidad y la confidencialidad del sujeto en investigación. También regula el contenido del protocolo y normaliza que sea obtenida su aprobación por el comité de ética en investigación. Indica que el personal de salud involucrado en investigación debe ser competente y calificado. Pauta que cada estudio debe estar fundamentado por evaluaciones de riesgo y beneficio y que el estudio clínico debe ser registrado públicamente. Revela que los médicos que participen en el estudio deben detenerlo cuando los riesgos sobrepasan los beneficios o cuando se han probado los beneficios de la intervención. Se debe mantener la confidencialidad de la información. Menciona que la información al sujeto debe incluir los aspectos importantes del estudio, derechos, métodos, conflictos de interés potenciales, beneficios, riesgos, información, procedimiento y firma del consentimiento informado. El paciente debe ser completamente informado de los aspectos relacionados con el estudio. El uso de placebo o no tratamiento se acepta en estudios en los cuales no hay intervención aprobada o cuando es necesario determinar la eficacia y la seguridad de un tratamiento que por razones metodológicas es necesario el uso del placebo. Finalmente hace referencia a que el médico puede utilizar la intervención en estudio para salvar la vida, restablecer la salud, aliviar el sufrimiento; previo concepto de experto, consentimiento informado o autorización por representante legal.

El informe Belmont [6] el documento fue realizado en Estados Unidos en 1979 con el fin de evitar los errores del pasado en nombre de la investigación durante la segunda guerra mundial, con el estudio de *Tuskegee*, los revelados en los juicios de Nuremberg, entre otros. Las faltas fueron relativas a la autonomía, la justicia y la beneficencia de los sujetos participantes.

En el informe se colocan de manifiesto los principios éticos para tratar a los sujetos en experimentación, discute términos y propone conflictos éticos. Respecto a los términos relacionados con la investigación en seres humanos se menciona a la práctica y la investigación como términos afines pero desiguales; en el documento se delimitan las definiciones; entendiendo como práctica todo lo que constituye intervención para el bienestar por medio del diagnóstico, el tratamiento y la prevención. La investigación tiene como un fin probar una hipótesis asumiendo como guía un protocolo formal y la aprobación del estudio por un comité de ética. El experimento debe permitir el comprobar la seguridad y la eficacia del tratamiento a evaluar.

En el informe de Belmont se hace referencia a los principios esenciales para proteger al sujeto que participa en una experimentación e incluyen 1- La autonomía de las personas, definida como la capacidad de deliberar sobre sí. En la investigación con seres humanos la autonomía debe ser respetada, si se encuentra disminuida en una persona ha de ser protegida según los riesgos y los beneficios que deriven de la participación en el estudio clínico. 2- La beneficencia implica la realización de actos de bondad y caridad que sobrepasan la obligación estricta. En investigación con seres humanos indica que no se debe causar ningún daño, se debe maximizar los beneficios potenciales y disminuir los posibles daños. Es importante que el beneficio no envuelva daño para otra persona, que el riesgo supere el beneficio, y en estudios donde la investigación sea necesaria realizarla en niños debe estar muy bien justificada y con beneficio directo para esa

población. 3- La justicia implica que haya equidad en la distribución de las cargas y beneficios. La justicia debe incluir criterios como suministrar según la necesidad individual, el esfuerzo propio, la contribución a la sociedad y el mérito de cada persona. La selección de los sujetos a participar en el estudio debe circunscribir la justicia.

En la investigación clínica el consentimiento informado es muy importante y en el reporte de Belmont se describe que el contenido incluye información, comprensión y voluntariedad. En cuanto a la información se obliga incluir el procedimiento del estudio, los objetivos, los riesgos y beneficios, dar la oportunidad que el sujeto ingrese y se retire en cualquier momento, también describe los criterios de selección y los datos de la persona responsable de la investigación. Existen casos en los cuales la información a suministrar no será completa si y solo si "(...) que no se le ha ocultado al sujeto ninguno de los riesgos a no ser que sea mínimo". La comprensión de la información implica un proceso de la inteligencia del sujeto, de madurez y del lenguaje. Aquellas personas con disminución de sus capacidades para comprender, le corresponde al investigador, cerciorarse que antes que el sujeto tome la decisión ha comprendido la información. La voluntariedad incluye que la persona está de acuerdo en participar y toma la decisión de forma libre sin coerción ni influencia indebida. En el documento se especifica que ocurre coerción cuando "(...) se presenta intencionadamente una exageración del peligro de la enfermedad con el fin de obtener el consentimiento". La influencia indebida "ocurre cuando se ofrece una recompensa excesiva, sin garantía, desproporcionada o inapropiada o cualquier ofrecimiento con el objeto de conseguir el consentimiento". Lo anterior se debe evitar al máximo porque los resultados del estudio pueden verse afectados negativamente.

La valoración de riesgos y beneficios significa recopilar y analizar la información del estudio de manera global y sistemática, determinar si los riesgos están justificados y que el sujeto participante conociéndolos pueda determinar si ha o no de participar. El documento define beneficio como "algo con un valor positivo para la salud o para el bienestar". Debe realizarse una valoración sistemática de la relación riesgo beneficio en la que se distinga la validez de los presupuestos del estudio, probabilidad y magnitud del riesgo, el cual debe ser disminuido al posible para asegurar que los sujetos no corran riesgos durante su participación.

En cuanto a la selección de los sujetos el investigador debe ser imparcial y no elegir sujetos por impresiones o simpatías, o seleccionar sujetos según sus sesgos sociales, raciales, culturales y de género. Si esto sucediera habría injusticia en la selección. Respecto a las poblaciones vulnerables la voluntad de participar no debe estar supeditada a conveniencias en la experimentación de tipo administrativo o tener ventaja sobre el sujeto por su condición de salud o posición socioeconómica.

En el código de Nuremberg se revela la importancia del consentimiento informado [6]. El consentimiento voluntario de un sujeto es absolutamente esencial. Implica que la persona tiene la capacidad legal de dar el consentimiento, según su poder de decisión, sin intervención de ningún tipo de fuerza, fraude, engaño, coacción o coerción y tiene el suficiente conocimiento y comprensión de entendimiento. Se le debe haber informado, previa la aceptación afirmativa de su participación, sobre la naturaleza, duración y propósito del experimento, los métodos y los medios por los cuales es conducido, los inconvenientes, los riesgos razonables y los efectos. La obligación y responsabilidad de verificar la calidad del consentimiento recae sobre el individuo que inicia y dirige el



experimento. El experimento debe basarse en un diseño adecuado, con resultados buenos para la sociedad y con datos que no es posible obtenerlos por otros métodos. El experimento debe ser conducido evitando todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental.

El estudio debe ser diseñado, basarse en los resultados de experimentación en animales y tener información suficiente acerca de la historia natural de la enfermedad o de la prueba bajo estudio. Los resultados anticipados deben justificar la forma de proceder durante el experimento. Ningún estudio en humanos deberá ser conducido donde hay una razón a priori en la que puede ocurrir la muerte o una injuria incapacitante.

El grado de riesgo a tomar nunca debe exceder lo determinado por la importancia humanitaria del problema a resolver por medio del experimento. Los sitios y servicios deben estar adecuadamente proveídos para proteger al sujeto experimental contra las posibilidades remotas de injuria, inhabilidad y muerte.

El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas. Se requiere el más alto grado de habilidad y de cuidados a través de todas las etapas del experimento. Durante el curso del experimento el científico a cargo debe estar preparado para terminar el experimento en cualquier etapa, si él tiene las causas probables de creer en ejercicio de la buena fe, las habilidades superiores y el juicio cuidadoso de él, que la continuación del experimento probablemente resulte en injuria, inhabilidad y muerte del sujeto experimental.

## **7.4 Composición de los comités de ética en Colombia**

Los comités en Colombia [3] deben tener un número impar de miembros, al menos 5, debe haber balance de género y edad. Adicionalmente debe ser multidisciplinario y para este caso debe haber al menos un miembro de una área primaria no científica, al menos un médico y un miembro independiente de la institución que realiza la investigación, se permite que haya un consultor invitado que debe ser independiente del comité y las condiciones de participación deben establecerse claramente.

Respecto a la selección de los miembros se deben tener en cuenta los siguientes aspectos estar establecidas las personas, los procedimientos, la forma de evaluación y los conflictos de intereses de las personas que deseen ingresar al comité de ética. Referente al nombramiento, la persona debe estar dispuesta a laborar y aceptar que sea pública alguna información personal, a colocar a disposición la información respecto a la remuneración por el trabajo en el comité y firmar acuerdos de confidencialidad de los documentos que evalúa el comité en investigación clínica.

En cuanto a los nombramientos, cada comité debe tener determinada la duración y varias de las políticas referentes a la renovación del nombramiento, así como el establecimiento de las descalificaciones, la renuncia y la sustitución. Del mismo modo las responsabilidades respecto al cargo dentro del comité.

El quórum debe ser de número suficiente que permita la sesión, con las calificaciones y disciplinas necesarias, de acuerdo a los nombramientos. Debe existir una descripción de la capacitación que deben cumplir los miembros del comité.

## 7.5 Funciones de los comités de ética en Colombia

A los comités de ética en investigación en Colombia [2] les corresponde trabajar para salvaguardar los derechos de los pacientes participantes del estudio. Para esto los comités de ética deben cumplir con las responsabilidades, composición y procedimientos determinados en la ley del país [2]. Dentro de las responsabilidades se encuentran “Salvaguardar los derechos de los participantes (...), evaluar y aprobar o reprobar, antes de su inicio, las investigaciones propuestas, obtener y mantener la documentación requerida de cada estudio puesto a su consideración, considerar la competencia de los investigadores”.

Respecto a los procedimientos la Resolución 2378 de 2008 establece que el comité debe “(...) especificar la autoridad institucional bajo la cual se encuentra establecido, si se encuentra libre de subordinación directa de esa autoridad para deliberar y decidir (...). La metodología para evaluar la propuesta debe estar por escrito y mencionar el número de miembros que evalúa cada propuesta, la documentación mínima, el tiempo mínimo requerido para evaluación de propuestas (...). Para los requisitos necesarios en la toma de decisiones se debe describir: el método de decisión (por consenso o por voto), los mecanismos de decisión diferentes al consenso y la política de restricción en el caso de presentarse conflicto de intereses (...). El comité debe establecer los mecanismos para realizar una aprobación extraordinaria: tipo de estudio (aceptable en estudios con riesgo mínimo), procedimientos y mecanismos de ratificación de la decisión tomada en urgencias”.

Igualmente se mencionan los documentos mínimos para evaluación de la propuesta como curriculum vitae del investigador, el protocolo, el consentimiento informado, los documentos para reclutamiento de pacientes y el presupuesto del proyecto.

Para la evaluación de las propuestas de investigación, el comité debe presentar por ley “(...) la idoneidad del investigador para desarrollar el estudio, la información disponible del producto en investigación, los antecedentes científicos de la propuesta, la calidad técnica y la factibilidad del proyecto en investigación, la información para el paciente, contenido del consentimiento informado, aspectos éticos en poblaciones vulnerables, medida de compensación a los sujetos y características del patrocinador (...)”.

El comité “debe notificar por escrito al investigador las decisiones tomadas respecto al proyecto sometido a evaluación dentro de un período de dos semanas después de la reunión (...) debe incluir como mínimo: la identificación del estudio, fecha de evaluación y número del acta de la sesión, decisiones u opiniones, (...) motivos de las decisiones, en especial (...) en caso de reprobación, procedimientos (...) para someter el proyecto a reconsideración (...)”.

El comité “debe contar con medidas tendientes a asegurar el éxito de las sesiones (...) que incluyen: programar las sesiones con anterioridad, notificar oportunamente a los miembros, enviar previamente a cada miembro los documentos necesarios para la sesión, mantener el archivo de las actas, conservar los archivos de correspondencia enviados a los miembros del comité (...). Deben especificarse por escrito los procedimientos establecidos por el comité para seguir el progreso de los estudios desde la aprobación hasta la terminación (...) deben incluir: criterios para definir la periodicidad del seguimiento (mínimo una vez al año), metodología para el seguimiento de cada proyecto; incluyendo una revisión anual con base en el número de sujetos reclutados, última versión del proyecto, resumen de eventos adversos, resumen de problemas no anticipados, resumen de nueva información disponible, copia del consentimiento actual (...)”.

El comité debe establecer procedimientos para: “evitar la inclusión de sujetos en un estudio antes de que el comité emita su aprobación por escrito, evitar que se implementen cambios – enmiendas en el proyecto sin previo aviso, evitar incumplimientos en la presentación de los informes para el seguimiento de los proyectos, asegurar que el investigador notifique las desviaciones al proyecto, asegurar que el investigador notifique las reacciones o eventos adversos, asegurar que el investigador notifique sobre nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio, informar a los investigadores sobre las sanciones que ocasiona el incumplimiento de este numeral. Se debe especificar por escrito el tipo de documentos y las comunicaciones relacionadas con proyectos, que el comité debe conservar en el archivo, así como el tiempo mínimo que estos documentos deben permanecer archivados” [2].

## 7.6 Evaluación de los comités de ética en Colombia

En el país se acoge la sugerencia de la OMS [2,40,65] de realizar la evaluación a los comités de ética por parte de una institución reguladora nacional como lo es el INVIMA.

En Colombia se considera que en la evaluación programada deben estar presentes las directivas de la institución o delegados donde se realiza la investigación en seres humanos, el presidente del comité de ética independiente, los investigadores activos, los coordinadores y el evaluador; éste último revisa lo pertinente al comité de ética por medio de la ficha técnica estipulada por el INVIMA. La evaluación se lleva a cabo en dos etapas: la primera incluye la recopilación de la información necesaria y en la segunda la realización de la(s) visita(s) de verificación de adherencia a la norma. La entidad reguladora envía un funcionario que es denominado evaluador y tiene como funciones: revisar el registro de protocolos, en curso y terminados de los últimos doce meses de la fecha de la visita, revisión aleatoria de proyectos del último año, programación de las visitas siguientes con períodos no mayores a diez días hábiles para evaluar al CEI, a los investigadores y a los patrocinadores por la revisión del investigador. El evaluador verifica documentos como las actas, la correspondencia, las guías operativas del comité y demás documentos importantes relacionados con la investigación.

## **7.7 Lineamientos de funcionamiento del comité de ética sugerido por la asociación para el avance de la investigación clínica en Colombia<sup>2</sup> – AVANZAR [67]**

Teniendo en cuenta los lineamientos que sugiere la Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia - AVANZAR, el comité de ética en investigación de ésta entidad sigue los parámetros que se mencionan en la tabla 7.1.

### **7.7.1 Revisión de aspectos metodológicos**

Los aspectos metodológicos del ensayo clínico son importantes debido a que sustentan la validez del estudio, determinan el valor social o científico de la relación riesgo beneficio. A continuación se toman las recomendaciones de AVANZAR para los aspectos metodológicos de un ensayo clínico. (Tabla 7.1).

---

<sup>2</sup> AVANZAR es una entidad privada que incentiva el progreso en la investigación clínica de Colombia mediante educación, promoción de la metodología en investigación y estímulo a los patrocinadores para aumentar la realización de los estudios clínicos en el país. Se ha llevado a cabo múltiples actividades para difundir la información sobre estudios clínicos como foros, revista, participación en congresos, talleres, ha trabajado con entidades como INVIMA, ministerio de salud, sociedades científicas, instituciones medicas, entre otros para cumplir sus objetivos.

**Tabla 7.1:** Lineamientos para el funcionamiento del comité de ética en investigación clínica de AVANZAR – Colombia.

| Características              | Funcionamiento del comité   |
|------------------------------|---|
| Planteamiento del problema   | La relevancia del problema a investigar debe justificar el riesgo. Si el riesgo no es inferior a los beneficios potenciales, el problema a investigar no se debe aprobar.   |
| El problema                  | Población de muestra para el país debe ser homogénea. Si el problema está enteramente comprobado o resuelto no merece nuevos esfuerzos significativos que lleven a riesgos (incluso riesgos mínimos o molestias) a los pacientes. |
| Revisión de los antecedentes | Documentación y compilación de toda la información de estudios previos en animales.   |
| Objetivo                     | Determinar la factibilidad ética del protocolo.<br>El riesgo debe ser menor que el beneficio en el paciente del estudio.<br>El estudio no debe causar daño físico ni psíquico.  |

**Tabla 7.1:** (Continuación)

| Características                | Aspectos metodológicos del estudio clínico  |
|--------------------------------|---|
| Tipo de paciente               | Declaración especial en pacientes vulnerables.  |
| Tamaño de la muestra           | Que no sea tan pequeño que impida obtener conclusiones estadísticas.<br>Que no sea tan grande que signifique riesgos innecesarios que no aumentan la confiabilidad del estudio. |
| Procedimientos                 | Que sean seguros para el paciente y que se le proteja.  |
| Investigadores                 | Idoneidad.<br>Experiencia.<br>Responsabilidades propias y del equipo.<br>Toma de decisiones.  |
| Comunicación de la información | Mantener confidencialidad.  |
| Publicación de resultados      | Evitar fallas: plagio, inclusión o exclusión de coautores, publicaciones imparciales, resultados benéficos o no benéficos.  |

## 7.8 Estado actual de la situación de los comités de ética según un estudio realizado por AVANZAR.

Los comités de ética en Colombia, según un estudio de 2002 [68] realizado por la Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia - AVANZAR, el 84% de los comités de ética en investigación pertenecen a las mismas instituciones que realizan el estudio clínico, de los cuales el 47% fueron creados en el año 2001, 34% entre 1988 y 1996, el 8% entre 1968 y 1987, finalmente el 11% restante no se especifica el año.

Respecto a la composición de los miembros, el 67% son profesionales de salud y 22% son no profesionales de salud. El promedio en número de los miembros del comité es cinco. La pertenencia de los miembros a las instituciones donde se realiza la investigación es el común denominador, en relación al número se halló que en promedio es seis [68].

En cuanto a la adherencia a la normatividad colombiana en estudios clínicos, la encuesta reveló que el 79% lo es a *ICH-GCP*, el 68% a la Resolución colombiana 8430 de 1993 y Guía *ICH-GCP*, y 21% no usan *ICH-GCP*. Las reuniones del comité se realizan en forma regular en el 89%, con periodicidad mensual en el 62%. Los comités se toman dos semanas para revisar un protocolo. En el 55% de los casos las instituciones tienen un formato de aprobación de proyectos. Los comités realizan seguimientos a las investigaciones en un 64% y en un 71% a los eventos adversos. Las instituciones tienen en el 87% de los casos, el establecimiento del tiempo de archivo; como permanente. El funcionamiento y los procedimientos operativos se realizan conforme a los estatutos en el 87% de los comités [68].

El número de protocolos revisados en el último año del estudio mencionado por 27 instituciones hospitalarias fué de 473 con un promedio de 128 por institución, siendo aprobados 389 (18%) y rechazados 104 (22%). El número de protocolos revisados en el último año por 6 instituciones universitarias fue de 213 con un promedio de 36, siendo aprobados 153 (72%) y rechazados 60 (28%).

En un estudio [69] realizado en Colombia en 2006, la información recopilada por técnicas de comunicación, tales como talleres y entrevistas a miembros de comités de ética, se lograron como conclusiones las siguientes: la conformación y la forma de funcionar de los comités de ética en investigación básica y clínica, la centralización en universidades, el incremento de la capacitación, la unificación en el procedimiento de seguimiento a protocolos y la actualización de regulación colombiana.

Como un marco de referencia en el anexo 1 se encuentran los tipos de comités de ética en investigación de Estados Unidos, los aspectos de evaluación de un estudio clínico, problemas no anticipados en estudios clínicos, tipos de revisiones de los *Institutional Review Board – IRB* (por sus siglas en inglés), registros y archivos del comité de ética en investigación por la *FDA*.

En el anexo 2 se listan los comités de ética en investigación clínica que se registraron en las actas públicas de la comisión revisora de INVIMA en el periodo investigado desde 1999 a 2009 en Colombia.



## **8. Análisis DAFO de estudios clínicos en Colombia [38, 39,70, 71, 72, 73,74]**

### **8.1 Debilidades:**

- Desconocimiento acerca de la investigación clínica y su importancia por las personas encargadas de la administración de las IPS.
- Falta de entrenamiento formal para investigadores.
- No se conoce la importancia de los estudios clínicos y el aporte científico de la información por las personas encargadas de la administración de las IPS.
- La permanencia de investigadores jóvenes en los estudios es temporal.
- Los investigadores son pocos para producir el conocimiento que sea similar al mundial.
- El número de doctorados en el país es deficiente en todas las áreas de conocimiento (salud pública, social y humana, económica y administrativa).
- La distribución de la oferta está sectorizada: Los centros de investigación se agrupan principalmente en centro y región noroccidente de Colombia, en una situación intermedia se encuentra la región del pacífico.
- Carencia en sistema de información científica (limita evolución de indicadores, producción científica, identificación de tendencias en crecimiento, innovación, contribución al conocimiento, relación gasto personal dedicado a investigación y producción de artículos científicos).
- Falta de actualidad, accesibilidad, calidad, oportunidad de los datos estadísticos en el sector salud de la población.
- Tiempo de médicos involucrados en estudios clínicos genera sobrecarga asistencial.
- Poca formación específica en estudios clínicos por ejemplo en metodología y estadística.
- Recursos económicos limitados (gobierno vs industria).

### **8.2 Amenazas**

- Legislación colombiana no cubre suficientemente las necesidades internas del país.
- Los centros de investigación científica se están conformando según reglamentación de las IPS.
- Tecnología insuficiente para procesamiento de muestras del estudio clínico.
- Competidores fuertes en Latinoamérica.

- Menor conocimiento en investigación preclínica.
- Falta de reconocimiento de la importancia de estudios clínicos por parte del gobierno y gestión administrativa de salud que puede generar desmotivación.
- La participación en los estudios clínicos puede verse disminuida en consulta externa y hospitalizados por la nueva reglamentación colombiana (resolución 2378 de 2008).

### 8.3 Fortalezas

- Investigadores motivados aportan nuevo conocimiento al mundo.
- Pacientes con buena adherencia a tratamiento.
- Las EPS ahora tienen disponibles recursos económicos y espacios para la realización de centros de investigación científica.
- Existen centros de investigación avalados por COLCIENCIAS.
- El mercado se presta para realizar investigación en diferentes áreas médicas especializadas.
- La progresiva capacidad técnica de los investigadores proporciona confianza a los pacientes.
- Rápido crecimiento del sector investigador.
- Centros y grupos de investigación trabajan con instituciones de salud internacionales.
- Las universidades públicas y privadas que lideran la investigación permiten permanencia y continuidad.
- Fortalecimiento de la capacidad científica en grupos de investigación privados.
- Los dos puntos anteriores permiten convenios nacionales e internacionales.
- El nivel doctoral en salud pública, ciencias sociales y humanas, económicas y administrativas.
- Recurso humano de excelencia en ciencias básicas, biomédicas y clínicas ha permitido formación de nuevos investigadores a nivel nacional.
- El excelente recurso humano ha garantizado pertinencia, calidad, estabilidad y visibilidad de las unidades de investigación nacional.
- Aumento considerable de los recursos financieros para apoyo científico y tecnológico.
- Profesionales competentes en el sector salud.
- Interés creciente por investigación clínica por todos los actores de este sector.
- Número de centros de investigación en aumento.

### 8.4 Oportunidades

- El recurso humano científico ha sido reconocido internacionalmente.
- La constante organización de las asociaciones de médicos especialistas que se dedican a investigación.
- Colombia es considerado un país de referencia para investigación clínica.
- La industria farmacéutica está interesada en invertir en Colombia para obtener información que puede ser de interés en salud pública.

- 
- Mayor interés de los médicos y pacientes por la investigación (mercado creciente).
  - Trayectoria en progreso en áreas de investigación como básica, biomédica y clínica.
  - Recurso humano cada vez más calificado en las áreas de conocimiento.
  - Centros y grupos de investigación consolidados y de reconocimiento internacional.
  - Fortalecimiento de la investigación en salud pública.
  - Formación de profesionales en nuevas áreas de conocimiento (programas doctorales).
  - Búsqueda de nuevos nichos de competencia y alianzas estratégicas con otros grupos de interés social para producir conocimiento y tecnologías de mayor beneficio social.
  - Búsqueda de mecanismos para lograr que en el sistema de seguridad social en salud se involucre el desarrollo científico y tecnológico sin interferir en la autonomía e independencia de las instituciones y de los investigadores.
  - Inserción en la sociedad de las comunidades científicas en el campo de la salud.
  - Participación en estudios clínicos fase IV, III, II y I.
  - Creación, consolidación o integración de grupos de investigación y desarrollo.
  - Realización de alianzas estratégicas nacionales o internacionales.
  - Aplicación de los resultados de las investigaciones a la problemática social y de salud del país.
  - Aumento de publicaciones en revistas internacionales, libros, tesis, etc.

El anterior análisis DAFO se construyó bajo la información obtenida de COLCIENCIAS, del Departamento Médico de ICRO de España, Alexis Codina estrategia empresarial Cuba y valoraciones de la autora.



## 9. Registro público de los estudios clínicos

El registro público de los estudios clínicos [5, 6, 40, 66, 71, 73, 74, 75] se originó por situaciones en las cuales no hubo manejos adecuados de la información obtenida en las investigaciones con humanos en algunos países. En este sentido fue incrementándose la preocupación de las entidades regulatorias y de editores de revistas médicas respecto a la publicación parcial de la información proveniente de los resultados de los estudios clínicos.

La *FDA*, por ejemplo, genera gran cantidad de datos acerca de los estudios clínicos derivados de la solicitud de aprobación de un medicamento para ser comercializado, o de información para una indicación adicional; pero según las denuncias de editores de revistas médicas existe información proveniente del propietario que nunca se hace pública [5].

El *International Committee of medical Journal Editors – ICMJE* por sus siglas en inglés [73] y la legislación federal de Estados Unidos, coordinaron a los entes públicos y crearon la iniciativa del registro de estudios clínicos como condición para la aprobación de la publicación de los resultados de la investigación realizada en humanos.

El registro es un proceso que, según lo determina la Organización Mundial de la Salud – OMS [40], consiste en publicar una cantidad de información internacionalmente aceptada, tal como: diseño, conducta y administración del estudio clínico; con el fin de hacerla utilizable en una página web, que es públicamente disponible y se encuentra diseñada bajo los estándares de la OMS. En Estados Unidos se registra la información sobre los estudios clínicos que son conducidos a nivel mundial (con medicamentos, dispositivos, procedimientos en fase de experimentación, entre otros) y de los que se espera tener resultados en sus efectos. El registro es de carácter federal y privado.

Las entidades pueden registrar el estudio clínico por medio del *ICMJE*, pero también existen otros sitios denominados *Partners Registers* (en inglés) en los cuales los registrantes introducen la información de los estudios en un área restringida. Los datos a ingresar son como mínimo enfermedad específica, compañía, institución académica y región geográfica. En Latinoamérica se encuentra la página pública de registro de estudios clínicos denominada en inglés: *The Latin American Ongoing Clinical Trial Register – LATINREC* [77].

La OMS destaca la importancia de los estudios clínicos como fuente de evidencia de la efectividad y seguridad de las intervenciones en la salud humana. Para asegurar la transparencia y cumplir/satisfacer las responsabilidades éticas e incrementar la confianza

---

pública en la conducción de estudios clínicos la OMS recomienda que todos deben ser registrados al principio/inicio de la investigación.

Para efectos del registro de los estudios clínicos, la Organización Mundial de salud los define como: "Cualquier estudio de investigación que tiene asignación prospectiva a participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar los efectos de los resultados en salud". Las intervenciones relacionadas con la salud incluyen las usadas para modificar un resultado biomédico o relacionado con salud (por ejemplo medicamentos, procedimientos quirúrgicos, dispositivos, tratamientos de comportamiento, intervenciones en la dieta y cambios en los procesos de cuidados de salud), y se consideran estudios de fase I a IV. Los resultados en salud incluyen cualquier medida biomédica o relacionada con salud obtenida en pacientes o participantes, conteniendo medidas farmacocinéticas y eventos adversos. No es necesario reportar los estudios observacionales puros.

El *ICMJE* define estudio clínico como "cualquier proyecto de investigación que asigne a sujetos humanos prospectivamente a un grupo de intervención o comparación para estudiar la relación causa efecto entre la intervención médica y el resultado en salud", sin embargo se encuentran redefiniendo el concepto pues no se incluyen los estudios Fase I. Es importante aclarar que *ICMJE* no va a considerar aquellos estudios clínicos que han sido publicados previamente en otros registros o que tienen publicaciones anteriores o que los resultados hayan sido presentados en forma de resumen; bien sea como resumen estructurado (menos de 500 palabras) o en tablas.

El reporte en la web se ha de realizar mediante la plataforma Internacional de registro de estudios clínicos [73], *International Clinical Trials Registry Platform- ICTRP* (por sus siglas en inglés). Este es un proyecto de la OMS, que ha tomado las prácticas del departamento de la Política de Investigación y Cooperación de la Información y el de las Pruebas Científicas e Investigaciones. Esta plataforma fue establecida en agosto de 2005 y está constituida por un recurso humano con vasta experiencia en estos contenidos.

La tarea a realizar con el trabajo en la plataforma, es asegurar que toda la información acerca de investigación sea accesible a todos los involucrados en el cuidado de la salud; lo que mejorará la transparencia en investigación y fortalecerá la validez y el valor de la evidencia científica.

Actualmente esta plataforma conduce las normas, parámetros y contenidos de los registros que satisfagan los criterios internacionales, asignando un número de referencia para cada estudio clínico único que lo identifique incluso en otros sitios de registro adicionales.

La plataforma de registro se financia con dinero de la OMS, fondos de instituciones tales como: Departamento de salud del Reino Unido, Instituto Canadiense de investigación en salud, *Wellcome trust*, entre otras.

El registro se realiza por medio de una sola entidad encargada de asesorar y administrar el registro de los estudios clínicos denominada: *The Advisory Group on Clinical Trial Registration and Reporting (AGCTRR)*, por sus siglas en inglés) - Grupo Consultivo sobre Registro de Estudios Clínicos y Presentación de Informes.

Esta entidad tiene como funciones:

- Dirección estratégica del *ICTRP*.
- Asesorar en temas técnicos y científicos.
- Determinar los criterios de cumplimiento para realizar el registro de estudios clínicos en la plataforma de la Organización Mundial de Salud.
- Revisión del conjunto de datos de la Organización Mundial de Salud.

El registro de los estudios clínicos pasó de ser una excepción a una regla y ha tomado tal trascendencia en el medio científico que se considera que es de vital importancia; luego facilita la diseminación de la información entre los clínicos, investigadores y pacientes. Además sirve para que la información recolectada, gracias al altruismo de los participantes del estudio, sea parte también de un documento público. Los esfuerzos realizados por la OMS se han visto reflejados en la confianza pública hacia la ciencia médica [73].

El registro es considerado una responsabilidad científica, ética y moral porque:

- Con la información se sitúa toda la evidencia disponible para ayudar en las decisiones sobre el cuidado de la salud.
- Es difícil la toma de decisiones si las publicaciones tienen prejuicios y se presentan reportes selectivos.
- Una población solamente se beneficiará de los resultados de los estudios clínicos y sus resultados, si se han revelado públicamente, lo cual apoya lo mencionado en la declaración de Helsinki: “La investigación médica se justifica solamente si hay una probabilidad razonable que la población en la cual la investigación se está llevando a cabo presenta beneficios provenientes de los resultados de la investigación”.
- Se evita la realización de estudios similares o idénticos.
- Permite que se identifiquen vacíos en la investigación mediante la descripción del progreso de los estudios.
- Facilita la información entre los involucrados en la investigación; a investigadores y a potenciales participantes que desean conocer los datos que ayudarán al reclutamiento. También los practicantes e investigadores se colaborarán entre sí, según los intereses de cada uno. Por ejemplo en la realización de un meta-análisis prospectivo.
- Comprobar si los datos registrados permitirán hacer mejoras en la calidad de los estudios. Esto hace posible las identificaciones de los problemas que se presentan tempranamente en el proceso de investigación, por ejemplo una problemática con los métodos de aleatorización [73].

## **9. 1 Responsables del registro [5, 40,73]**

### **9.1.1 Disposiciones de la *FDA***

Será el patrocinador del medicamento o dispositivo o un investigador delegado por éste, quien registre el estudio con el fin de cumplir con los requerimientos de la ley. En el caso

---

que sea el investigador principal el responsable del registro, debe cumplir de forma obligatoria las siguientes condiciones:

- Sea él quien conduce el estudio.
- Tener acceso y control de los datos que provienen del ensayo clínico.
- Tener derecho a publicar los resultados del estudio clínico.
- Tener la habilidad de enfrentarse a todas las necesidades que se presenten.

### 9.1.2 Por parte de *ICMJE*

El registro puede ser hecho por las personas involucradas en el ensayo clínico, con responsabilidad individual sobre la publicación, usualmente lo hace el investigador principal, se debe cuidar de no hacer doble registro de datos.

De manera ordinaria se requiere que para el registro, todos los participantes y la institución donde se realiza se encuentren de acuerdo con éste. Es recomendable no enviarlo directamente a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) pues la información la recibe primero *ICMJE*, con previo registro. El acceso al portal de la OMS para el registro permanecerá gratuito.

La información a consignar es la siguiente:

- Número de identificación de las personas que conducen el ensayo (*login/username*, por sus siglas en inglés).
- Nombre completo.
- Nombre de la institución donde se está realizando el ensayo.
- Direcciones electrónicas de las personas que están llevando a cabo el ensayo.

Posteriormente el administrador colocará la información en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (se creará el “perfil” del investigador, lo que permitirá que sea únicamente esa persona quien ingrese los datos). Si se requiere información adicional relacionada con el estudio, se solicitará directamente al investigador. Posteriormente el administrador enviará la información a la página web para hacerla pública.

La renovación de la información se realiza, según los parámetros para actualización de los datos, de la siguiente forma:

- *FDA*:
  - i. Esta debe hacerse mínimo cada 12 meses.
  - ii. En caso de cambios en el reclutamiento, a los 30 días.
  - iii. A los 30 días de haber completado el estudio.
- *ICMJE*:
  - i. La actualización debe ser realizada cada 6 meses como mínimo.

En cuanto a los datos básicos mandatorios de la publicación en la web sobre los resultados del ensayo, la *FDA* [5] amplió los requerimientos a partir de septiembre de 2007, esto consiste en precisiones de los tiempos de registro:



**Tabla 9.1:** Tiempos para el registro de estudios clínicos según *FDA*.

| Fecha              | Observaciones  |
|--------------------|--|
| Septiembre de 2008 | Los resultados básicos del estudio deben estar en la página web del registro público.  |
| Marzo de 2009      | Deben estar en la página web del registro público los eventos adversos serios y los frecuentes (síntesis narrativa).   |
| Marzo de 2010      | Ampliación de resultados del estudio (resumen de los resultados, protocolo, descripción de seguridad, garantía de calidad, procedimientos de control de calidad una vez terminado el estudio). |

Se incluirán, a más tardar un año posterior a la fecha de promulgación de las enmiendas del acta de 2007 de la *FDA*, los registros y resultados de los bancos de datos de los estudios con medicamentos y dispositivos. Los datos básicos que se mencionan en la tabla 9.2.

Los criterios de registro de la OMS que se encuentran a continuación satisfacen los criterios estándar del *ICMJE*. Tabla 9.3.

**Tabla 9.2:** Datos básicos para el registro público de los estudios clínicos [73].

| Datos   | Observaciones   |
|---|---|
| Características demográficas y datos basales de los participantes | De cada uno de los brazos del ensayo (incluyendo número de pacientes que abandonaron el estudio y los excluidos del análisis).  |
| Resultados primarios y secundarios                                | Para cada uno de los brazos del estudio.  |
| Punto de contacto   | Que ofrezca información científica acerca de los resultados.  |
| Acuerdo de seguridad  | Acuerdo según las disposiciones aplicables de ley. Ley de protección de privacidad de los participantes.<br>Acuerdo según las capacidades del investigador principal.<br>Acuerdo después de completar los datos del ensayo.<br>Acuerdo de discusión de resultados en discusiones científicas, foros públicos o privados.<br>Acuerdo para la publicación de los resultados en revistas académicas o científicas. |

**Tabla 9.3.** Criterios estándar de *ICMJE* para registro público de estudios clínicos [73].

| Criterio                  | Observaciones   |
|---------------------------|---|
| Contenido                 | <p>Aceptar el registro presentado por el registrante responsable.</p> <p>Aceptarlo independientemente del sitio de origen.</p> <p>Estar habilitado por OMS para coleccionar y mostrar públicamente los datos.</p> <p>Mantener actualizada la información registrada.</p> <p>No habrá eliminación de estudios una vez son registrados.</p> |
| Calidad y Validez         | <p>Maximizar el registro completo de los datos mediante procedimientos operativos estándar.</p> <p>El registrante será quien realiza el ensayo.</p> <p>El ensayo debe existir.</p> <p>Rastreo de los cambios realizados al portal de OMS por medio de auditoría.</p>  |
| Accesibilidad             | <p>Accesibilidad pública sin cargos con las siguientes características adicionales: la búsqueda será por medio electrónico.</p> <p>Disponible en el <i>ICMJE</i> en inglés.</p> <p>El registro puede realizarse y ser buscado en cualquier momento del día, cualquier día de la semana, las 24 horas del día, siete días a la semana.</p> |
| Identificación única      | <p>Proceso de registro único para evitar doble observación por medio de un número universal de referencia y de los identificadores secundarios. Se permite una conexión retrospectiva.</p>  |
| Capacidad técnica         | <p>Los registros serán notificados en inglés.</p> <p>Capacidad de demostrar que se tiene el apoyo tecnológico necesario.</p> <p>Medidas de seguridad contra la corrupción y pérdida de datos.</p>   |
| Gobierno y administración | <p>Tener un soporte del gobierno de cada país.</p> <p>Tener al menos un remitente nacional.</p> <p>Entidad sin ánimo de lucro.</p> <p>Deberá crearse una estrategia en el sitio para direccionar la sostenibilidad del registro a mediano y largo plazo.</p>  |

---

Para evitar los registros ambiguos o duplicados se ha introducido el número universal de referencia de los estudios clínicos. Este número funciona como identificador único, más no como número de registro, es asignado al investigador principal, debe ser colocado en el protocolo, permite que se identifique al patrocinador porque éste es parte del número y por su medio se permite la obtención de información sobre el estudio.

Otro aspecto en referencia, según OMS, es el registro del estudio clínico según si es llevado a cabo en uno o varios países. Si el estudio se realiza en un solo sitio no debe ser registrado más de una vez en la web, igualmente si hay más de un sitio web en un solo país, no debe ser registrado más de una vez. Si el estudio implica más de un país se espera que hayan varios registros (por las implicaciones éticas y jurídicas) en este caso entonces se recomienda que el registro se asigne a una sola persona y luego reorganizar toda la información registrada, incluyendo todos los países que lo hagan. Lo anterior con el fin de determinar si el estudio ya ha sido reconocido en la OMS o en otros registros.



## 10. Estudios postmercadeo

Los estudios postmercadeo permiten detectar las reacciones adversas de los productos comercializados [5,73,75] Éste rastreo es muy importante para la identificación de problemas y/o nuevos hallazgos que no se han evidenciado en los estudios clínicos. Para lograr el objetivo se recopila información de miles de pacientes, en lugar de los cientos que participan en un estudio clínico. Por ejemplo la *FDA* ha establecido un sistema de reporte y monitoreo de los eventos adversos, los envenenamientos y los malos funcionamientos de los dispositivos médicos. La información obtenida es utilizada con varios fines como reevaluar la aprobación o la indicación y para actualizar los datos de los insertos y empaques de los productos mercadeados [75].

Las dos vías por las que se reciben reportes de eventos adversos son: una por parte de los profesionales en salud que envían la información a la *FDA*, o dos el envío al fabricante.

Los estudios de fase IV se realizan cuando el producto se ha aprobado y comercializado. Los objetivos de esta fase son: monitorear la seguridad y efectividad por períodos de tiempo prolongados y en condiciones reales, para probar diferentes dosis y esquemas de administración, para evaluar sistemas de liberación prolongada y para familiarizar a los médicos en la utilización de estos productos. En la *FDA* se tiene destinado el sistema de información de eventos adversos por internet denominado *Medwatch - The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program* (en inglés). Este es el programa de reporte de eventos adversos y de publicación de la información sobre seguridad de los productos. El sistema se inició con la finalidad de educar a los profesionales de la salud y a los consumidores, almacena información sobre seguridad de varios productos como medicamentos, dispositivos médicos, suplementos dietarios, alimentos medicinales y fórmulas infantiles; con el fin de hacer extensiva la comunicación a la comunidad y a los médicos [5, 6,75].

El reporte es de vital importancia puesto que permite comprender la utilización, modificar el uso o el diseño del producto, mejorar el perfil de seguridad, mejorar la seguridad del paciente y la vigilancia postmercadeo. Los fabricantes se encuentran obligados por la ley a reportar a la *FDA* cualquier mal funcionamiento de los dispositivos médicos, las muertes y daños severos relacionados con un producto. Los hospitales y clínicas están también en la obligación de reportar muertes y daños severos relacionados con dispositivos que han sido usados en pacientes.

La mayoría de los reportes voluntarios de los productos surgen por el informe espontáneo de profesionales de la salud o de los pacientes y cuando ocurren inconvenientes de eventos adversos en las instituciones de salud. Si se identifica el

evento fuera de ese escenario, se reporta directamente al fabricante o a la *FDA*, por medio del formato de reporte de eventos adversos de *Medwatch* [11,75].

En el formato *Medwatch* se obtiene información acerca de:

- Cualquier evento adverso serio que se asocie con un fármaco, biológico, dispositivo y suplemento dietario.
- Fallos terapéuticos.
- Errores de uso.
- Problemas con la calidad del producto.
- Reporte de experiencias con biológicos, dispositivos médicos, productos nutricionales, entre otros productos, que son regulados por la *FDA*.

El formulario se envía por mail, teléfono o fax. Si la reacción implica peligro para la vida del paciente debe ser reportada por vía telefónica. La confidencialidad de la información se encuentra regulada por la ley de privacidad de ese país.

Es mandatorio el reporte de eventos adversos con productos en los que existen problemas de fabricación, de empaque, con los distribuidores y por manipulación del personal de salud. Se deben reportar muertes o daños severos que se relacionen o se sospeche sean atribuidos al producto. Este reporte se realiza únicamente por escrito y es enviado a la *FDA*.

El reporte de evento adverso postmercado puede ser realizado por los profesionales en salud (en ejercicio clínico) según lo observado en su trabajo cotidiano, la notificación es voluntaria, hace parte de su responsabilidad profesional, y según la Asociación Médica Americana, el reporte es una obligación. La información a reportar debe ser enviada a la entidad regulatoria apropiada. El reporte de eventos adversos con vacunas se realiza a través de un formulario especial para biológicos y se envía a la *FDA* y al *Centers for Disease Controls and Prevention – CDC* (por sus siglas en inglés) [78].

Los profesionales en salud han manifestado a la *FDA* su preocupación por la confidencialidad de los reportes y por la descripción de los casos de pacientes; por lo que la agencia ofrece una protección sustancial contra la divulgación de las identidades, tanto del profesional en salud como del paciente.

En los hospitales se ha hecho una gran sensibilización para el reporte de eventos adversos, bien sea de forma voluntaria o de forma obligatoria. Estos reportes incluyen información sobre el fármaco o la vacuna.

La reglamentación en el reporte de los eventos adversos con fármacos que la *FDA* determina, se clasifica de la siguiente manera:

- Alertas de seguridad: deben ser reportados en los primeros quince días hábiles en caso de eventos adversos serios e inesperados.
- Reportes periódicos de eventos adversos: se envía el reporte cuatro veces al año por los primeros tres años después de la aprobación.

- Otros: incluyen reportes frecuentes de eventos adversos que son serios y esperados y de fallos terapéuticos. Tienen que ser periódicamente monitoreados y si se incrementan de forma significativa deben ser reportados dentro de los primeros quince días.
- Literatura científica: reportes basados en literatura científica como descripción de casos, resultados de un estudio clínico formal, estudios epidemiológicos o análisis de experiencia en una serie de pacientes que han sido monitoreados.
- Estudios postmercadeo no requieren reporte en quince días, a menos que el fabricante concluya que la causalidad es posiblemente razonable.

La información para los reportes anteriores debe ser lo más completa posible e incluye productos de venta sin prescripción médica, como suplementos dietarios (vitaminas, minerales, aminoácidos, productos herbales, entre otros); la *FDA* presta particular importancia cuando se recibe un reporte de evento adverso con suplementos dietarios, puesto que no se exige que los fabricantes demuestren seguridad y eficacia.

Dentro de las limitaciones de los reportes espontáneos se encuentran: las dificultades en el reconocimiento de los eventos adversos, el subreporte, los sesgos, la estimación de la población expuesta y la calidad del reporte.

El reconocimiento de los eventos adversos es subjetivo e impreciso; porque depende de la atribución que el observador da al producto y la conclusión firme de la relación entre la exposición al producto medicinal y la ocurrencia del evento adverso. La declaración de causalidad puede ser difícil, incluso dentro de un ámbito de expertos. En todo caso es necesario hacer una revisión cuidadosa del reporte.

El subreporte de los eventos adversos es una preocupación creciente. Se ha estimado que en Gran Bretaña no se reporta más del 10% de eventos adversos serios y 2 a 4 % de experiencias no serias; así mismo la *FDA* recibe menos del 1% de los eventos adversos serios sospechosos.

Los sesgos en el reporte se relacionan con factores tales como: el tiempo en el cual el producto se encuentra en el mercado, el país, el ambiente de reporte, la calidad de los datos y el tiempo. Se ha determinado que el pico de reporte de un fármaco es al final del segundo año de comercialización, posterior a lo cual declina el reporte, quizás por disminución en el uso o cambio en la incidencia del evento adverso.

En cuanto a la estimación de la población expuesta, se utilizan evaluaciones relacionadas con datos de estudios de utilización de medicamentos; porque es difícil detectar la población que utilizó el fármaco y los patrones de exposición al mismo. El mecanismo utilizado para obtener información es por realización de encuestas de mercadeo, datos de prescripción o estudios fármacoepidemiológicos.

La calidad del reporte depende de la habilidad de evaluar y analizar el evento espontáneo que es realizado por el profesional de salud. Un reporte completo del evento adverso debe incluir la siguiente información: nombre del producto, datos demográficos, descripción clínica del evento, resultados de laboratorio, factores de confusión (como medicamentos concomitantes e historia médica), información temporal, fecha de iniciación del evento, fechas de inicio y finalización del uso del producto médico, dosis y

frecuencia de administración, resultados de biopsias y autopsias, información sobre retirada o reinicio del producto y resultado.

Las fortalezas de los estudios postmercado consisten en: relativo bajo costo, se realiza seguimiento del reporte a través del tiempo, puede ser la forma más costo efectiva de detectar eventos adversos serios y raros que no se hayan descubierto en los estudios clínicos. Otra ventaja es la generación de hipótesis; lo que permite se exploren las posibles explicaciones de los eventos adversos. También la generación de señales de los problemas potenciales que se estén suscitando después de la investigación del producto.

Se han detectado varios factores, que son muy utilizados, para la evaluación de la relación de causalidad entre el fármaco y el reporte del evento adverso:

- La cronología de administración del agente, incluyendo el inicio y el final de la administración del tratamiento.
- El curso del evento adverso cuando se suspendió o se continuó el agente.
- Los agentes etiológicos o enfermedades en relación al evento adverso.
- La respuesta a la re administración del agente.
- Los resultados de laboratorio.
- El conocimiento previo de la toxicidad del agente.

Los estudios postmercado basados en los reportes espontáneos son una herramienta muy importante en la detección de eventos adversos y de las señales. Lo anterior tiene un impacto importante en la clínica y depende del reportante y la calidad de los datos reportados.



# 11.Resultados

## 11.1 Base de datos

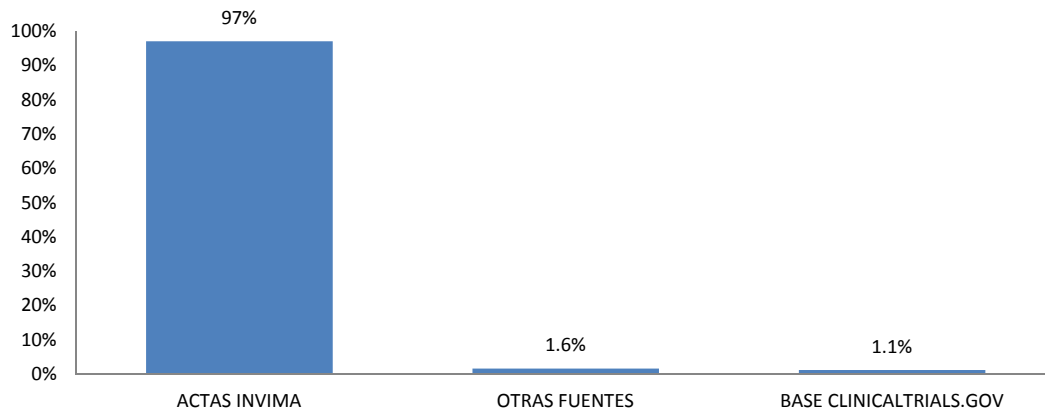
El universo de la información sobre estudios clínicos en Colombia se compilo únicamente de las actas públicas de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora del INVIMA.

Se inició la recopilación de los datos revisando la totalidad de las actas del INVIMA desde 1999 a 2009. Del total de las 458 actas, se encontró información acerca de investigación clínica en 182 (es decir el 16%), en consecuencia se recolectaron 1164 estudios clínicos como datos totales.

La información inherente a cada protocolo de investigación, registrada en las actas de INVIMA correspondió al 97.3%, luego se completó por medio de otras fuentes de información, estructuradas y no estructuradas como base de datos de resultados de estudios clínicos, páginas de patrocinadores, buscadores, páginas de universidades en el 1.6% de los casos, y de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en el 1.1%. Ver gráfico 11.1.

En la base de datos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), en el momento de escribir este trabajo, existen registrados 99.003 estudios clínicos de todo el mundo, de este total se utilizaron 1120 datos, es decir 1.1%, para completar la información del universo previamente obtenido de las actas publicas del INVIMA.

Igualmente se encuentran 3580 patrocinadores que corresponden a la industria farmacéutica y 5074 Universidades, centros médicos y fundaciones. Los patrocinadores colombianos incluidos en este momento son los siguientes: Universidad Javeriana, Universidad Autónoma de Manizales, Universidad de Antioquia, Universidad del Valle, Universidad Industrial de Santander, Universidad Los Andes, Universidad Nacional de Colombia, Universidad Tecnológica de Pereira, Fundación Cardioinfantil-Instituto de cardiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Fundación Instituto Colombiano de Homeopatía Luis G. Páez (no se encontraba inscrita en INVIMA en la revisión de los diez años), Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle, Fundación Santafé de Bogotá, Fundación Valle de Lilli e Instituto Nacional de Cancerología. Es de anotar que varios de estos patrocinadores son nuevos respecto a lo encontrado en la década estudiada.

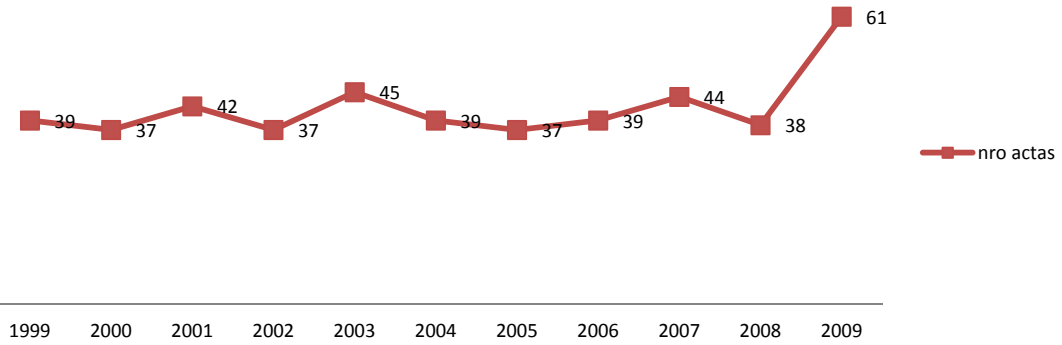
**Gráfico 11.1:** Fuentes de información en bases de datos.

## 11.2 Número de actas consultadas

Se hizo la revisión año a año de cada una de las actas públicas de la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora, perteneciente a la subdirección de medicamentos y productos biológicos de INVIMA [65], que se encuentran disponibles al público en [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co).

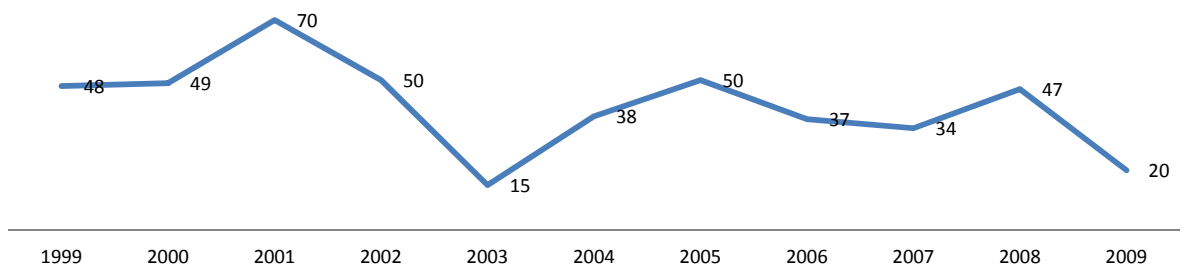
Un objetivo fue la averiguación de lo pronunciado por la comisión revisora respecto al registro de los protocolos de investigación. Otro objetivo era identificar toda información inherente al estudio clínico que permitiera el registro en la base de datos construida para el presente trabajo. En algunas oportunidades la información contenía patrocinador, título del estudio clínico, fase del estudio, tipo de solicitud a INVIMA, nombres de centros de investigación o de investigadores o de comités de ética en investigación. En años posteriores al 2001 la información no se consignaba con igual contenido lo cual dificultaba la identificación de cada estudio. Por lo anterior se completó la información con la búsqueda en internet en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), páginas de los patrocinadores, base de datos de estudios publicados, pubmed [79], entre otras. La discriminación del número de actas revisadas en total, año por año, con y sin contenido sobre protocolos de investigación se observa en el gráfico 11.2.

**Gráfico 11.2:** Número total de actas de INVIMA revisadas en diez años.



Del total de actas revisadas en los diez años (458), se encontró que, como se describe a continuación en orden descendente, éstas contenían información acerca de protocolos de investigación de la siguiente manera: en el año 2001 el 15.3%, en los años 2005, 2002 y 2000 el 11% cada año, en los años 2008 y 1999 el 10.3% respectivamente, en los años 2004 y 2006 el 8% cada año, en el año 2007 el 7%, el 4% en el año 2009 y finalmente en el año 2003 el 3%. En el gráfico 11.3 se muestra la dinámica de las frecuencias en cada año.

**Gráfico 11.3:** Número de actas de INVIMA con información sobre protocolos de investigación.

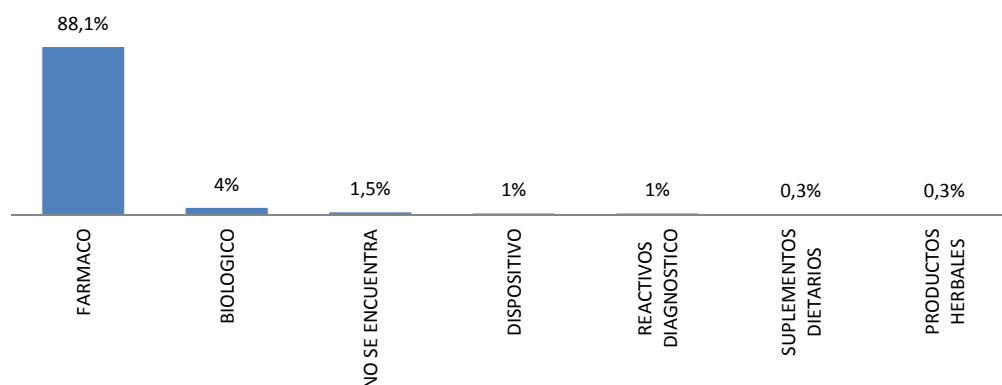


### 11.3 Productos en investigación

En los años estudiados (1999 a 2009), la gran mayoría de los estudios clínicos registrados fueron con fármacos (1027 de 1164, es decir el 88.1%) y 45 con biológicos (4%).

Así mismo se inscribieron estudios con dispositivos en el 1% (ej. médicos, protésicos), con reactivos para diagnóstico (1%) (Ej. Uso en resonancia nuclear magnética), suplementos dietarios (0.3%) (Ej. Multivitamínicos, probióticos) y productos herbales (0.3%) (Ej. Te verde, ruibarbo, cannabis). El 4% corresponde a otros (Ej. procedimientos, estudios postmercado, bioequivalencia, observacionales) y finalmente el 1.5% no hubo registro de la información. Ver gráfico 11.4.

**Gráfico 11.4:** Productos en investigación de los estudios clínicos.



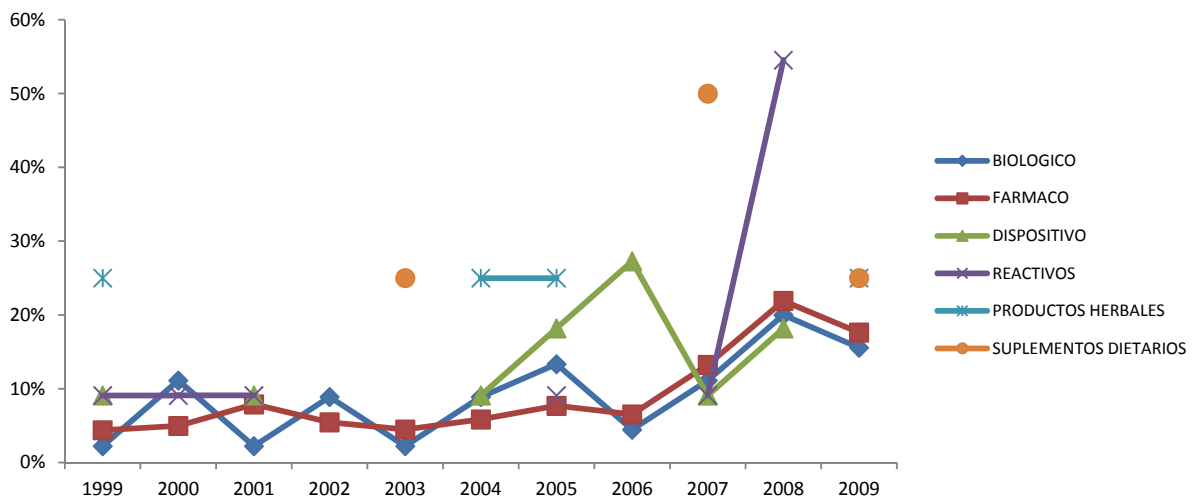
Se presentan la totalidad de los productos en investigación distribuidos por año desde 1999 a 2009, en la tabla 11.1 y en el gráfico 11.5. En el 10.5% no fue hallado este dato en la década investigada.

Del universo de productos en investigación en la década investigada, en el análisis año por año se tiene que los fármacos se registraron con mayor frecuencia (22%) en el año 2008, los productos biológicos (20%) en el año 2008, los dispositivos (27.3%) en el año 2006, con reactivos para diagnóstico (55%) en el año 2008 y los suplementos dietarios (50%) en el año 2007. Los productos herbales se estudiaron en los años 1999, 2004, 2005 y 2009 con una distribución del 25% para cada uno.

**Tabla 11.1:** Productos en investigación por año en Colombia desde 1999 a 2009.

| Año  | Fármacos | Biológicos | Dispositivos | Reactivos diagnóstico | Suplementos dietarios | Productos herbales | Otros | Total |
|------|----------|------------|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------|-------|
| 1999 | 92%      | 2%         | 2%           | 2%                    | 0%                    | 2%                 | 0%    | 100%  |
| 2000 | 86.4%    | 8.5%       | 0%           | 2%                    | 0%                    | 0%                 | 3.4%  | 100%  |
| 2001 | 90%      | 1.1%       | 1.1%         | 1.1%                  | 0%                    | 0%                 | 2.2%  | 96%   |
| 2002 | 89%      | 6.3%       | 0%           | 0%                    | 0%                    | 0%                 | 5%    | 100%  |
| 2003 | 94%      | 2%         | 0%           | 0%                    | 2%                    | 0%                 | 2%    | 100%  |
| 2004 | 90%      | 6%         | 1.5%         | 0%                    | 0%                    | 1.5%               | 1.5%  | 100%  |
| 2005 | 85%      | 6.5%       | 2.2%         | 1.1%                  | 1.1%                  | 1.1%               | 3.2%  | 100%  |
| 2006 | 80.5%    | 2.4%       | 3.7%         | 0%                    | 0%                    | 0%                 | 13.4% | 100%  |
| 2007 | 89%      | 3.3%       | 1%           | 1%                    | 1.3%                  | 0%                 | 4%    | 99%   |
| 2008 | 87.2%    | 3.5%       | 1%           | 2.3%                  | 0%                    | 0%                 | 3%    | 97%   |
| 2009 | 90%      | 3.5%       | 0%           | 0%                    | 1%                    | 0.5%               | 3%    | 98%   |

**Gráfico 11.5:** Productos en investigación distribuidos por año de 1999 a 2009 en Colombia.



En el año 2003 el 94% de los estudios clínicos registrados tenían como producto en investigación los fármacos; éste fué el más alto porcentaje para la década investigada. En este año también se inscribió investigación con biológicos, suplementos dietarios y con otros productos en el 2% respectivamente. Los porcentajes restantes se muestran en la tabla 11.1.

Se registraron protocolos de investigación con fármacos en el 92% en el año 1999 también con biológicos, dispositivos, reactivos de diagnóstico y productos herbales en el 6%. Los demás productos en investigación se encuentran discriminados en la tabla 11.1.

En el año 2004 se inscribieron estudios con fármacos en el 90%, con biológicos en el 6% y con dispositivos, productos herbales y otros en el 4% en total.

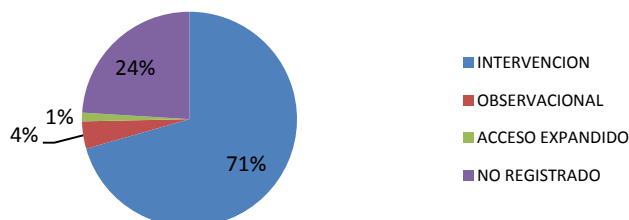
Para el año 2001 se aprobaron más investigaciones con fármacos (90%), le siguen estudios con biológicos, dispositivos, reactivos de diagnóstico en el 3.3%. Otros estudios 2.2%.

Para el año 2009 se tiene que la inscripción de investigación clínica fue más frecuente con fármacos (90%), le siguen con biológicos (3.5%) y luego con suplementos dietarios, productos herbales y otros en el 4.5%. Los porcentajes restantes de los productos en investigación por año se muestran en la tabla 11.1.

## 11.4 Tipos de estudios clínicos

Los estudios clínicos registrados con mayor frecuencia en los diez años fueron de intervención (71%), que incluyen estudios con fármacos y biológicos (en las diferentes fases de investigación), post-mercadeo, biodisponibilidad y prevención. Del mismo modo se inscribieron estudios observacionales en el 4% y de acceso expandido en el 1%. Los registros no encontrados correspondieron al 24%. Ver gráfico 11.6.

**Gráfico 11.6:** Tipos de estudio clínico.

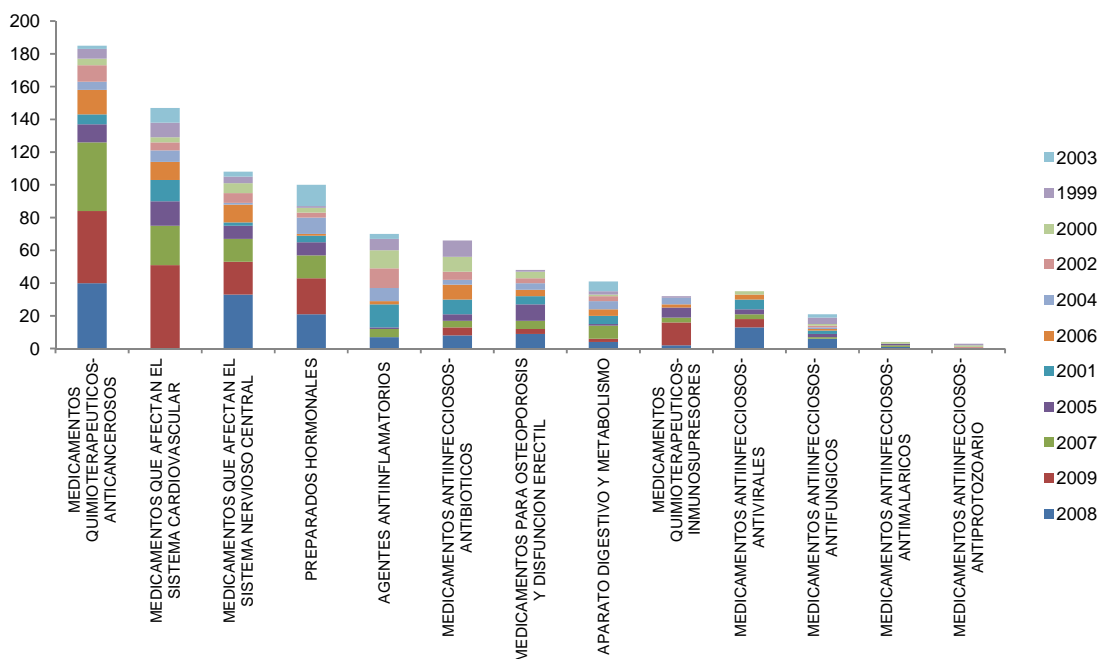


## 11.5 Estudios clínicos distribuidos por sistemas intervenidos y grupos de medicamentos

En todo el periodo de estudio (1999 a 2009) se registraron el 91% de los datos acerca de los estudios clínicos, del universo recopilado de las actas de INVIMA; específicamente información sobre el sistema intervenido y grupos de medicamentos. Hubo un 2% de información inherente a los protocolos de investigación en la que no se registraron esos datos y el restante 7% correspondió a otros estudios.

A través de los diez años, ver el gráfico 11.7, toda la investigación demostró que los sistemas intervenidos más frecuentes fueron los siguientes: sistema cardiovascular 17.1%, sistema nervioso central 9.3%, sistema endocrino 9% y sistema respiratorio 8%, aparato digestivo y metabolismo 4%. Respecto a los estudios por grupos de medicamentos se encuentran los quimioterápicos-anticancerosos 16%, medicamentos antiinflamatorios 6.4% y quimioterápicos-antibióticos 6%, con biológicos 4% y con medicamentos para osteoporosis y disfunción eréctil 4%, medicamentos antiinfecciosos – antivirales 3%, medicamentos quimioterápicos - inmunosupresores 3%, medicamentos antiinfecciosos antifúngicos 2%. Otros sistemas y medicamentos corresponden al 9%. En el anexo 3 se presentan la totalidad de los sistemas intervenidos y grupos de medicamentos de los estudios clínicos registrados en Colombia desde 1999 a 2009.

**Gráfico 11.7:** Estudios clínicos realizados según el sistema intervenido y grupos de medicamentos.



En el gráfico 11.8 se muestra completa la distribución de los grupos de tratamiento y sistemas intervenidos en los diez años. En el año 2008 se aprobaron más estudios clínicos en el país respecto a los otros años. Las intervenciones más frecuentes fueron con: medicamentos anticancerosos 20%, medicamentos que afectan el sistema nervioso central 17%, medicamentos para el sistema endocrino 13%, medicamentos antivirales 7%, medicamentos que afectan el sistema respiratorio 11%, medicamentos para osteoporosis y disfunción eréctil 2%, biológicos 5%, y con medicamentos antiinflamatorios y antibióticos 4% respectivamente. El 17% restante corresponde a los demás grupos de medicamentos y sistemas intervenidos.

En el año 2009 los sistemas intervenidos y grupos de medicamentos más frecuentemente registrados fueron los siguientes: medicamentos para el grupo del sistema cardiovascular (27%), anticancerosos (23%), medicamentos para el sistema endocrino (11%), medicamentos para el sistema nervioso central (10%), inmunosupresores (7%), medicamentos para el sistema respiratorio (6%), biológicos (4%), medicamentos antiinfecciosos-antivirales y medicamentos antiinfecciosos-antibióticos 3% respectivamente. Los demás sistemas intervenidos y grupos de medicamentos corresponden al 6%.

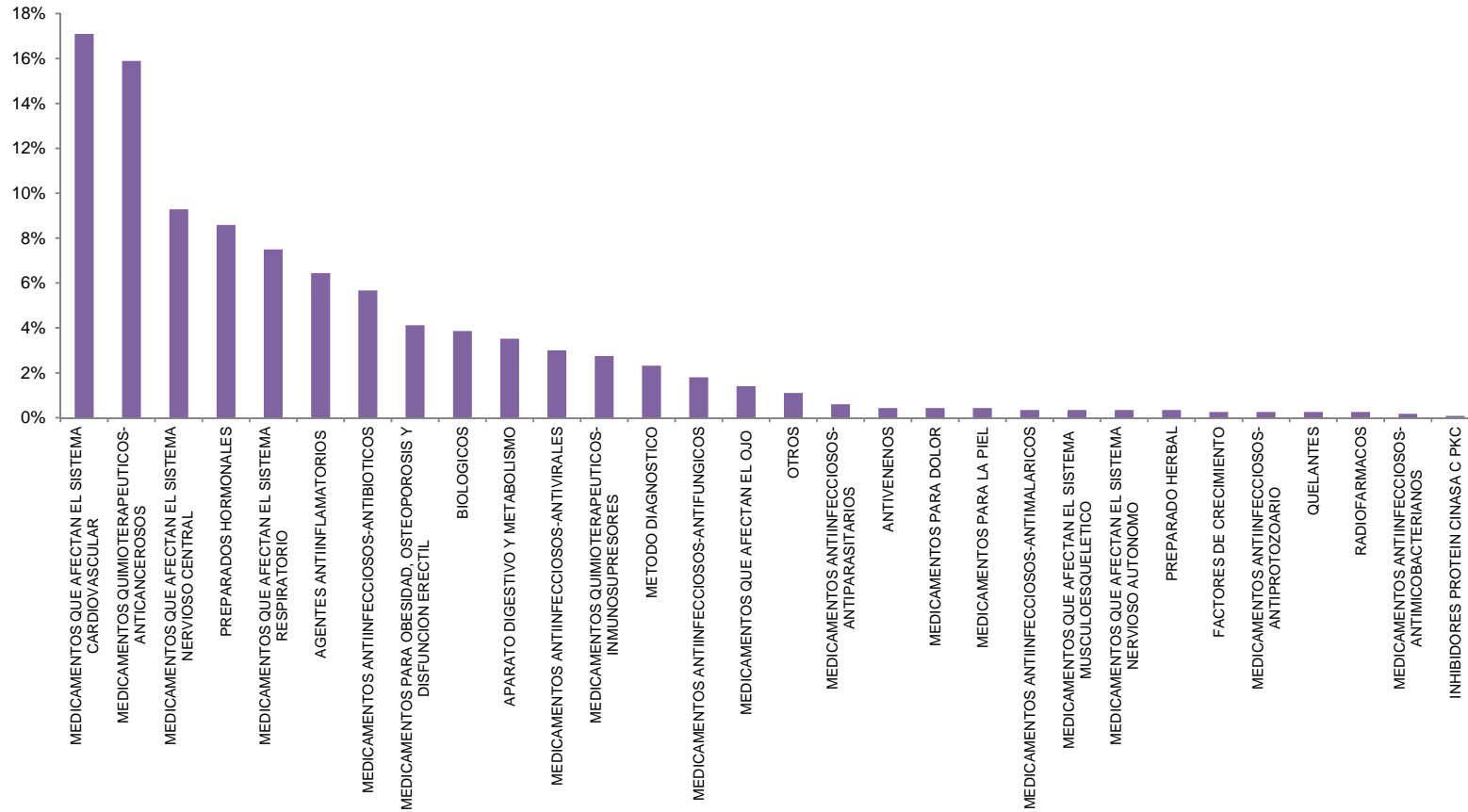
La inscripción de investigación clínica para el año 2007 fue más frecuente con medicamentos anticancerosos en el 28%, con sistema cardiovascular 16%, con sistema nervioso central el 9%, con el sistema endocrino el 10%, con el sistema respiratorio el 8%, con aparato digestivo y metabolismo 5% y con biológicos 3%. El 21% restante corresponde a los demás grupos de medicamentos y sistemas.

En el año 2005 los estudios clínicos más representativos fueron aquellos con medicamentos para el sistema nervioso central 9%, para el sistema endocrino 10%, con medicamentos para el sistema cardiovascular 16%, con medicamentos para osteoporosis y disfunción eréctil 10%, con anticancerosos 12%, con inmunosupresores 7%, con medicamentos para el sistema respiratorio 7%, con productos biológicos 7% y con medicamentos antiinfecciosos - antibióticos 4%. El 18% corresponden a otros sistemas intervenidos y grupos de medicamentos.

La investigación clínica registrada en el año 2001 mostró que se intervenía con agentes antiinflamatorios en el 16%, en el sistema cardiovascular el 15%, con antibióticos el 11%, en el sistema respiratorio 11%, con antivirales y con anticancerosos el 7% respectivamente. También en el aparato digestivo y metabolismo 6% y con medicamentos para osteoporosis y disfunción eréctil el 6%. Los demás sistemas y grupos de medicamentos el 21%.



**Gráfico 11.8:** Estudios clínicos realizados según sistema tratado y grupos de medicamentos en Colombia desde 1999 a 2009.



Los medicamentos que se inscribieron con más frecuencia en el año 2006 fueron medicamentos quimioterapéuticos – anticancerosos 19%, medicamentos que afectan el sistema nervioso central 14%, medicamentos que afectan el sistema cardiovascular 12%, medicamentos antiinfecciosos-antibióticos 11%, medicamentos que afectan el sistema respiratorio 7%, aparato digestivo y metabolismo 5% y medicamentos para osteoporosis y disfunción eréctil 5%. El 27% corresponde a los restantes grupos y sistemas.

Para el año 2004 los medicamentos y sistemas intervenidos con mayor frecuencia fueron sistema endocrino (16%), agentes antiinflamatorios (12%), medicamentos que afectan el sistema respiratorio (12%), medicamentos que afectan el sistema cardiovascular (10%), aparato digestivo y metabolismo (7%), medicamentos quimioterapéuticos– anticancerosos (7%). Corresponde al 36% los demás sistemas y grupos.

Los estudios más frecuentemente inscritos en el año 2002 fueron: agentes antiinflamatorios con el 19%, medicamentos quimioterapéuticos – anticancerosos con el 16%, medicamentos que afectan el sistema nervioso central con el 10%, medicamentos que afectan el sistema cardiovascular con el 8% y finalmente medicamentos antiinfecciosos-antibióticos con el 8%. A otros corresponde el 39%.

Con mayor frecuencia se registraron, en el año 2000, agentes antiinflamatorios (19%), medicamentos antiinfecciosos-antibióticos (15%), medicamentos que afectan el sistema nervioso central (10%), biológicos (8%). El 48% adicional corresponde a los demás.

Para el año 1999 los más frecuentes fueron los medicamentos antiinfecciosos-antibióticos (20%), los medicamentos que afectan el sistema cardiovascular (18%), los agentes antiinflamatorios (14%), los medicamentos quimioterapéuticos – anticancerosos (12%). El restante 36% corresponde a los demás grupos de medicamentos.

Finalmente en 2003 se inscribieron medicamentos para el sistema endocrino en el 27%, sistema cardiovascular en el 18%, aparato digestivo y metabolismo en el 12% y medicamentos que afectan el sistema respiratorio en el 8%. El adicional 35% corresponde a los otros grupos.

## **11.6 Patrocinadores de estudios clínicos en Colombia**

De los patrocinadores multinacionales y nacionales registrados, y que realizaron investigación clínica en el período de 1999 a 2009, los cinco más frecuentes fueron Merck Sharp & Dohme 22%, Organizaciones de Investigación por Contrato - OIC 12%, Novartis de Colombia S.A. 12%, Pfizer S.A. 6% y Schering Plough S.A. 6%. Los patrocinadores, bien multinacionales y nacionales, restantes corresponden al 33%. En el gráfico 11.9 se presentan las frecuencias de patrocinadores en los diez años investigados. La categoría otros corresponde a instituciones y empresas que realizaron el registro del protocolo de investigación ante INVIMA y la participación fue de menos del 1%. Como se observa en el gráfico 11.9 el registro de los datos de los patrocinadores no

se obtuvo en el 9%, posterior a la realización de la búsqueda exhaustiva, dato por dato, en las fuentes estructuradas y no estructuradas.

De los 64 (7%) patrocinadores nacionales, que participaron en investigación clínica, en la década estudiada, los más frecuentes fueron: Universidad de Antioquia 9 (1%), Fundación Cardiovascular de Colombia 6 (1%), FUNDONAL- Fundación Oftalmológica Nacional 4 (1%) e Instituto Nacional de Cancerología con 3 (0.3%). El restante porcentaje de los patrocinadores nacionales y personas naturales que inscribieron estudios clínicos en Colombia corresponden al 3.7%. Ver tabla 11.2.

En el grupo de patrocinadores que son instituciones universitarias (nacionales y una extranjera) que realizaron investigación clínica en el país (2.4%) en el período de 1999 a 2009, se encontró que las cuatro (4) más destacadas fueron: Universidad de Antioquia (1%), Instituto Nacional de Cancerología (0.3%), Pontificia Universidad Javeriana (0.2%) y Hospital Universitario San Vicente de Paul (0.2%). Las tres primeras instituciones continúan realizando investigación en el año 2010. Los patrocinadores restantes dan cuenta del 0.7%. Ver gráfico 11.9.

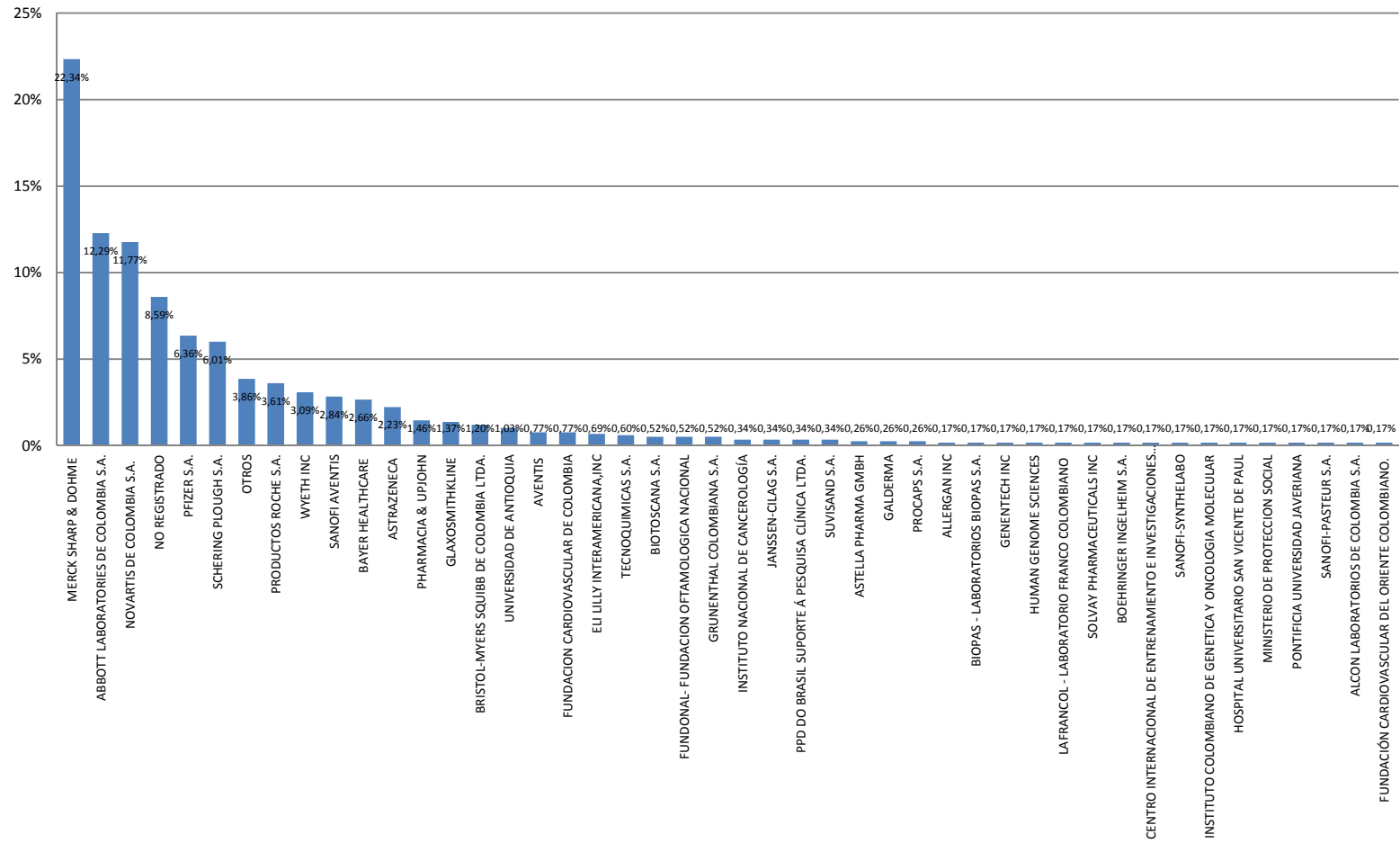
En cuanto a las instituciones nacionales privadas (fundaciones, corporaciones, personas naturales) y que inscribieron protocolos de investigación en el país, se tiene que en el periodo de 1999 a 2009 representaron el 3.5%. Las instituciones del estado colombiano que participaron en investigación clínica (ejemplo COLCIENCIAS, Ministerio de Protección Social, etc.) dan cuenta del 1.5% entre 1999 a 2009.

### **11.6.1 Organizaciones de investigación por contrato**

Los patrocinadores que son organizaciones de investigación por contrato (OIC) y que a través de los diez años inscribieron los estudios clínicos en Colombia corresponden al 12%. Las OIC más frecuentes fueron: Quintiles (49%), ICON (10%), Investigación Clínica Colombia ICCOL Ltda. (10%), Kendle de Colombia (9%), SIPLAS (9%) y PAREXEL Internacional S.A. (6%). Otras organizaciones de investigación por contrato participaron en el 7% durante el periodo estudiado (Delivery, trial & trial Ltda., fundación Fader, entre otras). El 88% de los datos no se reportó esta información en las bases de datos consultadas.

Teniendo en cuenta los porcentajes año a año las OIC registraron estudios con más frecuencia en el 2008 (22%) de toda la década de estudio, en segundo lugar se tiene que en el año 2009 hubo registro en el 17% y en tercer lugar en el año 2007 con 13%. En cuarto lugar se encuentran los años 2001 (8%) y 2005 (8%) y en el quinto lugar el año 2006 (7%). El 25% restante corresponden a los demás años. Ver tabla 11.3. y gráfico 11.10.

**Gráfico 11.9:** Patrocinadores de estudios clínicos multinacionales y nacionales de 1999 a 2009 en Colombia.



**Tabla 11.2:** Patrocinadores nacionales en Colombia de 1999 a 2009.

| Patrocinadores nacionales                                       | Porcentaje  | Frecuencia |
|---|-------------|------------|
| Universidad de Antioquia  | 1.0%        | 9          |
| Fundación cardiovascular de Colombia                            | 0.8%        | 6          |
| FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional                      | 0.5%        | 4          |
| Instituto nacional de cancerología                              | 0.3%        | 3          |
| LAFRANCOL - laboratorio franco colombiano                       | 0.2%        | 2          |
| Centro internacional de entrenamiento e investigaciones medicas | 0.2%        | 2          |
| Instituto colombiano de genética y oncología molecular          | 0.2%        | 2          |
| Hospital universitario san Vicente de Paúl                      | 0.2%        | 2          |
| Ministerio de protección social                                 | 0.2%        | 2          |
| Pontificia universidad javeriana                                | 0.2%        | 2          |
| Fundación cardiovascular del oriente colombiano.                | 0.2%        | 2          |
| Centro internacional de vacunas                                 | 0.1%        | 1          |
| Fundación cardio-infantil - instituto de cardiología            | 0.1%        | 1          |
| Fundación instituto de inmunología de Colombia                  | 0.1%        | 1          |
| Universidad industrial de Santander                             | 0.1%        | 1          |
| Universidad nacional de Colombia                                | 0.1%        | 1          |
| Universidad de la sabana/procaps                                | 0.1%        | 1          |
| Universidad el rosario  | 0.1%        | 1          |
| Fundación valle de Lili   | 0.1%        | 1          |
| Universidad del Valle   | 0.1%        | 1          |
| Clínica vascular santa maría                                    | 0.1%        | 1          |
| Colciencias   | 0.1%        | 1          |
| Corporación Bucaramanga emprendedora                            | 0.1%        | 1          |
| Grupo de cardiología preventiva                                 | 0.1%        | 1          |
| Instituto de inmunología del valle                              | 0.1%        | 1          |
| Instituto neurológico de Antioquia                              | 0.1%        | 1          |
| Laboratorios Farmacol S.A.                                      | 0.1%        | 1          |
| Promotora medica las Américas                                   | 0.1%        | 1          |
| Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular     | 0.1%        | 1          |
| Otros   | 0.9%        | 10         |
| <b>Total</b>  | <b>6.3%</b> | <b>64</b>  |

Las OIC que registraron estudios clínicos con mayor frecuencia en el año 2008 fueron las siguientes: Quintiles de Colombia (60%), le siguen ICON Clinical Research 16% y Kendle Colombia Ltda. 11%. El 13% restante corresponde a las demás OIC y datos no reportados a pesar de la búsqueda en las diferentes fuentes consultadas.

Para el año 2009 Quintiles de Colombia fue reportado como representante del patrocinador en el 46%, le siguen PAREXEL Internacional S.A. (19%), ICON Clinical Research (19%) y KENDLE Colombia LTDA. (11%). El porcentaje restante (5%) corresponde a otras OIC.

Las OIC registradas en el año 2007 fueron: Quintiles de Colombia Ltda. 57%, SIPLAS S.A. 29% y Kendle Colombia Ltda. 14%.

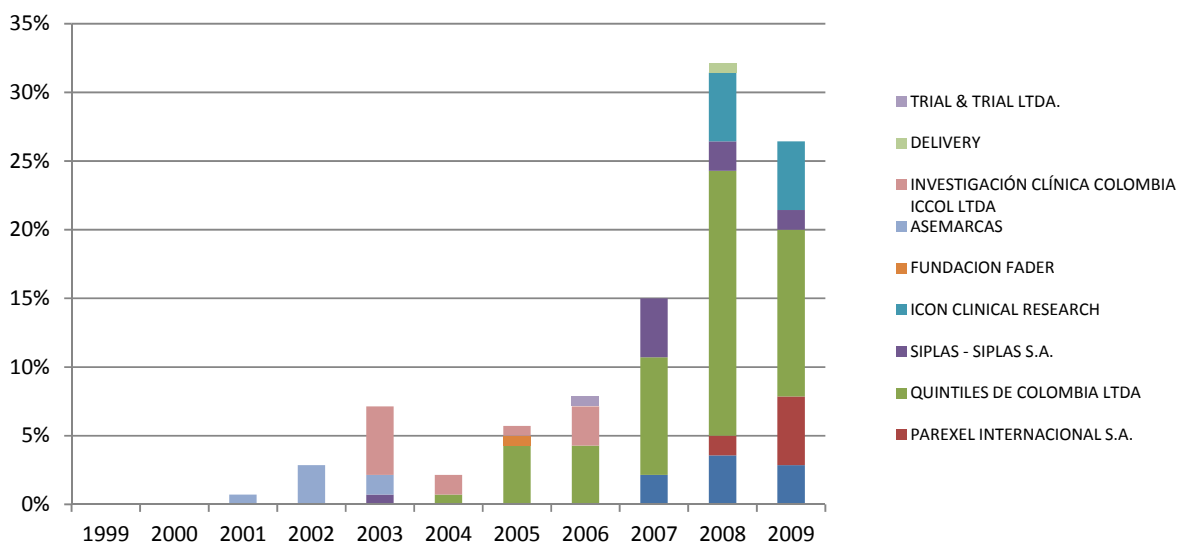
Asemarcas fué la OIC que inscribió estudios clínicos nuevos en el año 2001 (100%). Para el año 2005 fueron Quintiles de Colombia Ltda. (75%), Fundación Fader (12.5%) e Investigación Clínica Colombia ICCOL Ltda. (12.5%) las que registraron protocolos de investigación en INVIMA.

Para el año 2006 Quintiles de Colombia Ltda. (55%) e Investigación Clínica Colombia - ICCOL LTDA. (36%) fueron las más frecuentemente referenciadas. Los 9% restantes corresponden a otras OIC. En la tabla 11.4 se muestran la totalidad de porcentajes de OIC registradas año a año en la década investigada.

**Tabla 11.3:** Porcentaje de inscripción de estudios clínicos por las organizaciones de investigación por contrato desde 1999 a 2009 en Colombia.

| Año   | Porcentaje | Frecuencias |
|-------|------------|-------------|
| 1999  | 4.2%       | 49          |
| 2000  | 5.1%       | 59          |
| 2001  | 8%         | 90          |
| 2002  | 5.4%       | 63          |
| 2003  | 4.2%       | 49          |
| 2004  | 6%         | 67          |
| 2005  | 8%         | 93          |
| 2006  | 7%         | 82          |
| 2007  | 13.1%      | 153         |
| 2008  | 22%        | 258         |
| 2009  | 17%        | 201         |
| Total | 100%       | 1164        |

**Gráfico 11.10:** Organizaciones de investigación por contrato que registraron estudios clínicos año a año en Colombia desde 1999 a 2009.



**Tabla 11.4:** Porcentaje organizaciones de investigación por contrato que registraron estudios clínicos en Colombia desde 1999 a 2009.

| Año  | Kendle Colombia Ltda | Parexel internacional S.A. | Quintiles de Colombia Ltda. | Siplas S.A. | Icon clinical research | Fundación Fader | Asemarcas | Investigación clínica Colombia ICCOL Ltda. | Delivery | Trial & trial Ltda. | Total |
|------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------|------------------------|-----------------|-----------|--|----------|---------------------|-------|
| 1999 | 0%                   | 0%                         | 0%                          | 0%          | 0%                     | 0%              | 0%        | 0%   | 0%       | 0%                  | 0%    |
| 2000 | 0%                   | 0%                         | 0%                          | 0%          | 0%                     | 0%              | 0%        | 0%   | 0%       | 0%                  | 0%    |
| 2001 | 0%                   | 0%                         | 0%                          | 0%          | 0%                     | 0%              | 100%      | 0%   | 0%       | 0%                  | 100%  |
| 2002 | 0%                   | 0%                         | 0%                          | 0%          | 0%                     | 0%              | 100%      | 0%   | 0%       | 0%                  | 100%  |
| 2003 | 0%                   | 0%                         | 0%                          | 10%         | 0%                     | 0%              | 20%       | 70%  | 0%       | 0%                  | 100%  |
| 2004 | 0%                   | 0%                         | 33%                         | 0%          | 0%                     | 0%              | 0%        | 67%  | 0%       | 0%                  | 100%  |
| 2005 | 0%                   | 0%                         | 75%                         | 0%          | 0%                     | 13%             | 0%        | 13%  | 0%       | 0%                  | 100%  |
| 2006 | 0%                   | 0%                         | 55%                         | 0%          | 0%                     | 0%              | 0%        | 36%  | 0%       | 9%                  | 100%  |
| 2007 | 14%                  | 0%                         | 57%                         | 29%         | 0%                     | 0%              | 0%        | 0%   | 0%       | 0%                  | 100%  |
| 2008 | 11%                  | 4%                         | 60%                         | 7%          | 16%                    | 0%              | 0%        | 0%   | 2%       | 0%                  | 100%  |
| 2009 | 11%                  | 19%                        | 46%                         | 5%          | 19%                    | 0%              | 0%        | 0%   | 0%       | 0%                  | 100%  |

## 11.7 Tamaño de muestra

Los registros de tamaño de muestra corresponden al 63% del total de los datos recopilados. En las actas de INVIMA no se inscribía de manera constante ese dato y esto dificultó la búsqueda de la información. Por lo anterior fue completada la investigación sobre el tamaño de la muestra, de cada estudio clínico, con el banco de datos de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); pero los registros se tienen disponibles desde el año 2005 aproximadamente.

Se observa que en la década investigada los tamaños de la muestra en los estudios clínicos oscilan entre cien y sesenta mil sujetos, las cifras incluyen los estudios que se realizaron a nivel mundial y que hubo participación de Colombia.

El registro de tamaño de muestra fue incrementándose paulatinamente a través de los diez años, en el análisis en el año 1999 solo se tiene registro de un dato (1) acerca del tamaño de muestra mientras que en 2008 se tienen 228 datos sobre la variable.

En los años iniciales (1999) los tamaños de muestra, de los estudios que se realizaron a nivel mundial y en los que Colombia participó, fueron menores a 200 sujetos participantes. Posteriormente fueron aumentando el número de sujetos participantes encontrándose que en el año 2004 se realizaron estudios hasta con 60.000 participantes a nivel mundial. No fue posible recolectar el número de participantes correspondiente solamente a Colombia en los diez años investigados. En la tabla 11.5 se presentan la totalidad de las frecuencias del tamaño de la muestra desde 1999 a 2009; se observa que el registro de los datos concerniente al tamaño de muestra da cuenta de más de las dos terceras partes.

Teniendo en cuenta los rangos de tamaño de muestra de los estudios clínicos en los diez años se tiene que se registraron con mayor frecuencia tamaños entre 200-399 sujetos participantes con un 19%, le siguen entre 0-199 con el 17%, tamaños de muestra entre 400-599 con 17%, de 600-799 con 7%, tamaño de muestra de 1000-1199 con el 4%, le siguen 800-999 con el 3%, 1200-1399 con el 2% y tamaños de muestra entre 2200-2399, 1600-1799 y 2000 a 2199 con el 1% respectivamente. El restante 28% corresponde a los demás rangos.

El mayor registro de los tamaños de muestra en los estudios clínicos teniendo en cuenta el patrocinador se encontró que en orden descendente fueron Merck Sharp & Dohme (174), OIC (106), Novartis de Colombia S.A. (94), Pfizer S.A. (62), Schering Plough S.A. (49), Wyeth Inc. (33), Productos Roche S.A. (31), Sanofi Aventis (27), Bayer healthcare (22), AstraZeneca (15), GlaxoSmithKline (9) y Bristol Myers Squibb de Colombia Ltda. (8). Ver tabla 11.6.



**Tabla 11.5:** Frecuencias de registro de tamaño de muestra en estudios clínicos en Colombia por año.

| Tamaño de muestra | Año  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | Total general |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|
|                   | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |               |
| 0-199             |      | 4    | 4    | 2    | 4    | 8    | 11   | 15   | 13   | 33   | 35   | 129           |
| 200-399           | 1    | 5    | 5    | 3    | 5    | 2    | 14   | 9    | 24   | 42   | 32   | 142           |
| 400-599           |      | 1    | 4    | 5    | 4    | 1    | 8    | 8    | 21   | 39   | 35   | 126           |
| 600-799           |      | 1    |      | 2    | 1    | 7    | 8    | 2    | 19   | 18   | 20   | 78            |
| 800-999           |      |      | 1    | 1    | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 13   | 6    | 37            |
| 1000-1199         |      |      |      |      | 1    | 1    | 2    | 2    | 10   | 15   | 14   | 45            |
| 1200-1399         |      |      |      |      |      |      | 1    | 3    | 9    | 8    | 8    | 29            |
| 1400-1599         |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 5    | 4    | 10            |
| 1600-1799         |      | 1    |      | 1    |      | 1    | 1    | 1    | 1    | 5    | 2    | 13            |
| 1800-1999         |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 6    | 2    | 10            |
| 2000-2199         |      |      |      | 1    |      | 1    | 3    |      | 6    | 1    |      | 12            |
| 2200-2399         |      |      |      |      |      |      |      |      | 6    | 9    | 2    | 17            |
| 2400-2599         |      |      |      |      |      | 1    | 1    |      | 1    | 3    | 1    | 7             |
| 2600-2799         |      |      |      |      |      | 1    | 2    | 1    |      |      |      | 4             |
| 2800-2999         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1             |
| 3000-3199         |      |      |      |      |      | 2    |      |      | 1    | 3    |      | 6             |
| 3200-3399         |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 2    | 1    | 4             |
| 3400-3599         |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    | 2    | 4             |
| 3600-3799         |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      | 1             |
| 3800-3999         |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 1    | 3             |
| 4000-4199         |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 2    | 3             |
| 4400-4599         |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    | 1    |      | 3             |
| 4600-4799         |      |      |      |      |      | 1    |      | 2    |      | 1    |      | 4             |
| 5600-5799         |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    | 2             |
| 6000-6199         |      |      |      |      | 1    |      |      |      |      |      |      | 1             |
| 6200-6399         |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      | 1             |
| 6400-6599         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1             |
| 6600-6799         |      |      |      |      | 1    |      |      |      |      |      |      | 1             |

Tabla 11.5: (Continuación)

| Tamaño de muestra | Año  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | Total general |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|
|                   | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |               |
| 7000-7199         |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      | 1    | 2    | 4             |
| 7600-7799         |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      |      | 1             |
| 7800-7999         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1             |
| 8000-8199         |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 1    | 3             |
| 8600-8799         |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 9200-9399         |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    |      | 2             |
| 9600-9799         |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1    | 2             |
| 10000-10199       |      |      |      |      | 1    |      |      |      | 1    |      |      | 2             |
| 10200-10399       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 10800-10999       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1             |
| 11400-11599       |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      |      |      | 1             |
| 12000-12199       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 12400-12599       |      |      |      |      | 1    |      |      |      |      | 3    |      | 4             |
| 14000-14199       |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1    | 2             |
| 14600-14799       |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      | 1             |
| 15000-15199       |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      | 4    |      | 5             |
| 16400-16599       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 2             |
| 17000-17199       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 18000-18199       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    |      | 2             |
| 20000-20199       |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    |      | 1    | 3             |
| 23400-23599       |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      | 1             |
| 23800-23999       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 24000-24199       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 26400-26599       |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1             |
| 59800-60000       |      |      |      |      |      |      |      | 2    |      |      |      | 2             |

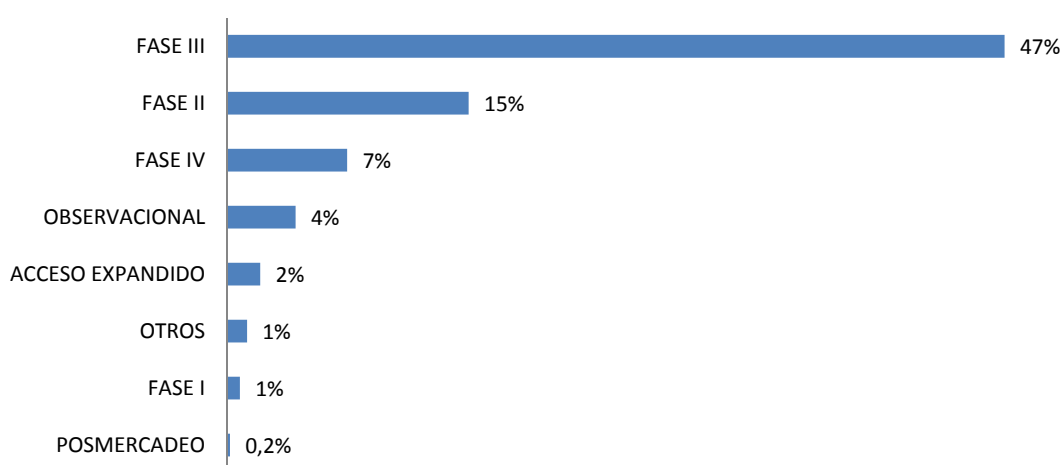




## 11.8 Fase de estudio clínico

En Colombia en el periodo estudiado de 1999 a 2009 se realizaron estudios clínicos predominantemente de fase III (544), le siguieron de fase II (169), fase IV (84) y fase I (9). El 23% no se registro este dato en las fuentes de referencias consultadas. Los restantes tipos de estudios se muestran en el grafico 11.11 y en la tabla 11.7.

**Gráfico 11.11:** Fases de los estudios clínicos realizados en Colombia de 1999 a 2009.



De acuerdo con la investigación año a año, de la década investigada, se tiene que el porcentaje de estudios clínicos registrados por OIC fue mayor en 2008 (22%), le siguen año 2009 (17%), 2007 (13%), 2005 y 2001 (8% respectivamente), 2006 (7%) 2004 (6%), 2002 y 2000 (5% respectivamente), 2003 (4%) y finalmente 1999 (4%).

De los 1164 protocolos de investigación, teniendo en cuenta las fases de estudios clínicos y los patrocinadores se tiene que en la década estudiada Merck Sharp & Dohme registró mas estudios de fase III (12%), le siguen Novartis de Colombia S.A. (5%), Pfizer S.A (3%), Schering Plough S.A. (3%), Productos Roche S.A. (2%), Wyeth Inc. (2%) y Bayer Healthcare (2%). El 18% corresponden a los demás patrocinadores.

Los patrocinadores que inscribieron más estudios de fase II fueron los siguientes Merck Sharp & Dohme (5%), OIC (2%), Novartis de Colombia S.A. (1.5%), Pfizer S.A (1%), Schering Plough S.A. (1%), Productos Roche S.A. (0.3%), Wyeth Inc. (0.3%) y Bayer Healthcare (0.2%). Menos del 3% corresponde a otros patrocinadores y en el 0.5% de los casos no se reporto este dato.

Para estudios de fase IV se disminuyó la frecuencia de registro de los patrocinadores. Entre de los que se destacaron se encuentran: Novartis de Colombia S.A. con el 1.4%, Pfizer S.A con 1.3%, Productos Roche S.A. con el 0.6%, Wyeth Inc. con 0.5%, Schering

Plough S.A. con el 0.4%, OIC con 0.4%, Bayer Healthcare con el 0.3% y finalmente Merck Sharp & Dohme con 0.1%.

Los demás patrocinadores dan cuenta del 2%. Es de anotar que en Colombia no es obligatorio reportar los estudios fase IV a la agencia regulatoria nacional al momento de escribir el presente trabajo.

**Tabla 11.7:** Patrocinadores según las fases de investigación clínica desde 1999 a 2009 en Colombia.

| Patrocinador                                     | Fase I    | Fase II    | Fase III   | Fase IV   | Total      |
|--|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| Merck sharp & dohme                              | 0.1%      | 5.4%       | 12%        | 0.1%      | 18%        |
| OIC  | 0%        | 2%         | 8%         | 0.4%      | 10.3%      |
| Novartis de Colombia S.A.                        | 0%        | 1.5%       | 5.5%       | 1.5%      | 8%         |
| Pfizer S.A.                                      | 0.1%      | 1.1%       | 3%         | 1.4%      | 6%         |
| Schering plough S.A.                             | 0%        | 1.3%       | 3%         | 0.4%      | 5%         |
| Productos Roche S.A.                             | 0%        | 0.3%       | 2%         | 1%        | 3%         |
| Wyeth Inc.                                       | 0.1%      | 0.3%       | 2%         | 1%        | 3%         |
| Bayer healthcare                                 | 0.1%      | 0.2%       | 2%         | 0.3%      | 2.3%       |
| No registrado                                    | 0%        | 1%         | 1%         | 0.3%      | 1.5%       |
| Astrazeneca                                      | 0%        | 0.4%       | 1%         | 0.3%      | 1.5%       |
| Glaxosmithkline                                  | 0.1%      | 0.1%       | 1%         | 0%        | 1%         |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.           | 0%        | 0%         | 1%         | 0.1%      | 1%         |
| Pharmacia & upjohn                               | 0%        | 0.1%       | 0.3%       | 0.2%      | 1%         |
| Aventis  | 0%        | 0.2%       | 0.2%       | 0.2%      | 1%         |
| Fundación cardiovascular de Colombia             | 0%        | 0%         | 0.3%       | 0.2%      | 0.4%       |
| FUNDONAL- Fundación oftalmológica nacional       | 0%        | 0.2%       | 0.2%       | 0.1%      | 0.4%       |
| Universidad de Antioquia                         | 0.1%      | 0.2%       | 0.1%       | 0.1%      | 0.4%       |
| Bioscana S.A.                                    | 0.1%      | 0%         | 0.1%       | 0.2%      | 0.3%       |
| Eli Lilly interamericana, Inc.                   | 0%        | 0%         | 0.3%       | 0.1%      | 0.3%       |
| Sanofi aventis                                   | 0%        | 0.2%       | 2%         | 0.2%      | 2.4%       |
| Suvisand S.A.                                    | 0%        | 0.1%       | 0.3%       | 0%        | 0.3%       |
| Janssen-cilag S.A.                               | 0%        | 0%         | 0.3%       | 0%        | 0.3%       |
| Ppd do Brasil suporte á pesquisa clínica Ltda.   | 0%        | 0%         | 0.3%       | 0%        | 0.3%       |
| Astella pharma gmbh                              | 0%        | 0.2%       | 0.1%       | 0%        | 0.3%       |
| Allergan Inc.                                    | 0%        | 0%         | 0.2%       | 0.1%      | 0.3%       |
| Fundación cardiovascular del oriente colombiano. | 0%        | 0%         | 0.2%       | 0%        | 0.2%       |
| Grunenthal colombiana S.A.                       | 0%        | 0%         | 0.2%       | 0%        | 0.2%       |
| Human genome sciences                            | 0%        | 0.2%       | 0%         | 0%        | 0.2%       |
| Instituto nacional de cancerología               | 0%        | 0%         | 0.2%       | 0%        | 0.2%       |
| Sanofi-pasteur S.A.                              | 0%        | 0.1%       | 0.1%       | 0%        | 0.2%       |
| Sanofi-synthelabo                                | 0%        | 0.1%       | 0%         | 0.1%      | 0.2%       |
| <b>Total</b>                                     | <b>1%</b> | <b>14%</b> | <b>45%</b> | <b>7%</b> | <b>67%</b> |

Tabla 11.7: (Continuación)

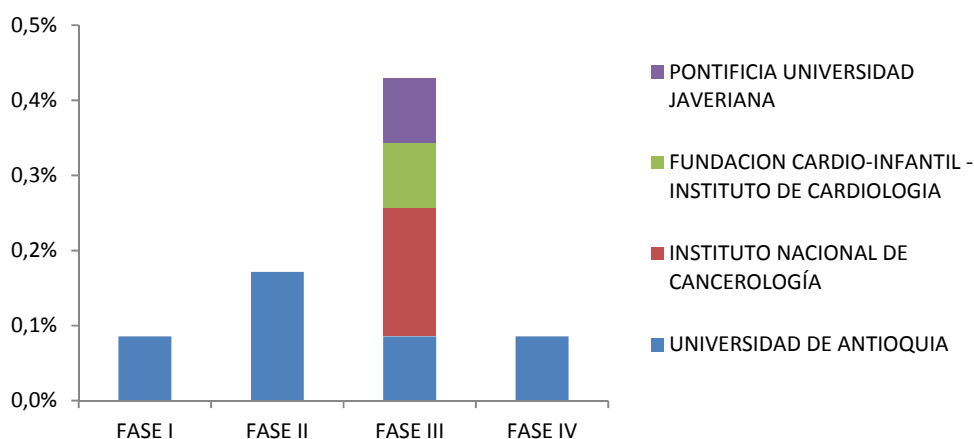
| Patrocinadores  | Fase I | Fase II | Fase III | Fase IV | Total |
|---|--------|---------|----------|---------|-------|
| Abbott laboratories de Colombia S.A.                        | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Actelion pharmaceuticals Ltda.                              | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Boehringer ingelheim S.A.                                   | 0%     | 0.1%    | 0%       | 0%      | 0.1%  |
| Brain trial / xytis pharmaceuticals sarl                    | 0%     | 0.1%    | 0%       | 0%      | 0.1%  |
| Centro internacional de vacunas                             | 0.1%   | 0%      | 0%       | 0%      | 0.1%  |
| Clínica Medellín  | 0%     | 0%      | 0%       | 0.1%    | 0.1%  |
| Clinical research associate                                 | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Colciencias   | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Fundación cardio-infantil - instituto de cardiología        | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Fundación Valle de Lili                                     | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Galderma  | 0%     | 0%      | 0%       | 0.1%    | 0.1%  |
| Genentech inc.  | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Grupo de cardiología preventiva                             | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Herbert irving comprehensive cancer center                  | 0%     | 0.1%    | 0%       | 0%      | 0.1%  |
| Inmtech pharmaceuticals Inc / quintiles de Colombia         | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Instituto de inmunología del valle                          | 0.1%   | 0%      | 0%       | 0%      | 0.1%  |
| Instituto neurológico de Antioquia                          | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Jonsson comprehensive cáncer center                         | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Ministerio de protección social                             | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Otros   | 0%     | 0%      | 0.3%     | 0%      | 0.3%  |
| Pontificia universidad javeriana                            | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Serono de Colombia S.A.                                     | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular | 0%     | 0%      | 0.1%     | 0%      | 0.1%  |
| Total   | 0.2%   | 0.3%    | 2%       | 0.2%    | 2%    |

Respecto a la fase I los siguientes patrocinadores realizaron la inscripción y corresponden al 1%: Bayer healthcare, Biotoscana S.A., GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer S.A., universidad de Antioquia, Wyeth Inc., Centro Internacional de Vacunas e Instituto de Inmunología del Valle.

En el grupo de patrocinadores que corresponden a instituciones universitarias nacionales y que registraron investigación clínica de fases I, II, III y IV, de 1999 a 2009, se

encuentran dentro de las más frecuentes la Universidad de Antioquia con 0.4% (fases I a IV) e Instituto Nacional de Cancerología que registró únicamente estudios de fase III (0.2%). Las instituciones Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología y Pontificia Universidad Javeriana participaron en estudios de fase III (0.1%) respectivamente. Ver gráfico 11.12.

**Gráfico 11.12:** Universidades e instituciones académicas que realizaron estudios clínicos fase I, II, III y IV.



La totalidad de los porcentajes de los patrocinadores con las fases de estudios clínicos de I a IV, en la década estudiada, se muestran en la tabla 11.7. El 31% restante corresponde a estudios de tipo observacional, postmercado y acceso expandido. En el 2% no se hallaron los datos.

## 11.9 Estado de los estudios clínicos en Colombia

En la década estudiada se realizó la investigación del estado de reclutamiento de los sujetos en los estudios clínicos que fueron registrados en Colombia. No se encuentra este registro en las actas de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora de INVIMA. Por lo anterior la información se recopiló de la base de datos pública [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), se clasificó según la terminología que allí se utiliza y que se definió en el capítulo 1.

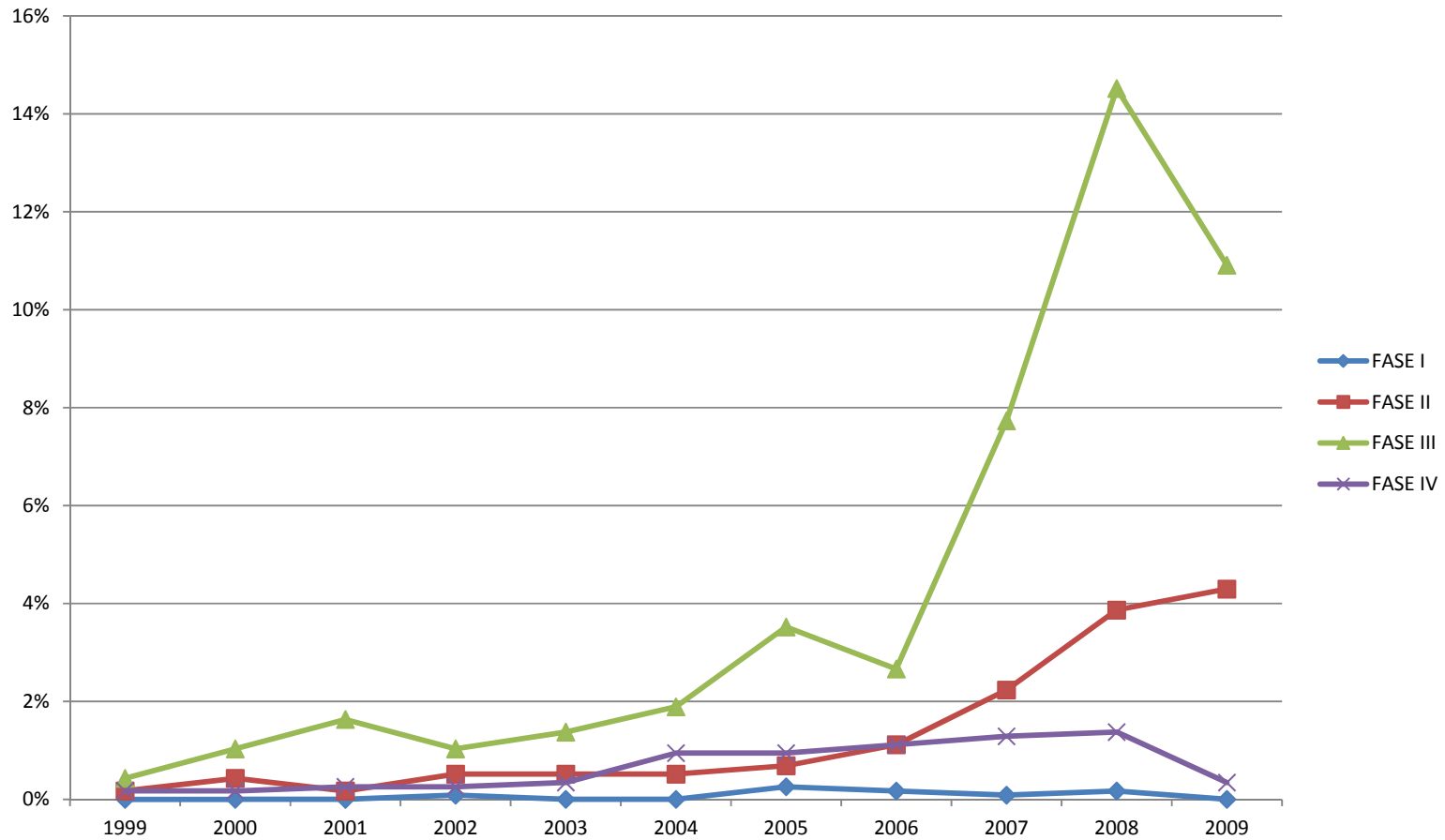
De los 1164 estudios clínicos el 28% (321) fueron completados, el 17% (195) se hallaban en reclutamiento, el 12% (137) se hallaban en estado activo no reclutamiento, el 4% (44)



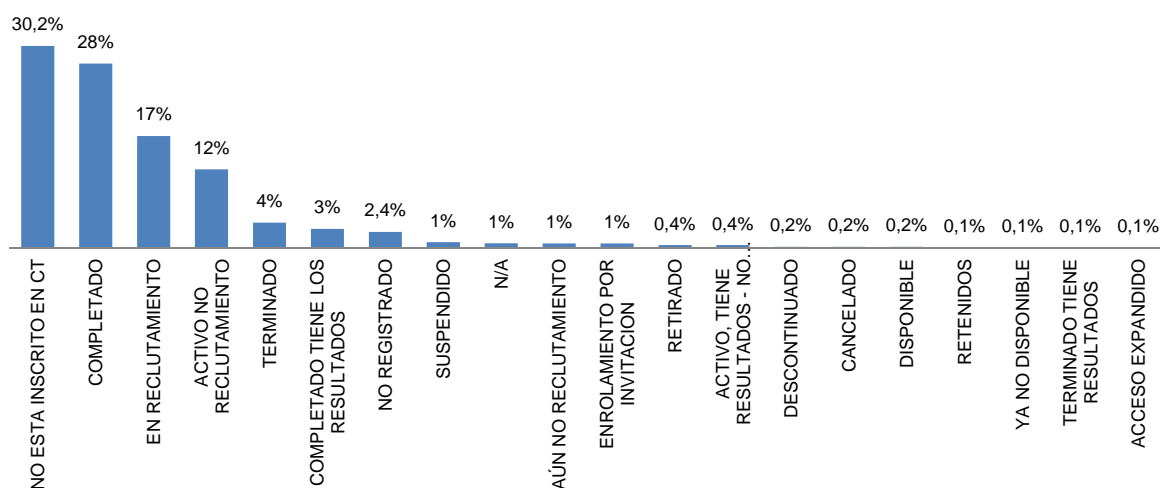
---

terminado, el 3% (33) completado tiene resultados, el 1% (10) suspendido, el 1%(8) en estado aún no en reclutamiento, el 1% (8) enrolamiento por invitación, el 0.4% (5) retirado, el 0.4% (5) activo no reclutamiento, 0.2% (2) descontinuados, 0.2% (2) cancelado, 0.2% (2) disponible, 0.1% (1) retenidos, 0.1% (1) ya no disponible y 0.1% (1) terminado tiene resultados.

Algunos se clasifican como no aplica (N/A) y corresponden a estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia y los demás tipos de estudios que en total dan cuenta del 1%. No se encuentra registro de estudios en el 30% debido a que iniciaron antes de 2005 y en esa fecha no se registraban en la base de clinicaltrials.gov; porque la publicación de los estudios se efectuó después de ese año. Se realizó nuevamente la revisión del estado de reclutamiento de los estudios clínicos anteriormente mencionados en el año 2010; encontrándose que no habían diferencias importantes entre lo registrado anteriormente con lo encontrado en ese año, esta información se describe en el capítulo de discusión. Ver gráfico 11.14.

**Gráfico 11.13:** Fases de estudios clínicos año a año en Colombia.

**Gráfico 11.14:** Estado de los estudios clínicos realizados en Colombia 1999 a 2009.



Al analizar el estado de reclutamiento de los estudios clínicos, año por año, desde 1999 a 2009, se encuentra que en el 2009 hubo registro de la información sobre el estado de los estudios clínicos en el 16%, le siguen el año 2008 con el 15%, en 2007 el 13%, en 2005 y 2001 el 8% respectivamente, en 2006 el 7%, en 2004 el 6%, en 2000 el 5%, en 2002, 2003 y 1999 el 4%. Los datos no hallados corresponden al 1%. La descripción otros (0.4%) incluye tipos de estudios como acceso expandido, observacionales y no aplica. Ver gráfico 11.15.

En el anexo 4 se exponen la totalidad de los patrocinadores que inscribieron protocolos de investigación en Colombia con los respectivos estados de reclutamiento de los estudios en la década investigada.

### 11.10 Indicaciones de tratamiento en los estudios clínicos realizados en Colombia

De las actas de INVIMA y la información hallada en clinicaltrials.gov se concluyeron las indicaciones que se presentan en el gráfico 11.16 y comprenden los diez años de estudio. La denominación otros corresponde al 4% e incluye estudios de farmacocinética y observacionales. En el 1.3% no se hallaron registros de estos datos en las fuentes de datos buscadas.



Según la inscripción de los estudios clínicos en el país desde 1999 a 2009, se estudiaron las enfermedades que se señalan a continuación: 85 (7.3%) de los estudios fueron en Diabetes Mellitus (tipo 1 y 2), 55 (5%) en asma, 51 en cáncer de seno, 43 en hipertensión arterial con el 4% respectivamente, 35 en dislipidemia, 34 en enfermedad coronaria, 33 en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 33 en artritis reumatoidea, 33 estudios con vacunas y 30 en VIH cada uno con el 3%.

En el 2% se realizaron estudios en tromboembolismo venoso (28), leucemia crónica (25), cáncer de pulmón (24), estudios en esquizofrenia (23), dolor (23), osteoartritis (23), enfermedad de Parkinson (21) y 21 estudios en infecciones (Ej. infecciones por herpes simple, infecciones estafilococo meticilino resistentes, infecciones multiresistentes, intrabdominal, nosocomiales, otitis, infección pélvica, por catéter, por gérmenes Gram positivos y urinaria), en migraña (18), osteoporosis (18) y trastornos dermatológicos (18) en el 2% respectivamente.

Adicionalmente protocolos de investigación que incluían enfermedades como: linfoma folicular 17 (1.5%), cánceres 16 correspondiente al 1.4% (ej. astrocitoma anaplasico, glioblastoma, gliosarcoma, hepatocelular, melanoma, oligoastrocitoma), enfermedades del aparato respiratorio alto (amigdalitis, faringitis viral, faringoamigdalitis, otitis media, resfriado, rinitis, rinosinusitis) 15 (1.3%) y enfermedad bipolar 15 (1.3%).

Hubo investigación en sujetos con participación del 1% y correspondió a 14 estudios de prevención en infección por virus del papiloma humano, 13 en insuficiencia cardiaca, 12 en enfermedades de la macula y 12 en micosis, 12 en tumores gastrointestinales (ej. cánceres de esófago y estomago, de estroma y de recto), 11 en trasplante renal, 11 en neumonía adquirida en la comunidad, 11 en obesidad, 11 en malaria, 10 en disfunción eréctil, 10 en infección por hepatitis C, 9 en lupus eritematoso sistémico, 9 en cáncer de próstata, 8 en náusea y vomito por quimioterapia, 8 en colon irritable, 8 en prevención de accidente isquémico transitorio/accidente cerebrovascular, 8 en hipertensión pulmonar arterial, 7 en depresión, 7 en métodos diagnósticos, 7 en glaucoma, 6 en cáncer de colon y colorectal, 6 en reflujo gastroesofágico, 6 en bronquitis, 6 en infección de piel y 6 en sepsis.

Además se inscribieron numerosos estudios: 5 en cáncer de cabeza y cuello y 5 estudios en mordeduras que corresponden al 0.4% respectivamente. Adicionalmente en esclerosis múltiple (4), espondilitis anquilosante (4), carcinoma avanzado de célula renal (4), artritis gotosa (4), neumonía nosocomial (4), vejiga hiperactiva (4), aterosclerosis (4), estreñimiento (4), trastornos oftalmológicos (4), anemia (4), sobrecarga cardiaca (3), acromegalia (3), mieloma múltiple (3), pólipos nasales (3), leishmaniasis (3), cáncer pancreático (3), macroadenomas o microadenomas cerebrales (3), insomnio (3), fibrilación auricular (3), infección pie diabético (3), traumas (3), parasitosis (3), meningitis (3), menopausia (3), inadecuado control de glucosa (3) a cada una le corresponde el 0.3%. Ver grafico 11.16.

Así mismo investigaciones (0.2%) en indicaciones tales como: convulsiones y epilepsia (2), infección por h. pylori (2), desorden generalizado de ansiedad (2), artritis psoriática (2), intoxicación (2), psoriasis (2), dengue (2), chagas (2), fibrosis quística (2),

---

esteatohepatitis no alcohólica (2), esofagitis (2), bronquiolitis (2), diarrea (2), tuberculosis (2), vaginitis (2) y enfermedad cerebrovascular (2).

Otros (4%) corresponde a estudios realizados en una sola ocasión en el país (0.1% para cada uno) que fueron registrados en INVIMA en los diez años estudiados. Las indicaciones fueron las siguientes: anestesia, aspergilosis, broncoconstricción, cáncer de cérvix, cáncer óseo, cardiomiopatía, cirugías, colitis ulcerativa, demencia, diverticulitis, embolismo pulmonar, enfermedad de Alzheimer, fibrosis pulmonar, gastropatía diabética, hemofilia, hiperplasia prostática, hipnosis, infección por hepatitis B, isquemia cerebral, micronutrientes, neuroprotección, nutrición, osteogénesis imperfecta, pancreatitis, pediculosis, planificación, proteinuria, reproducción asistida, sarcopenia, sedación, síncope, síndrome premenstrual, tabaquismo, trasplante en órgano sólido, trastornos del crecimiento y trastornos electrolíticos.

En el 1.3% de los casos la información sobre indicación en todos los años no se halló a pesar de la búsqueda exhaustiva. En la tabla 11.8 se muestran las proporciones de estudios clínicos discriminados por años desde 1999 a 2009.

En el año 2008 se tiene el registro más alto de la década investigada y las indicaciones más frecuentes fueron las siguientes: anemia 8%, bronquiolitis 5%, carcinoma avanzado de célula renal 5% y demencia 4%. Las restantes indicaciones dan cuenta del 78%, ver tabla 11.8.

Para el año 2009 las más frecuentes fueron: anemia 10%, cáncer de pulmón 5% y estudios en cirugías 6%. El 79% corresponde a las demás indicaciones. En la tabla 11.8 se muestran los otros porcentajes.

En el año 2007 se realizó investigación clínica con mayor frecuencia en anemia 11%, artritis gotosa 4%, carcinoma avanzado de célula renal 7%, cirugías 5% y esclerosis múltiple 6%. El restante 67% se relaciona con los demás estudios y se muestran en la tabla 11.8.

En el año 2005 se realizaron estudios en anemia y prevención de accidente cerebrovascular 6% respectivamente, así mismo el 4% en artritis gotosa, broncoconstricción, cáncer óseo, carcinoma avanzado de célula renal, cirugías, esofagitis, hemofilia y con planificación respectivamente. El 56% corresponde a las demás indicaciones de tratamiento.

En el año 2001 las indicaciones en las cuales se realizó mas estudios clínicos fueron las siguientes: carcinoma avanzado de célula renal 10%, el 7% en demencia, el 6% en micronutrientes, mordeduras, sarcopenia, artritis reumatoidea respectivamente. Del mismo modo en artritis gotosa y cáncer óseo el 4% cada una y el 3% en bronquitis, cáncer de pulmón, anestesia y cirugías respectivamente. El restante 39% se relaciona con las demás indicaciones.

Para el año 2006 las enfermedades en las cuales se realizó estudios clínicos y que registraron mayor frecuencia fueron: cirugías 7%, bronquiolitis 6%, macroadenomas o microadenomas cerebrales 5%, virus del papiloma humano 5% y en artritis gotosa el 4%.

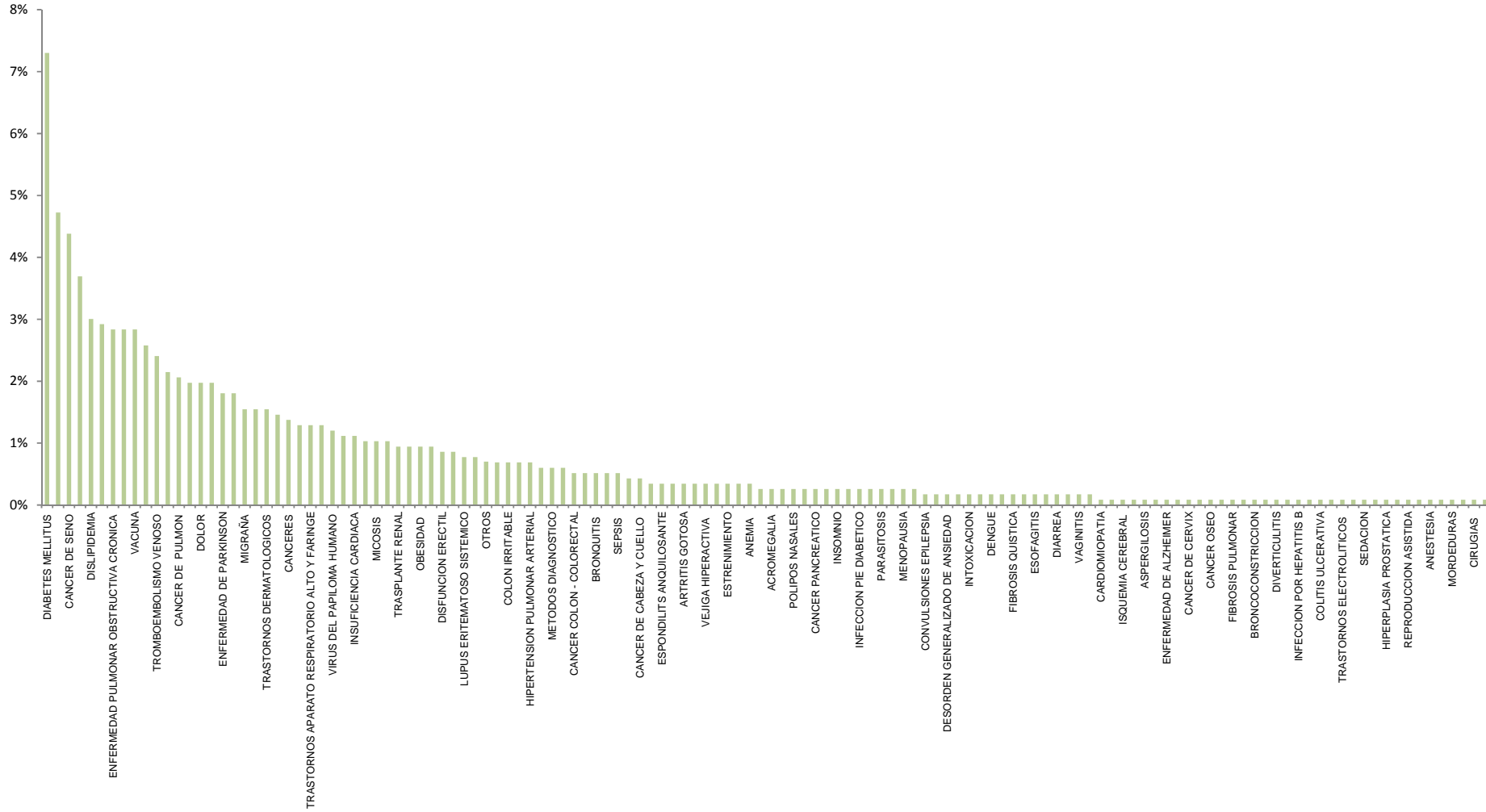
---

El 73% de las condiciones médicas se registraron y se muestran discriminadas en la tabla 11.8.

En el año 2004 se realizó investigación clínica en anemia el 7%, en hemofilia y sarcopenia el 6% y en artritis gotosa, bronquiolitis, enfermedad de Parkinson, fibrosis quística el 4% respectivamente. Las restantes indicaciones de estudio representan el 63%.

Para el año 2002 se registraron protocolos de investigación en cirugías, hemofilia, macroadenomas o microadenomas cerebrales en el 6% respectivamente. En cáncer de pulmonar y micronutrientes en el 5% para cada uno. El 72% corresponde a otras indicaciones. Los demás años y sus correspondientes porcentajes se encuentran en el anexo 5.

**Grafico 11.16:** Indicaciones de los estudios clínicos en Colombia desde 1999 a 2009.









## 12. DISCUSION

En este capítulo se presenta el análisis de los datos registrados durante el período 1999 a 2009 de los estudios clínicos que se registraron en Colombia y se realiza una comparación con respecto a los datos registrados en el banco de datos de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) al año 2010.

Es de anotar que la base de datos de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) fue realizada en el proyecto de modernización de la *FDA* en 1997, apoyado por el Instituto Nacional de Salud de ese país y es uno de los referentes internacionales más importantes. En ésta se encuentran, hasta el momento de escribir este trabajo, 99.152 estudios clínicos que comprenden la investigación realizada en 174 países en todo el mundo y los 50 Estados Unidos recibiendo aproximadamente 50 millones de visitantes a la página en total y de más de 65.000 visitantes al mes. Se actualiza periódicamente la información de estudios que se realizan con enfermedades y condiciones, que además son patrocinados por el estado, universidades, fundaciones, empresas privadas y otras organizaciones.

Permite el registro de los estudios clínicos de acuerdo con la iniciativa del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, que es requisito previo para la publicación de los estudios. La inscripción se realiza en el denominado Sistema de Registro de Protocolo (*Protocol Registration System – PRS*, por sus siglas en inglés) y en dos días hábiles se crea una cuenta, se carga la información del estudio y éste resulta registrado.

A continuación y con fundamento en esta información se presenta el análisis de los resultados obtenidos en el período de estudio, organizada de acuerdo a los patrocinadores de los estudios, la materia u objeto de los mismos (enfermedades o sistemas intervenidos), los medicamentos, las fases del estudio, tamaño de la muestra y estados de reclutamiento del estudio clínico.

Con respecto a los estudios registrados y la evidencia de estos en las actas; el número de las examinadas en INVIMA en los 10 años (458) es bajo respecto a los estudios clínicos totales en el mundo que se registran en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

De igual manera, el número de estudios clínicos registrados en Colombia en los 10 años es 1164, lo cual es mayor que lo reportado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), que al momento de escribir este trabajo es de 580 para Colombia. Esto puede explicarse por la fecha de inicio del registro de estudios clínicos en la base de datos de la *FDA*, el cual fue a partir del año 2005 aproximadamente.

## 12.1 Productos en investigación

Las frecuencias de estudios clínicos encontradas en esta investigación fueron de 1164. Para los productos en investigación registrados en INVIMA el porcentaje hallado fue del 88.1% (1026) para fármacos, 3.9% (45) para biológicos, 0.9% (11) para dispositivos, 0.9% (11) para reactivos de diagnóstico, 0.3% (4) para suplementos dietarios, 0.3% (4) para productos herbales y 0.1% (1) estudios post-mercadeo. Otros (Ej. observacionales, procedimientos) corresponden a 5.3% (65). En el momento de escribir este trabajo se encuentran inscritos en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 464 estudios clínicos que se están llevando a cabo en Colombia, de los cuales, 360 son estudios con fármacos, 34 con biológicos, 8 con dispositivos médicos, 7 con reactivos de diagnóstico, 5 con suplementos dietarios, 1 con productos herbales, 47 con procedimientos y 2 estudios de post-mercadeo.

**Tabla 12.1:** Frecuencias de productos en investigación.

| Producto en investigación | Frecuencia 1999 a 2009 | Frecuencia a 2010 |
|---------------------------|------------------------|-------------------|
| Fármacos                  | 1027                   | 360               |
| Biológicos                | 45                     | 34                |
| Dispositivos              | 11                     | 8                 |
| Reactivos de diagnóstico  | 11                     | 7                 |
| Suplementos dietarios     | 4                      | 5                 |
| Productos herbales        | 4                      | 1                 |
| Estudios post-mercadeo    | 1                      | 2                 |
| Total                     | 1103                   | 417               |

En la tabla 12.1 se observa que los fármacos, biológicos y dispositivos dan cuenta de más de las dos terceras partes de los productos en investigación y que en la mayoría de los casos se disminuye la frecuencia al año 2010 excepto los estudios postmercadeo.

Estas diferencias pueden reflejar que el registro se efectuó en años posteriores al 2005 y que los investigadores o patrocinadores no estaban en la obligación de registrar los estudios clínicos en ninguna base de datos de carácter internacional. Lo anterior contrasta con la disposición actual de la OMS.

## 12.2 Tipos de estudios clínicos

Los estudios clínicos registrados con mayor frecuencia en los diez años fueron de intervención, observacionales y de acceso expandido. De los registros encontrados en el periodo de 1999 a 2009 y la revisión al año 2010 en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), se encontraron diferencias, de modo que en estudios de Intervención se reportan 817 vs 816, Observacional 48 vs 48 y de acceso expandido 15 vs 15, respectivamente.

## 12.3 Patrocinadores de estudios clínicos

En cuanto al análisis por patrocinadores, los resultados de la revisión de 1999 a 2009 en la tabla 12.2 se muestran las diferencias entre los diecinueve más sobresalientes.

Es probable que los laboratorios que en el momento se encuentran sin registro, hayan clausurado los estudios y no han inscrito nuevas investigaciones. También se encuentran casos como el patrocinador Tecnoquímicas S.A., el cual realizó estudios de bioequivalencia en el país y dado que no existe un mandato legal en Colombia para registrar este tipo de estudios internacionalmente sea el motivo probable por el que no se encuentra inscrito en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). De igual manera, Biotoscana S.A. es un laboratorio de origen italiano que no registró ningún estudio en la base de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) durante la revisión pero si inscribió estudios clínicos en Colombia.

Existe en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en este momento, otras universidades colombianas que se encuentran registradas y que anteriormente no habían participado en la década de investigación, como la Universidad Autónoma de Manizales con un estudio sobre espasticidad, la Universidad de Santander con 3 estudios (fase IV en síndrome metabólico con extracto de ácido garlico, en pie diabético fase III con parche de liberación prolongada y leishmaniasis cutánea fase III con meglumina), y la Universidad Industrial de Santander con cuatro estudios, uno en esguince de tobillo con intervención en terapia física, en pie diabético con úlceras intervención laser, un estudio en apendicitis gangrenosa con profilaxis antibiótica y un estudio fase III en enfermedad pulmonar intersticial y nódulo pulmonar solitario en el que la intervención es toracoscopia.

Respecto a las fundaciones listadas desde 1999 a 2009 en Colombia, actualmente continúan participando las que se muestran en la tabla 12.2. La Fundación Cardiovascular de Colombia está llevando a cabo 6 estudios en el momento de realizar el presente trabajo, lo cual implica que hay un incremento de la frecuencia de estudios clínicos respecto a años anteriores. Se encontró que además se aumentó el número de estudios clínicos en enfermedades de transmisión por vectores como malaria, leishmaniasis y chagas. Las intervenciones que son nuevas dan cuenta de más de la tercera parte y son comportamiento, micronutrientes, probióticos profilácticos, medición de glicemia y revisión de indicación (Tabla 12.2.1).

**Tabla 12.2:** Frecuencias de patrocinadores de estudios clínicos.

| Patrocinadores                         | Frecuencia<br>1999 a 2009 | Frecuencia<br>2010 |
|--|---------------------------|--------------------|
| Merck sharp & dohme                    | 260                       | 8                  |
| Novartis de Colombia S.A.              | 137                       | 43                 |
| Pfizer S.A.                            | 74                        | 60                 |
| Schering plough S.A.                   | 70                        | 6                  |
| Productos Roche S.A.                   | 42                        | 2                  |
| Wyeth Inc.                             | 36                        | 20                 |
| Sanofi aventis                         | 33                        | 42                 |
| Bayer healthcare                       | 31                        | 28                 |
| Astrazeneca                            | 26                        | 24                 |
| Pharmacia & upjohn                     | 17                        | 0                  |
| Glaxosmithkline                        | 16                        | 15                 |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda. | 14                        | 16                 |
| Universidad de Antioquia               | 12                        | 8                  |
| Aventis                                | 9                         | 0                  |
| Fundación cardiovascular de Colombia   | 9                         | 6                  |
| Eli lilly interamericana Inc.          | 8                         | 4                  |
| Tecnoquimicas S.A.                     | 7                         | 0                  |
| Biotoscana S.A.                        | 6                         | 0                  |
| Total                                  | 807                       | 282                |

Adicionalmente, hay otras instituciones colombianas que se encuentran realizando estudios a 2010 tales como la Fundación Santafé de Bogotá con un estudio en enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria en niños y uso de alcohol en Bogotá, Cundinamarca y Tolima; y la Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle con un estudio fase III en enfermedad pulmonar intersticial y nódulo pulmonar solitario en el que la intervención es toracoscopia. El ministerio de protección social no registra en dicha base actualmente.

De los patrocinadores restantes que participaron en la década investigada y que no se encuentran registrados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) a 2010 se tienen: el Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Universidad de la Sabana PROCAPS S.A., LAFRANCOL - Laboratorio Franco Colombiano y el Instituto Colombiano de Genética y Oncología Molecular.

De otro lado para Colombia se encuentran inscritos estudios en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en el año 2010 y es interesante que se evidencie la alianza de instituciones colombianas con algunas universidades extranjeras como se muestra en la tabla 12.3.

**Tabla 12.2.1:** Patrocinadores nacionales de estudios clínicos en 2010.

| Patrocinadores nacionales                                       | Fase | Enfermedad  | Intervención  |
|---|------|---|---|
| Fundación clínica valle del Lili                                | II   | Malaria   | Cloroquina, primaquina, fansidar y amiodiaquina     |
| Fundación cardiovascular de Colombia                            | IV   | Intolerancia a la glucosa y obesidad                        | Candesartan   |
|   | III  | Pie diabético   | Parches de liberación controlada con oxido nítrico  |
|   | III  | Leishmaniasis cutánea                                       | Parches de liberación controlada con oxido nítrico, |
|   | III  | Cardiomiopatía chagastica                                   | Bisoprolol  |
|   | II   | Preclampsia   | Comportamiento                                      |
|   | III  | Preclampsia   | Comportamiento y micronutrientes                    |
| Colciencias   | III  | Infecciones nosocomiales                                    | Probióticos profilácticos                           |
|   | III  | Sepsis  | Heparina no fraccionada                             |
|   | III  | Pacientes críticamente enfermos y resistencia a la insulina | Medición glicemia                                   |
|   | III  | Malaria   | Artesunato  |
| Hospital Pablo Tobón Uribe                                      | ---  | Neumonía asociada a ventilación mecánica                    | Sultamicina   |
|   | III  | Pacientes críticamente enfermos, resistencia a la insulina  | Control de niveles de glucemia                      |
|   | III  | Reducción de infección urinaria por catéter                 | Revisión de indicación                              |
|   | ---  | Revisión de indicación                                      | Necesidad de succión según protocolos               |
| Centro internacional de entrenamiento e investigaciones medicas | III  | Malaria   | Artesunato  |

## 12.4 Organizaciones de investigación por contrato – OIC

En cuanto a las OIC registradas en el país, como Quintiles, ICON, Investigación Clínica Colombia- ICCOL Ltda., Kendle de Colombia, SIPLAS, PAREXEL Internacional, Delivery, Trial & Trial Ltda. y Fundación Fader, y que tienen representación internacional, en el 2010 no se encuentra registro en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Esto puede deberse a que los patrocinadores principales que son multinacionales inscriben los nombres de las compañías en lugar de los terceros contratados.

## 12.5 Estudios clínicos por sistemas y grupos de medicamentos

De los sistemas del organismo tratados en los estudios clínicos registrados en INVIMA de 1999 a 2009 y que actualmente se encuentran en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010, se observa en la tabla 12.4 que hay aumento de la frecuencia a 2010 y la década evaluada.

**Tabla 12.3:** Patrocinadores extranjeros en alianza con centros de investigación en Colombia 2010.

| Patrocinadores extranjeros aliados con Colombia | Fase          | Enfermedad                        | Intervención   |
|---|---------------|-----------------------------------|--|
| University of illinois                          | Observacional | Dolor e inflamación dental        | Uso rural e indígena de plantas                      |
| University college London                       | III           | Preclampsia                       | Comportamiento y micronutrientes                     |
| University of British Columbia                  |               | Hipertensión gestacional          | Evaluación del manejo de la hipertensión             |
| University of North Texas Health Science Center | III           | Infección por helicobacter pylori | Claritromicina, metronidazol, amoxicilina, omeprazol |

Teniendo en cuenta el criterio de medicamentos registrados en los estudios clínicos en INVIMA durante el período de estudio y que actualmente se encuentran en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010, se observa en la tabla 12.5 que hubo incremento de estudios en medicamentos antiinfecciosos, métodos diagnósticos y medios de contraste, medicamentos para dolor y medicamentos para la piel.

## 12.6 Tamaño de muestra

Respecto al tamaño de muestra la búsqueda en las actas de INVIMA permitió el registro del 7% de los datos mientras que en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) el 21%. El resto de información se busco uno a uno en bases estructuradas y no estructuradas.



**Tabla 12.4:** Frecuencias de los estudios clínicos por sistemas en Colombia.

| Sistema        | Frecuencia 1999 a 2009 | Frecuencia 2010 |
|----------------|------------------------|-----------------|
| Cardiovascular | 200                    | 384             |
| Nervioso       | 112                    | 245             |
| Respiratorio   | 87                     | 223             |
| Digestivo      | 41                     | 158             |
| Total          | 440                    | 1010            |

**Tabla 12.5:** Frecuencias de los estudios clínicos por medicamentos.

| Medicamentos  | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|---|-----------------------------|---------------------|
| Medicamentos quimioterapéuticos                     | 217                         | 189                 |
| Medicamentos antiinfecciosos                        | 138                         | 252                 |
| Medicamentos antiinflamatorios                      | 75                          | 73                  |
| Medicamentos para osteoporosis y disfunción eréctil | 48                          | 5                   |
| Métodos diagnósticos y medios de contraste          | 38                          | 46                  |
| Medicamentos para uso oftalmológico                 | 11                          | 7                   |
| Medicamentos para dolor                             | 5                           | 34                  |
| Medicamentos para la piel                           | 5                           | 51                  |
| Radiofármacos                                       | 3                           | 0                   |
| Antivenenos   | 5                           | 1                   |
| Total   | 545                         | 658                 |

Es importante mencionar que el tamaño de muestra fueron los datos con menor número de registros encontrados que corresponde al 63%, comparándolo con las variables restantes analizadas en este trabajo. Así mismo se debe tener en cuenta que el banco de datos de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) tiene registros públicos desde el año 2005 aproximadamente.

---

## 12.7 Fases de los estudios clínicos

Los estudios clínicos analizados por fase y patrocinador (Tabla 12.6) muestran resultados interesantes al comparar los inscritos en INVIMA de 1999 a 2009 en fase III (373) y que en este momento se hallan en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010 (181). Se encuentra que en la gran mayoría hubo una disminución en la frecuencia de estudios en los patrocinadores dominantes Merck Sharp & Dohme, Novartis de Colombia S.A., Productos Roche S.A., Bayer Healthcare y Wyeth Inc. En contraste, aumentaron los estudios fase III con patrocinadores como COLCIENCIAS, Universidad de Antioquia, GlaxoSmithKline, AstraZeneca y Bristol-Myers Squibb de Colombia Ltda.

Respecto a los patrocinadores registrados en los estudios clínicos en INVIMA de 1999 a 2009 y que actualmente se encuentran en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010, de los estudios fase II se observa que hubo disminución importante con Merck Sharp & Dohme y en la mayoría de los patrocinadores (131 contra 106). Ver tabla 12.7.

De los estudios clínicos analizados fase IV y por patrocinador se encuentra que, en la gran mayoría, hubo un aumento en la frecuencia de estudios de 73 a 105 (en total) de los inscritos en INVIMA de 1999 a 2009 y en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010. Los patrocinadores que incrementaron la participación fueron: Pfizer S.A., Productos Roche S.A., Bayer Healthcare, AstraZeneca, Aventis, Sanofi Aventis, Bristol-Myers Squibb de Colombia Ltda., Wyeth Inc. y Universidad de Antioquia. De otro lado la participación de FUNDONAL- Fundación oftalmológica nacional disminuyó. Tabla 12.8.

Los estudios clínicos analizados de fase I por patrocinador (Tabla 12.9) muestran resultados interesantes al comparar los inscritos en INVIMA de 1999 a 2009 en fase I (7) y que en el presente se hallan en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010 (22). Se encuentra que hubo en la gran mayoría aumento en la frecuencia pero los patrocinadores que anteriormente eran dominantes disminuyeron, nuevamente Merck Sharp & Dohme se encuentra en esta lista.

En el grupo de patrocinadores que corresponden a instituciones universitarias nacionales y que registraron investigación clínica en el país, de 1999 a 2009 en estudios fase I, II, III y IV, se encuentra que la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia aumentaron la frecuencia de participación en el año 2010. Para la fase III, los patrocinadores: Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Cardio-Infantil - Instituto de Cardiología y Pontificia Universidad Javeriana no registran estudios al 2010, tal como se muestra en las tablas 12.10, 12.11, 12.12 y 12.13.

**Tabla 12.6:** Frecuencias según fase III y patrocinadores de los estudios clínicos.

| Patrocinador                           | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Merck sharp & dohme                    | 135                         | 6                   |
| Novartis de Colombia S.A.              | 64                          | 32                  |
| Pfizer S.A.                            | 36                          | 38                  |
| Schering plough S.A.                   | 35                          | 4                   |
| Productos Roche S.A.                   | 21                          | 11                  |
| Bayer healthcare                       | 20                          | 17                  |
| Wyeth Inc.                             | 20                          | 11                  |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda. | 10                          | 14                  |
| Astrazeneca                            | 10                          | 15                  |
| Glaxo smithkline                       | 10                          | 12                  |
| Eli Lilly interamericana Inc.          | 3                           | 4                   |
| Fundación cardiovascular de Colombia   | 3                           | 4                   |
| Janssen-cilag S.A.                     | 3                           | 0                   |
| Colciencias                            | 1                           | 5                   |
| Ministerio de protección social        | 1                           | 0                   |
| Universidad de Antioquia               | 1                           | 8                   |
| Total                                  | 373                         | 181                 |

**Tabla 12.7:** Frecuencias según fase II y patrocinadores de los estudios clínicos.

| Patrocinador                               | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Merck sharp & dohme                        | 62                          | 4                   |
| Novartis de Colombia S.A.                  | 17                          | 20                  |
| Schering plough S.A.                       | 15                          | 1                   |
| Pfizer S.A.                                | 13                          | 23                  |
| Astrazeneca                                | 5                           | 8                   |
| Wyeth Inc.                                 | 4                           | 7                   |
| Productos Roche S.A.                       | 3                           | 2                   |
| Aventis                                    | 2                           | 12                  |
| Bayer healthcare                           | 2                           | 3                   |
| FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional | 2                           | 4                   |
| Sanofi aventis                             | 2                           | 12                  |
| Universidad de Antioquia                   | 2                           | 3                   |
| Boehringer ingelheim S.A.                  | 1                           | 3                   |
| Glaxosmithkline                            | 1                           | 4                   |
| Total                                      | 131                         | 106                 |

**Tabla 12.8:** Frecuencias según fase IV y patrocinadores de los estudios clínicos.

| Patrocinador                               | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Novartis de Colombia S.A.                  | 17                          | 7                   |
| Pfizer S.A.                                | 16                          | 19                  |
| Productos Roche S.A.                       | 8                           | 13                  |
| Wyeth Inc.                                 | 6                           | 7                   |
| Schering plough S.A.                       | 5                           | 3                   |
| Bayer healthcare                           | 4                           | 7                   |
| Astrazeneca                                | 3                           | 5                   |
| Aventis                                    | 2                           | 16                  |
| Fundación cardiovascular de Colombia       | 2                           | 2                   |
| Pharmacia & upjohn                         | 2                           | 0                   |
| Sanofi aventis                             | 2                           | 16                  |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.     | 1                           | 2                   |
| Eli Lilly interamericana Inc.              | 1                           | 0                   |
| FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional | 1                           | 0                   |
| Merck sharp & dohme                        | 1                           | 0                   |
| Sanofi-synthelabo                          | 1                           | 0                   |
| Universidad de Antioquia                   | 1                           | 8                   |
| Total                                      | 73                          | 105                 |

**Tabla 12.9:** Frecuencias según fase I y patrocinadores de los estudios clínicos.

| Patrocinador                    | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Bayer healthcare                | 1                           | 7                   |
| Centro internacional de vacunas | 1                           | 0                   |
| GlaxoSmithKline                 | 1                           | 4                   |
| Merck Sharp & Dohme             | 1                           | 0                   |
| Pfizer S.A.                     | 1                           | 4                   |
| Universidad de Antioquia        | 1                           | 2                   |
| Wyeth Inc.                      | 1                           | 5                   |
| Total                           | 7                           | 22                  |

**Tabla 12.10:** Estudios clínicos de fase I realizados en instituciones universitarias en Colombia.

| Patrocinador             | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Universidad de Antioquia | 1                           | 2                   |
| Universidad Nacional     | 0                           | 1                   |
| Total                    | 1                           | 3                   |

**Tabla 12.11:** Estudios clínicos de fase II realizados en instituciones universitarias en Colombia.

| Patrocinador             | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Universidad de Antioquia | 2                           | 3                   |
| Universidad Nacional     | 0                           | 1                   |
| Total                    | 2                           | 4                   |

**Tabla 12.12:** Estudios clínicos de fase III realizados en instituciones universitarias en Colombia.

| Patrocinador   | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Instituto nacional de cancerología                   | 2                           | 0                   |
| Fundación Cardio-infantil - Instituto de Cardiología | 1                           | 0                   |
| Pontificia Universidad Javeriana                     | 1                           | 0                   |
| Universidad de Antioquia                             | 1                           | 3                   |
| Universidad Nacional                                 | 0                           | 1                   |
| Total  | 5                           | 4                   |

**Tabla 12.13:** Estudios clínicos de fase IV realizados en instituciones universitarias en Colombia.

| Patrocinador             | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Universidad de Antioquia | 1                           | 1                   |
| Universidad Nacional     | 0                           | 1                   |
| <b>Total</b>             | <b>1</b>                    | <b>2</b>            |

De las instituciones privadas (fundaciones, corporaciones) que patrocinaron estudios clínicos de fases I, II, III y IV en Colombia en el periodo de 1999 a 2009 se encuentra que la Fundación Cardiovascular de Colombia actualmente patrocina 2 estudios en fase I. Las instituciones que en el periodo mencionado patrocinaron estudios clínicos en el tiempo presente no lo hacen. La Fundación Oftalmológica Nacional – FUNDONAL en el momento de realizar este trabajo patrocina también 2 estudios de fase II hallazgo que es similar a los años anteriores.

La fase III en la actualidad es poco patrocinada por las instituciones privadas colombianas, siendo la Fundación Cardiovascular de Colombia la más representativa pues patrocina 4 estudios. Ver tabla 12.14.

**Tabla 12.14:** Instituciones privadas que realizaron estudios clínicos de fase III.

| Patrocinador   | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Fundación cardiovascular de Colombia                 | 3                           | 4                   |
| Fundación cardiovascular del oriente colombiano      | 2                           | 0                   |
| FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional           | 2                           | 0                   |
| Fundación cardio-infantil - instituto de cardiología | 1                           | 0                   |
| Fundación valle de Lili                              | 1                           | 0                   |
| <b>Total</b>   | <b>9</b>                    | <b>4</b>            |

En la tabla 12.15 se presentan los patrocinadores que corresponden a instituciones privadas nacionales y que registraron investigación clínica en el país, de 1999 a 2009 en estudios fase IV.

**Tabla 12.15:** Instituciones privadas que realizaron estudios clínicos de fase IV.

| Patrocinador                                | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|---|-----------------------------|---------------------|
| Fundación cardiovascular de Colombia        | 2                           | 2                   |
| Fundación oftalmológica nacional – FUNDONAL | 1                           | 0                   |
| <b>Total</b>                                | <b>3</b>                    | <b>2</b>            |

## 12.8 Tipos de estudio clínico

Respecto a los tipos de estudios clínicos inscritos en INVIMA durante los 10 años investigados y que en este momento se hallan en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) en 2010, se encontró que hubo incremento en los estudios de fase IV y fase I, mientras que en los estudios postmercadeo no varió la frecuencia y en los estudios restantes ocurrió disminución. Ver tabla 12.16.

**Tabla 12.16:** Frecuencias según tipo de estudio clínico.

| Tipo de estudio clínico | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Fase III                | 544                         | 262                 |
| Fase II                 | 169                         | 125                 |
| Fase IV                 | 84                          | 98                  |
| Fase I                  | 9                           | 82                  |
| Acceso expandido        | 14                          | 0                   |
| Postmercadeo            | 2                           | 2                   |
| Otros                   | 57                          | 28                  |
| <b>Total</b>            | <b>879</b>                  | <b>597</b>          |

## 12.9 Estado de reclutamiento de los estudios clínicos

En el estado de reclutamiento de los estudios clínicos (Tabla 12.17) que se registraron en Colombia (772) para el período 1999 a 2009 se evidencia un aumento para el año 2010 (818). En la tabla 12.17 se observa que en la mayoría de estudios que se encuentran en los estados que designan en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) como “aun no en reclutamiento” y “activo no reclutamiento” predominan respecto a los demás.

**Tabla 12.17:** Estado de reclutamiento de los estudios clínicos realizados en Colombia.

| Estado de reclutamiento de los estudios clínicos | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Completado                                       | 321                         | 47                  |
| En reclutamiento                                 | 195                         | 8                   |
| Activo no reclutamiento                          | 137                         | 208                 |
| Terminado  | 44                          | 0                   |
| Completado tiene los resultados                  | 33                          | 13                  |
| Suspendido                                       | 10                          | 0                   |
| Aún no reclutamiento                             | 8                           | 394                 |
| Enrolamiento por invitación                      | 8                           | 6                   |
| Retirado   | 5                           | 14                  |
| Activo, tiene resultados - no reclutamiento      | 5                           | 95                  |
| Cancelado  | 2                           | 0                   |
| Descontinuado                                    | 2                           | 20                  |
| Disponible                                       | 2                           | 13                  |
| Total  | 772                         | 818                 |

De los patrocinadores que tienen registrado el estado de reclutamiento del estudio clínico en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), se observa que las frecuencias varían drásticamente a la actualidad (237 contra 30) en el estado “completado”. Ver tabla 12.18.

Nuevamente para el estado de reclutamiento del estudio clínico denominado “en reclutamiento” se encuentra que las frecuencias disminuyen de forma importante en los patrocinadores descritos de 134 en la década de estudio a 7 en 2010. Tabla 12.19.



**Tabla 12.18:** Estado de reclutamiento “completado” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.

| Patrocinador                           | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Merck sharp & dohme                    | 104                         | 0                   |
| Novartis de Colombia S.A.              | 44                          | 4                   |
| Pfizer S.A.                            | 27                          | 10                  |
| Schering plough S.A.                   | 22                          | 0                   |
| Bayer healthcare                       | 15                          | 2                   |
| Sanofi aventis                         | 9                           | 2                   |
| Wyeth Inc.                             | 7                           | 4                   |
| Productos Roche S.A.                   | 4                           | 4                   |
| Universidad de Antioquia               | 4                           | 2                   |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda. | 1                           | 2                   |
| Total                                  | 237                         | 30                  |

**Tabla 12.19:** Estado de reclutamiento “en reclutamiento” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.

| Patrocinador                           | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Merck sharp & dohme                    | 30                          | 0                   |
| Novartis de Colombia S.A.              | 25                          | 0                   |
| Pfizer S.A.                            | 19                          | 0                   |
| Productos Roche S.A.                   | 12                          | 0                   |
| Wyeth Inc.                             | 12                          | 0                   |
| Schering plough S.A.                   | 11                          | 0                   |
| Sanofi aventis                         | 11                          | 0                   |
| Bayer healthcare                       | 9                           | 0                   |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda. | 5                           | 7                   |
| Universidad de Antioquia               | 0                           | 0                   |
| Total                                  | 134                         | 7                   |

El estado de reclutamiento de los estudios clínicos “activo no reclutamiento” inscritos en Colombia (100) para el período 1999 a 2009 han revelado un aumento respecto a lo encontrado con el año 2010 (136). En la tabla 12.20 se presentan los patrocinadores que aumentaron las frecuencias del estado en 2010 respecto a los años anteriores.

Para los estados de los estudios clínicos que se denominan “terminado”, “completado no tiene los resultados” y “suspendido”, no se registran estudios en el banco de datos clinicaltrials.gov en el año 2010, esto contrasta con los estudios que se inscribieron para el periodo 1999 a 2009.

Frente a los patrocinadores que tienen inscrito en la base de datos clinicaltrials.gov el estado del estudio clínico “aún no reclutamiento”, las frecuencias varían de forma importante al presente (7 contra 127). Tabla 12.21.

**Tabla 12.20:** Estado de reclutamiento “activo no reclutamiento” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.

| Patrocinador                           | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Novartis de Colombia S.A.              | 23                          | 30                  |
| Schering plough S.A.                   | 11                          | 2                   |
| Pfizer S.A.                            | 11                          | 37                  |
| Productos Roche S.A.                   | 11                          | 7                   |
| Sanofi aventis                         | 4                           | 25                  |
| Wyeth Inc.                             | 6                           | 13                  |
| Bayer healthcare                       | 1                           | 14                  |
| Bristol-myers squibb de Colombia Ltda. | 4                           | 8                   |
| Merck sharp & dohme                    | 29                          | 0                   |
| Total                                  | 100                         | 136                 |

El estado de los estudios clínicos “enrolamiento por invitación” inscritos en Colombia (4) para el período 1999 a 2009 registra una disminución respecto a lo encontrado en el año 2010 (1), en la tabla 12.22 se observan los patrocinadores en este cambio.

Para el denominado estado de estudio clínico “retirado”, al realizar la búsqueda en el banco de datos clinicaltrials.gov de los patrocinadores que con más frecuencia se inscribieron para el periodo 1999 a 2009, se evidencia que solamente existe un estudio en el estado mencionado para el año 2010. Tabla 12.23.

**Tabla 12.21:** Estado de reclutamiento “aún no reclutamiento” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.

| Patrocinador                     | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Novartis de Colombia S.A.        | 2                           | 43                  |
| Somnus therapeutics, Inc.        | 1                           | 0                   |
| Grupo de cardiología preventiva  | 1                           | 0                   |
| Pfizer S.A.                      | 1                           | 60                  |
| Astrazeneca                      | 1                           | 22                  |
| Pontificia universidad javeriana | 1                           | 2                   |
| Total                            | 7                           | 127                 |

**Tabla 12.22:** Estado de reclutamiento “enrolamiento por invitación” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.

| Patrocinador              | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Novartis de Colombia S.A. | 1                           | 0                   |
| Schering plough S.A.      | 2                           | 1                   |
| Universidad de Antioquia  | 1                           | 0                   |
| Total                     | 4                           | 1                   |

**Tabla 12.23:** Estado de reclutamiento “retirado” de los estudios clínicos en Colombia según patrocinador.

| Patrocinador                       | Frecuencia años 1999 a 2009 | Frecuencia año 2010 |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Instituto neurológico de Antioquia | 1                           | 0                   |
| Merck sharp & dohme                | 3                           | 0                   |
| Schering plough S.A.               | 1                           | 1                   |
| Total                              | 5                           | 1                   |

Los estudios clínicos cuyo estado se reportaba como “activo” (142), tienen en 2010 la siguiente variación a: “no reclutamiento” (3), “cancelado” (1), “descontinuado” (2), “disponible” (1). Estos estudios clínicos se encontraban inscritos en Colombia para el período 1999 a 2009 y revelan una disminución respecto a lo encontrado en el año 2010, donde se observa que los patrocinadores Merck Sharp & Dohme, Solvay Pharmaceuticals Inc., Fundación Cardiovascular de Colombia, Novartis de Colombia S.A. no registran frecuencias de los estados de reclutamiento en 2010.

## **12.10 Enfermedades intervenidas en los estudios clínicos**

De las enfermedades que con mayor frecuencia se estudiaron en los diez años se observa que la cantidad disminuyó de 800 (1999 a 2009) a 452 (año 2010). Ver tabla 12.24 a continuación.

Se ha notado un aumento en la investigación de enfermedades como malaria (según los datos mencionados anteriormente), infecciones, trastornos dermatológicos y cánceres lo cual implica que ha aumentado el interés y la prevalencia de éstos en varios países del mundo a través de los años.

**Tabla 12.24:** Indicaciones de los estudios clínicos realizados en Colombia.

| Indicaciones                               | Frecuencia<br>años 1999<br>a 2009 | Frecuencia<br>año 2010 |
|--|-----------------------------------|------------------------|
| Diabetes Mellitus                          | 85                                | 41                     |
| Asma                                       | 55                                | 9                      |
| Cáncer de seno                             | 51                                | 27                     |
| Hipertensión arterial                      | 43                                | 7                      |
| Dislipidemia                               | 35                                | 5                      |
| Enfermedad coronaria                       | 34                                | 27                     |
| Artritis reumatoidea                       | 33                                | 0                      |
| Enfermedad pulmonar obstructiva<br>crónica | 33                                | 12                     |
| Vacuna                                     | 33                                | 7                      |
| VIH  | 30                                | 7                      |
| Tromboembolismo venoso                     | 28                                | 17                     |
| Leucemia crónica                           | 25                                | 6                      |
| Cáncer de pulmón                           | 24                                | 8                      |
| Dolor                                      | 23                                | 14                     |
| Esquizofrenia                              | 23                                | 5                      |
| osteoartritis                              | 23                                | 5                      |
| Enfermedad de Parkinson                    | 21                                | 7                      |
| Infecciones                                | 21                                | 71                     |
| Migraña                                    | 18                                | 0                      |
| Osteoporosis                               | 18                                | 2                      |
| Trastornos dermatológicos                  | 18                                | 45                     |
| Linfoma folicular                          | 17                                | 3                      |
| Canceres                                   | 16                                | 92                     |
| Enfermedad bipolar                         | 15                                | 6                      |
| Trastornos aparato respiratorio alto       | 15                                | 10                     |
| virus del papiloma humano                  | 14                                | 6                      |
| Insuficiencia cardiaca                     | 13                                | 5                      |
| Enfermedades de la macula                  | 12                                | 1                      |
| Micosis                                    | 12                                | 1                      |
| Tumores gastrointestinales                 | 12                                | 6                      |
| Total                                      | 800                               | 452                    |



## 13. Conclusiones

### 13.1 Conclusiones

Los procesos de aprobación de los estudios clínicos en Colombia son similares a aquellos de otros países de Latinoamérica.

Los patrocinadores de la investigación clínica son en su mayoría instituciones privadas (4%). Las universidades públicas lideran los estudios en el país (2.3%).

Los estudios con diversos medicamentos para múltiples enfermedades se han incrementado paulatinamente a través del tiempo en Colombia, convirtiéndolo en un país de referencia.

Se está realizando investigación en Colombia sobre enfermedades tropicales, esto concuerda con las prioridades en salud que determina el documento CEDETES 2007.

Las moléculas de investigación que han sido estudiadas y que se hallaron en mayor porcentaje fueron fármacos (88.1%).

De las enfermedades intervenidas, las relacionadas con el sistema cardiovascular fueron las más estudiadas (17%).

De las fases I a IV, la fase III fue la más frecuentemente investigada (47%) en la década recopilada.

Respecto al estado de reclutamiento el mayor porcentaje (28%) fue para el que se denomina completado.

Los medicamentos que afectan el sistema cardiovascular fueron los más registrados (17%).

Los estudios clínicos publicados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) coinciden con aquellos registrados en las actas públicas de INVIMA.

Los estudios de Observación y fase IV no son de registro obligatorio, por lo tanto se hallaron diferencias respecto a las frecuencias de los registros recopilados de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## **13.2 Recomendaciones**

Se hace necesario un formato de registro de los estudios clínicos con la información básica de los aprobados, que también permita hacer el seguimiento de las investigaciones registradas y que sea posible detectar su culminación.

Se considera que deben realizarse otros trabajos que desarrollen y evalúen temas relacionados con comités de ética en investigación, investigadores y centros de investigación.

Se hace necesario el registro completo de los datos sobre los estudios clínicos para que la información recopilada se mas precisa y permita tener aproximaciones certeras a la realidad de la investigación clínica en Colombia, bien por interés académico o gubernamental.



## A. Anexo: Comités de ética

**Tabla 1:** Tipos de Comités de Ética en Estados Unidos.

| Local  | Independiente   | Afiliación  |
|--|---|---|
| Pertenece a una institución  | Son de tipo central o nacional<br>Se han incrementado en número   | Regulación <i>ICH</i>   |
| Revisan protocolos tanto de áreas generales como específicas de la investigación clínica | El tiempo de revisión del protocolo es menor<br>Revisa el mismo protocolo para varias o todas las instituciones | Sensibilización en la comunidad<br>No se permite conflicto de intereses |
| Cobran honorarios  | Cobran honorarios<br>Revisan y aprueban protocolos para varios investigadores de diferentes instituciones       | Involucra un miembro con conocimiento en población vulnerable           |

**Tabla 2:** Aspectos de evaluación en un estudio clínico por el Comité de Ética en Investigación.

| Requerimiento para la evaluación de un Estudio clínico    | Requisito para aprobación del estudio |
|---|---------------------------------------|
| Diseño del estudio  | Si                                    |
| Beneficios versus Riesgos                                 | Si                                    |
| Criterios de selección de los sujetos                     | Si                                    |
| Proceso del consentimiento informado                      | Si                                    |
| Protección de la confidencialidad de los datos del sujeto | Si                                    |

### Problemas no anticipados

En ciertos estudios existen problemas que implican un riesgo para los sujetos del estudio y puede ser un evento adverso, o una experiencia o incidente o resultado que representa un problema no anticipado. En este caso el investigador debe reportar lo más pronto posible este problema al Comité de Ética, por lo general este último la registra en un formato para la obtención de esa información.

Una vez el comité de ética recibe la información debe verificar si cumple con los siguientes criterios:

- Incidente o experiencia o resultado no anticipado, en su naturaleza, severidad o frecuencia, basados en la información del protocolo y las características de la población que está siendo estudiada, y
- Relacionado o posiblemente relacionado con la participación del sujeto en el estudio, y
- Sugerencia que la investigación coloca al sujeto o sus familiares en gran riesgo de daño por ejemplo físico, psicológico, económico o social, relacionado con la investigación que fue previamente reconocido.

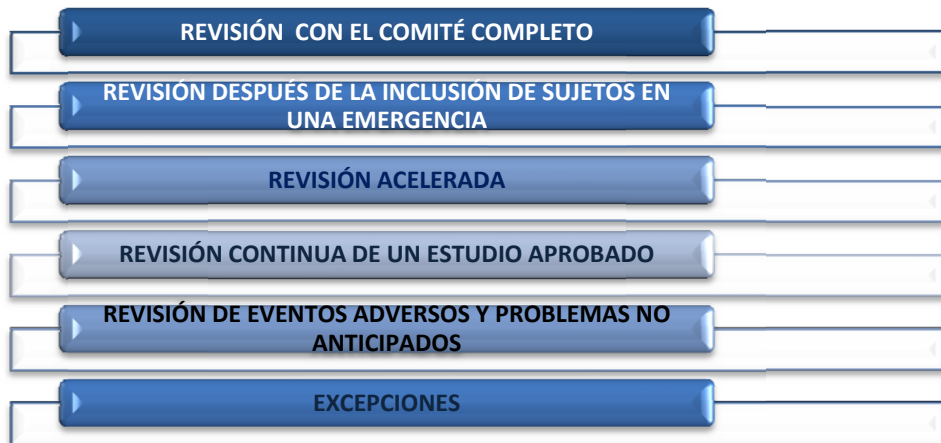
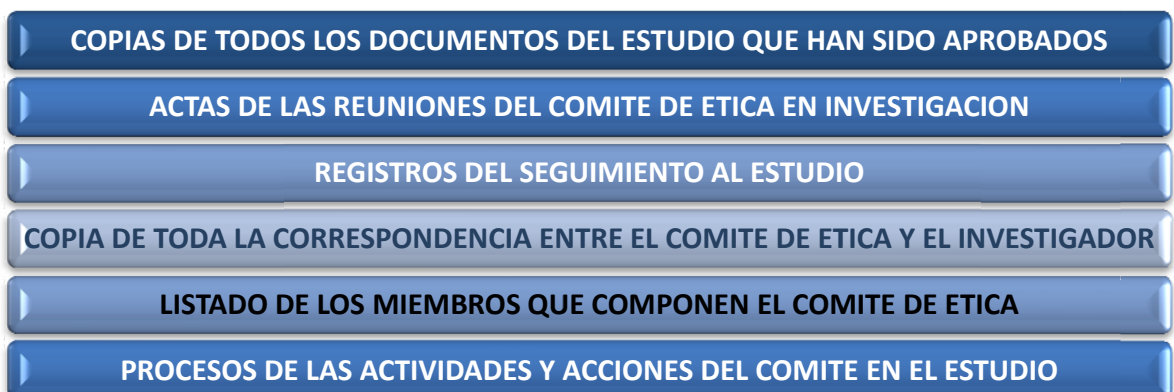
Los IRB reportan los problemas no anticipados a las instituciones oficiales y estas informan a los sujetos y a otras entidades centrales de ética en investigación. El reporte de los problemas no anticipados debe ser lo más pronto posible, y se entrega a las entidades correspondientes. En el cuadro número 3 se listan los tiempos.

**Tabla 3:** Problemas no anticipados en estudios clínicos.

| Entidad a reportar                   | Tipo de problema  | Tiempo a reportar |
|--------------------------------------|---|-------------------|
| Comité de Ética                      | No anticipado   | 1 semana†         |
| Comité de Ética                      | Eventos adversos serios<br>Otros problemas no anticipados | 2 semanas‡        |
| Entidades estatales correspondientes | Todos tipo de problemas no anticipados                    | 1 mes‡            |

† El tiempo de reporte se establece desde el momento en que el investigador se ha enterado del problema.

‡ El tiempo de reporte se ha de establecer desde el momento en que el comité de ética recibe la notificación que debe ser suministrada por el investigador.

**Grafico 1:** Tipos de revisiones de los comités de ética en Estados Unidos.**Grafico 2:** Registros y archivos del comité de ética en investigación - FDA



## **B. Anexo comités de ética en investigación clínica registrados en Colombia periodo 1999 a 2009**

1. Comité de ética de LA FUNDACIÓN CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA
2. Comité de ética de Hospital Militar Central
3. Comité de ética de FOSCAL - Fundación oftalmológica de Santander Carlos Ardila Lulle
4. Comité de ética de Fundación Santafé de Bogotá
5. Comité de ética de Fundación Valle de Lili
6. Comité de ética en investigación Escuela ciencias de la salud Universidad el Rosario
7. Comité de ética CEDME S.A.
8. Comité de ética Clínica Medellín
9. Comité de ética Organización Sanitas Internacional
10. Comité de ética Fundación Hospital de la Misericordia
11. Comité de ética en investigación en el área de la salud-Universidad del Norte
12. Comité de ética en investigación Servicios Psiquiátricos S.A. - SERVIPSA UIC campo Abierto
13. Comité de ética en investigación Clínica Santa Bibiana
14. Comité de investigación y ética médica-IRB Colombia XXI Ltda.
15. Comité de ética CARDIODIAGNOSTICO S.A.
16. Comité de ética de investigación científica Dexa Diab Servicios Médicos
17. Comité de Ética Corporación Universitaria Rafael Nuñez
18. Comité de ética del Hospital Simón Bolívar
19. Comité de ética Comfenalco Valle
20. Comité de ética Fundación Salud Bosque
21. Comité de ética de la Fundación Abood Shaio
22. Comité de ética Hospital Mario Correa
23. Comité de ética Centro Médico IMBANACO
24. Comité de ética en investigación Universidad de la Sabana
25. Comité de ética del Instituto de Alta tecnología
26. Comité de ética Instituto del sistema nervioso de Risaralda
27. Comité de revisión de estudios de investigación CREI
28. Comité de Ética del Centro de Investigación es Oncológicas- CIOSAD S.A. Clínica San Diego
29. Comité de Investigación es y Ética Pontificia Universidad Javeriana
30. Comité de ética de la Clínica AMI Cartagena
31. Comité de ética San Vicente de Paul

- 
32. Comité de ética en investigación de la Fundación del Caribe para la investigación Biomédica Fundación BIOS
  33. Comité de Ética Clínica Farallones
  34. Comité de Ética de Riesgos de Fracturas S.A.
  35. Comité de Ética en investigación SERVIMED
  36. Comité de Ética de Hospital Carlos Holmes Trujillo
  37. Comité de Ética CENDE
  38. Comité de Ética e investigación del Instituto del corazón de Bucaramanga
  39. Comité de Ética de la Universidad del Norte
  40. Comité de Investigación es y Ética en investigación es Hospital Pablo Tobón Uribe
  41. Comité de Ética Institucional Hospital Universitario San Vicente de Paul
  42. Comité de Ética del Instituto cancerológico de Nariño
  43. Comité de Ética Clínica del Prado
  44. Comité corporativo de Ética en investigación (CCEI)
  45. Comité de Ética de Hospital Bocagrande S.A.
  46. Comité de Ética médica en investigación Clínica de la Clínica del Country
  47. Comité de Ética de la Fundación Oftalmológica Nacional - FUNDONAL
  48. Comité de bioética de la universidad Tecnológica de Risaralda
  49. Comité de Ética en investigación con seres humanos HSJ-HUCS (CEISH) Bogotá
  50. Comité de Ética del centro de atención y rehabilitación integral C.A.R.I.
  51. Comité de Ética de investigación CONCIENCIA Medellín
  52. Comité de Ética en Investigación Universidad Tecnológica de Pereira
  53. Comité de Ética de la Clínica SOMA
  54. Comité de ética de IDIME
  55. Comité de ética Clínica de la Policía
  56. Comité de ética de Instituto Nacional de cancerología
  57. Comité Ético del Hospital Departamental de Pasto
  58. Comité de ética CREI SERMENTE
  59. Comité de ética instituto médico de alta tecnología
  60. Comité de ética de la unidad del Norte
  61. Comité de ética Centro Oncomédica
  62. Comité de ética Centro DIME
  63. Comité Clínica Reina Sofia
  64. Comité de Ética Clínica de la Costa
  65. Fundación de ética médica en investigación clínica - FEMIC
  66. Comité de ética de UNIMED
  67. Comité de ética Hospital departamental de pasto

## C. Anexo sistemas intervenidos y grupos de medicamentos de los estudios clínicos registrados en Colombia 1999 a 2009.

| Medicamentos y sistemas intervenidos                          | Frecuencia  | Porcentaje |
|---|-------------|------------|
| Medicamentos que afectan el sistema cardiovascular            | 199         | 17%        |
| Medicamentos quimioterapéuticos- anticancerosos               | 185         | 16%        |
| Medicamentos que afectan el sistema nervioso central          | 108         | 9%         |
| Preparados hormonales   | 100         | 9%         |
| Medicamentos que afectan el sistema respiratorio              | 87          | 8%         |
| Agentes antiinflamatorios                                     | 75          | 6%         |
| Medicamentos antiinfecciosos-antibióticos                     | 66          | 6%         |
| Medicamentos para obesidad, osteoporosis y disfunción eréctil | 48          | 4%         |
| Biológicos  | 45          | 4%         |
| Aparato digestivo y metabolismo                               | 41          | 4%         |
| Medicamentos antiinfecciosos-antivirales                      | 35          | 3%         |
| Medicamentos quimioterapéuticos-inmunosupresores              | 32          | 3%         |
| Método diagnóstico  | 27          | 2%         |
| Medicamentos antiinfecciosos-antifúngicos                     | 21          | 2%         |
| Medicamentos que afectan el ojo                               | 11          | 1%         |
| Otros   | 12          | 1.1%       |
| Medicamentos antiinfecciosos-antiparasitarios                 | 7           | 1%         |
| Antivenenos   | 5           | 0.4%       |
| Medicamentos para dolor                                       | 5           | 0.4%       |
| Medicamentos para la piel                                     | 5           | 0.4%       |
| Medicamentos antiinfecciosos-antimaláricos                    | 4           | 0.3%       |
| Medicamentos que afectan el sistema musculoesquelético        | 4           | 0.3%       |
| Medicamentos que afectan el sistema nervioso autónomo         | 4           | 0.3%       |
| Preparado herbal  | 4           | 0.3%       |
| Factores de crecimiento                                       | 3           | 0.3%       |
| Medicamentos antiinfecciosos-antiprotozoario                  | 3           | 0.3%       |
| Quelantes   | 3           | 0.3%       |
| Radiofármacos   | 3           | 0.3%       |
| Medicamentos antiinfecciosos-antimicobacterianos              | 2           | 0.2%       |
| Inhibidores de la proteína cinasa C                           | 1           | 0.1%       |
| <b>Total</b>  | <b>1145</b> | <b>99%</b> |





## D. Anexo estado de reclutamiento de los estudios clínicos en Colombia

**Tabla 1:** Estado de reclutamiento de los estudios clínicos en Colombia por patrocinador desde 1999 a 2009.

| Año   | Estado de reclutamiento         | Patrocinadores  | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|---------------------------------|---|------------|------------|
| 1999  | Completado                      | Schering plough S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2000  | Completado                      | No registrado   | 3          | 0.3%       |
| 2000  | Completado                      | Glaxosmithkline   | 1          | 0.1%       |
| 2000  | Completado                      | Merck sharp & dohme   | 3          | 0.3%       |
| 2000  | Completado                      | Pfizer S.A.   | 2          | 0.2%       |
| 2000  | Completado                      | Wyeth Inc.  | 1          | 0.1%       |
| 2000  | Completado                      | Herbert iring comprehensive cancer center                   | 1          | 0.1%       |
| 2000  | Activo no reclutamiento         | Jonsson comprehensive cancer center                         | 1          | 0.1%       |
| 2000  | Aún no reclutamiento            | Somnus therapeutics, Inc.                                   | 1          | 0.1%       |
| 2000  | Completado tiene los resultados | Merck sharp & dohme   | 1          | 0.1%       |
| 2001  | Completado                      | Grunenthal Colombiana S.A.                                  | 1          | 0.1%       |
| 2001  | Completado                      | Merck sharp & dohme   | 12         | 1%         |
| 2001  | Completado                      | Schering plough S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2001  | Completado                      | Pharmacia & upjohn  | 1          | 0.1%       |
| 2001  | Terminado                       | Boehringer ingelheim S.A.                                   | 1          | 0.1%       |
| 2001  | Completado tiene los resultados | Merck sharp & dohme   | 2          | 0.2%       |
| 2002  | Completado                      | FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional                  | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | Glaxosmithkline   | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | Merck sharp & dohme   | 5          | 0.4%       |
| 2002  | Completado                      | Novartis de Colombia S.A.                                   | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | Schering plough S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | OIC   | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | Sanofi-synthelabo   | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | Instituto de inmunología del valle                          | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado                      | Pharmacia & upjohn  | 2          | 0.2%       |
| 2002  | Completado                      | Rubiela arias de fajardo                                    | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Activo no reclutamiento         | OIC   | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Terminado                       | Schering plough S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Terminado                       | Janssen-cilag S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2002  | Completado tiene los resultados | Pharmacia & upjohn  | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Astrazeneca   | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Glaxosmithkline   | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Merck sharp & dohme   | 7          | 1%         |
| 2003  | Completado                      | Novartis de Colombia S.A.                                   | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Pfizer S.A.   | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Universidad de Antioquia                                    | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | OIC   | 3          | 0.3%       |
| 2003  | Completado                      | Alcon laboratorios de Colombia S.A.                         | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Fundación cardiovascular del oriente Colombiano.            | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado                      | Abbott laboratories de Colombia S.A.                        | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Activo no reclutamiento         | Fundación cardiovascular del oriente Colombiano.            | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Aún no reclutamiento            | Grupo de cardiología preventiva                             | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Terminado                       | OIC   | 2          | 0.2%       |
| 2003  | Completado tiene los resultados | OIC   | 1          | 0.1%       |
| 2003  | Completado tiene los resultados | Eli Lilly interamericana, Inc.                              | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Astrazeneca   | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Bayer healthcare  | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Merck sharp & dohme   | 9          | 1%         |
| 2004  | Completado                      | Novartis de Colombia S.A.                                   | 5          | 0.4%       |
| 2004  | Completado                      | Sanofi aventis  | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Schering plough S.A.  | 3          | 0.3%       |
| 2004  | Completado                      | Wyeth Inc.  | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | OIC   | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Aventis   | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Sanofi-synthelabo   | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado                      | Eli Lilly interamericana, Inc.                              | 1          | 0.1%       |
| 2004  | En reclutamiento                | Sociedad Colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Activo no reclutamiento         | Fundación cardiovascular de Colombia                        | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Activo no reclutamiento         | Novartis de Colombia S.A.                                   | 2          | 0.2%       |
| 2004  | Activo no reclutamiento         | Productos Roche S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Terminado                       | OIC   | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Completado tiene los resultados | Merck sharp & dohme   | 1          | 0.1%       |
| 2004  | Retirado                        | Instituto neurológico de Antioquia                          | 1          | 0.1%       |
| Total |                                 |   | 109        | 3%         |

Tabla 1: (Continuación)

| Año   | Estado de reclutamiento         | Patrocinadores                             | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|---------------------------------|--|------------|------------|
| 2005  | Completado                      | Astrazeneca                                | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Completado                      | Bayer healthcare                           | 4          | 0.3%       |
| 2005  | Completado                      | Glaxosmithkline                            | 2          | 0.2%       |
| 2005  | Completado                      | Merck sharp & dohme                        | 14         | 1.2%       |
| 2005  | Completado                      | Novartis de Colombia S.A.                  | 10         | 1%         |
| 2005  | Completado                      | Pfizer S.A.                                | 4          | 0.3%       |
| 2005  | Completado                      | Universidad de Antioquia                   | 2          | 0.2%       |
| 2005  | Completado                      | OIC  | 2          | 0.2%       |
| 2005  | Completado                      | Aventis                                    | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Completado                      | Galderna                                   | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Completado                      | Eli Lilly interamericana Inc.              | 2          | 0.2%       |
| 2005  | Completado                      | Ministerio de protección social            | 1          | 0.1%       |
| 2005  | En reclutamiento                | Productos Roche S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2005  | En reclutamiento                | Medecins sans frontieres                   | 1          | 0.1%       |
| 2005  | En reclutamiento                | Fundación valle de Lili                    | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Activo no reclutamiento         | Astrazeneca                                | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Activo no reclutamiento         | Novartis de Colombia S.A.                  | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Activo no reclutamiento         | Productos Roche S.A.                       | 2          | 0.2%       |
| 2005  | Activo no reclutamiento         | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Enrolamiento por invitación     | Novartis de Colombia S.A.                  | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Enrolamiento por invitación     | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Terminado                       | Fundación cardiovascular de Colombia       | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Terminado                       | Novartis de Colombia S.A.                  | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Terminado                       | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Terminado                       | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Terminado                       | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Terminado                       | María patricia Gil                         | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Completado tiene los resultados | Merck sharp & dohme                        | 2          | 0.2%       |
| 2005  | Completado tiene los resultados | Eli Lilly interamericana,Inc.              | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Disponible                      | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2005  | Ya no disponible                | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Completado                      | Glaxosmithkline                            | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Completado                      | Merck sharp & dohme                        | 4          | 0.3%       |
| 2006  | Completado                      | Novartis de Colombia S.A.                  | 5          | 0.4%       |
| 2006  | Completado                      | Pfizer S.A.                                | 12         | 1.0%       |
| 2006  | Completado                      | Productos Roche S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Completado                      | Schering plough S.A.                       | 2          | 0.2%       |
| 2006  | Completado                      | Universidad de Antioquia                   | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Completado                      | OIC  | 5          | 0.4%       |
| 2006  | Completado                      | Aventis                                    | 2          | 0.2%       |
| 2006  | En reclutamiento                | Biotoscana S.A.                            | 1          | 0.1%       |
| 2006  | En reclutamiento                | Fundación cardiovascular de Colombia       | 1          | 0.1%       |
| 2006  | En reclutamiento                | Glaxosmithkline                            | 1          | 0.1%       |
| 2006  | En reclutamiento                | Merck sharp & dohme                        | 2          | 0.2%       |
| 2006  | En reclutamiento                | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2006  | En reclutamiento                | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2006  | En reclutamiento                | Clínica Medellín                           | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Activo no reclutamiento         | Astrazeneca                                | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Activo no reclutamiento         | Merck sharp & dohme                        | 4          | 0.3%       |
| 2006  | Activo no reclutamiento         | Pfizer S.A.                                | 4          | 0.3%       |
| 2006  | Activo no reclutamiento         | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Terminado                       | Novartis de Colombia S.A.                  | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Terminado                       | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Terminado                       | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Terminado                       | Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.     | 1          | 0.1%       |
| 2006  | Completado tiene los resultados | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado                      | Astrazeneca                                | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado                      | Bayer healthcare                           | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado                      | Glaxosmithkline                            | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado                      | Merck sharp & dohme                        | 17         | 1.5%       |
| 2007  | Completado                      | Novartis de Colombia S.A.                  | 9          | 1%         |
| 2007  | Completado                      | Pfizer S.A.                                | 6          | 1%         |
| 2007  | Completado                      | Productos Roche S.A.                       | 2          | 0.2%       |
| 2007  | Completado                      | Sanofi aventis                             | 4          | 0.3%       |
| 2007  | Completado                      | Schering plough S.A.                       | 5          | 0.4%       |
| 2007  | Completado                      | Wyeth Inc.                                 | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado                      | OIC  | 8          | 1%         |
| 2007  | En reclutamiento                | Bayer healthcare                           | 1          | 0.1%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Fundación cardiovascular de Colombia       | 1          | 0.1%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Merck sharp & dohme                        | 4          | 0.3%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Novartis de Colombia S.A.                  | 2          | 0.2%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Pfizer S.A.                                | 7          | 1%         |
| 2007  | En reclutamiento                | Productos Roche S.A.                       | 3          | 0.3%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Sanofi aventis                             | 3          | 0.3%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Wyeth Inc.                                 | 1          | 0.1%       |
| 2007  | En reclutamiento                | OIC  | 3          | 0.3%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Suvisand S.A.                              | 1          | 0.1%       |
| 2007  | En reclutamiento                | Colciencias                                | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento         | Astrazeneca                                | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento         | FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento         | Merck sharp & dohme                        | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento         | Novartis de Colombia S.A.                  | 7          | 1%         |
| 2007  | Activo no reclutamiento         | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento         | Productos Roche S.A.                       | 2          | 0.2%       |
| Total |                                 |  | 217        | 6%         |

Tabla 1: (Continuación)

| Año   | Estado de reclutamiento                     | Patrocinadores                             | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|---|--|------------|------------|
| 2007  | Activo no reclutamiento                     | Schering plough S.A.                       | 3          | 0.3%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento                     | OIC  | 2          | 0.2%       |
| 2007  | Activo no reclutamiento                     | Suvisand S.A.                              | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Aún no reclutamiento                        | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Enrolamiento por invitación                 | Schering plough S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Terminado                                   | FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Terminado                                   | Merck sharp & dohme                        | 2          | 0.2%       |
| 2007  | Terminado                                   | Pfizer S.A.                                | 3          | 0.3%       |
| 2007  | Terminado                                   | Sanofi aventis                             | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Terminado                                   | Wyeth Inc.                                 | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Terminado                                   | OIC  | 2          | 0.2%       |
| 2007  | Terminado                                   | Suvisand S.A.                              | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Suspendido                                  | Merck sharp & dohme                        | 3          | 0.3%       |
| 2007  | Suspendido                                  | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado tiene los resultados             | Merck sharp & dohme                        | 4          | 0.3%       |
| 2007  | Completado tiene los resultados             | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Completado tiene los resultados             | Schering plough S.A.                       | 2          | 0.2%       |
| 2007  | Completado tiene los resultados             | OIC  | 3          | 0.3%       |
| 2007  | Descontinuado                               | Merck sharp & dohme                        | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Cancelado                                   | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2007  | Retirado                                    | Merck sharp & dohme                        | 3          | 0.3%       |
| 2007  | Activo, tiene resultados - no reclutamiento | Merck sharp & dohme                        | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Astrazeneca                                | 2          | 0.2%       |
| 2008  | Completado                                  | Bayer healthcare                           | 9          | 1%         |
| 2008  | Completado                                  | Glaxosmithkline                            | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Grunenthal Colombiana S.A.                 | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Merck sharp & dohme                        | 24         | 2.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Novartis de Colombia S.A.                  | 12         | 1%         |
| 2008  | Completado                                  | Pfizer S.A.                                | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Productos Roche S.A.                       | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Schering plough S.A.                       | 6          | 1%         |
| 2008  | Completado                                  | Wyeth Inc.                                 | 3          | 0.3%       |
| 2008  | Completado                                  | OIC  | 15         | 1.3%       |
| 2008  | Completado                                  | Astellia pharma gmbh                       | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.     | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado                                  | Brain trial / xytis pharmaceuticals sarl   | 1          | 0.1%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Allergan Inc.                              | 1          | 0.1%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Bayer healthcare                           | 5          | 0.4%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Fundación cardiovascular de Colombia       | 1          | 0.1%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Glaxosmithkline                            | 1          | 0.1%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Merck sharp & dohme                        | 14         | 1.2%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Novartis de Colombia S.A.                  | 6          | 1%         |
| 2008  | En reclutamiento                            | Pfizer S.A.                                | 5          | 0.4%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Productos Roche S.A.                       | 2          | 0.2%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Sanofi aventis                             | 4          | 0.3%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Schering plough S.A.                       | 6          | 1%         |
| 2008  | En reclutamiento                            | Wyeth Inc.                                 | 5          | 0.4%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | OIC  | 15         | 1.3%       |
| 2008  | En reclutamiento                            | Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.     | 2          | 0.2%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Actelion pharmaceuticals Ltda.             | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Allergan Inc.                              | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Astrazeneca                                | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Bayer healthcare                           | 1          | 0.1%       |
| Total |   |  | 188        | 5%         |

Tabla 1: (Continuación)

| Año   | Estado de reclutamiento                     | Patrocinadores                                       | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|---|--|------------|------------|
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Clínical research associate                          | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | FUNDONAL- fundación oftalmológica nacional           | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Genentech Inc.                                       | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Glaxosmithkline                                      | 2          | 0.2%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Human genome sciences                                | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Merck sharp & dohme                                  | 12         | 1%         |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Novartis de Colombia S.A.                            | 5          | 0.4%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Pfizer S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Productos Roche S.A.                                 | 5          | 0.4%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Sanofi aventis                                       | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Schering plough S.A.                                 | 3          | 0.3%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Wyeth Inc.   | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | OIC  | 6          | 1%         |
| 2008  | Activo no reclutamiento                     | Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.               | 2          | 0.2%       |
| 2008  | Aún no reclutamiento                        | Astrazeneca  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Aún no reclutamiento                        | Novartis de Colombia S.A.                            | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Aún no reclutamiento                        | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Enrolamiento por invitación                 | Universidad de Antioquia                             | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Enrolamiento por invitación                 | OIC  | 3          | 0.3%       |
| 2008  | Retenidos                                   | Osteotech Inc.                                       | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Terminado                                   | Astrazeneca  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Terminado                                   | Merck sharp & dohme                                  | 5          | 0.4%       |
| 2008  | Terminado                                   | Novartis de Colombia S.A.                            | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Terminado                                   | Productos Roche S.A.                                 | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Terminado                                   | Sanofi aventis                                       | 5          | 0.4%       |
| 2008  | Terminado                                   | Schering plough S.A.                                 | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Terminado                                   | Astellia pharma gmbh                                 | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Suspendido                                  | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Suspendido                                  | Astellia pharma gmbh                                 | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Suspendido                                  | Inmtech pharmaceuticals Inc. / quintiles de Colombia | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Completado tiene los resultados             | Merck sharp & dohme                                  | 5          | 0.4%       |
| 2008  | Completado tiene los resultados             | Wyeth Inc.   | 3          | 0.3%       |
| 2008  | Completado tiene los resultados             | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Descontinuado                               | Fundación cardiovascular de Colombia                 | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Cancelado                                   | Solvay pharmaceuticals Inc.                          | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Disponible                                  | Novartis de Colombia S.A.                            | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Activo, tiene resultados - no reclutamiento | Merck sharp & dohme                                  | 3          | 0.3%       |
| 2008  | Terminado tiene resultados                  | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2008  | Acceso expandido                            | Merck sharp & dohme                                  | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Completado                                  | Merck sharp & dohme                                  | 9          | 1%         |
| 2009  | Completado                                  | Novartis de Colombia S.A.                            | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Completado                                  | Pfizer S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Completado                                  | Sanofi aventis                                       | 4          | 0.3%       |
| 2009  | Completado                                  | Schering plough S.A.                                 | 3          | 0.3%       |
| 2009  | Completado                                  | Wyeth Inc.   | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Completado                                  | OIC  | 7          | 1%         |
| 2009  | En reclutamiento                            | Astrazeneca  | 3          | 0.3%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Bayer healthcare                                     | 3          | 0.3%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Merck sharp & dohme                                  | 10         | 1%         |
| 2009  | En reclutamiento                            | Novartis de Colombia S.A.                            | 17         | 1.5%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Pfizer S.A.  | 6          | 1%         |
| 2009  | En reclutamiento                            | Productos Roche S.A.                                 | 6          | 1%         |
| 2009  | En reclutamiento                            | Sanofi aventis                                       | 4          | 0.3%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Schering plough S.A.                                 | 4          | 0.3%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Wyeth Inc.   | 6          | 1%         |
| 2009  | En reclutamiento                            | OIC  | 20         | 2%         |
| 2009  | En reclutamiento                            | Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.               | 3          | 0.3%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Janssen-cilag S.A.                                   | 2          | 0.2%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | PPD do Brasil suporte á pesquisa clínica Ltda.       | 2          | 0.2%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Químicos farmacéuticos y abogados Ltda.              | 1          | 0.1%       |
| 2009  | En reclutamiento                            | Suvisand S.A.  | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Astrazeneca  | 2          | 0.2%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Glaxosmithkline                                      | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Human genome sciences                                | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Merck sharp & dohme                                  | 12         | 1%         |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Novartis de Colombia S.A.                            | 8          | 1%         |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Pfizer S.A.  | 5          | 0.4%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Productos Roche S.A.                                 | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Sanofi aventis                                       | 3          | 0.3%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Schering plough S.A.                                 | 3          | 0.3%       |
| Total |   |  | 235        | 12%        |

**Tabla 1:** (Continuación)

| Año   | Estado de reclutamiento                     | Patrocinadores                                 | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|---|--|------------|------------|
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Wyeth Inc.                                     | 5          | 0.4%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | OIC  | 5          | 0.4%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Bristol-myers squibb de Colombia Ltda.         | 2          | 0.2%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | PPD do brasil suporte á pesquisa clínica Ltda. | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Activo no reclutamiento                     | Sanofi-pasteur S.A.                            | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Aún no reclutamiento                        | Novartis de Colombia S.A.                      | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Aún no reclutamiento                        | Pontificia universidad javeriana               | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Enrolamiento por invitación                 | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Terminado                                   | Merck sharp & dohme                            | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Terminado                                   | Pfizer S.A.                                    | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Suspendido                                  | Novartis de Colombia S.A.                      | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Suspendido                                  | Wyeth Inc.                                     | 2          | 0.2%       |
| 2009  | Completado tiene los resultados             | Merck sharp & dohme                            | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Completado tiene los resultados             | Wyeth Inc.                                     | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Completado tiene los resultados             | OIC  | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Retirado                                    | Schering plough S.A.                           | 1          | 0.1%       |
| 2009  | Activo, tiene resultados - no reclutamiento | Merck sharp & dohme                            | 1          | 0.1%       |
| Total |   |  | 27         | 2,5%       |



## E. Anexo indicaciones de los estudios clínicos en Colombia

**Tabla 1.** Indicaciones de los estudios clínicos realizados en Colombia 1999 a 2009.

| Indicación                            | Años       |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            | TOTAL      |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                       | 1999       | 2000       | 2001       | 2002       | 2003       | 2004       | 2005       | 2006       | 2007       | 2008       | 2009       |            |
| Acromegalia                           | 0%         | 0%         | 4%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 2%         | 2%         | 1%         |
| Anemia                                | 0%         | 2%         | 1%         | 2%         | 27%        | 7%         | 6%         | 1%         | 11%        | 8%         | 10%        | 7%         |
| Anestesia                             | 6%         | 0%         | 3%         | 2%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 1%         | 3%         | 0%         | 2%         |
| Artritis gotosa                       | 6%         | 3%         | 4%         | 2%         | 6%         | 4%         | 4%         | 4%         | 4%         | 2%         | 4%         | 4%         |
| Artritis psoriatica                   | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Artritis reumatoidea                  | 8%         | 0%         | 6%         | 3%         | 4%         | 1%         | 1%         | 2%         | 1%         | 3%         | 3%         | 3%         |
| Asma                                  | 2%         | 0%         | 0%         | 2%         | 4%         | 1%         | 1%         | 1%         | 0%         | 0%         | 2%         | 1%         |
| Aspergilosis                          | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 2%         | 1%         | 1%         |
| Aterosclerosis                        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Broncoconstricción                    | 0%         | 2%         | 0%         | 3%         | 2%         | 0%         | 4%         | 0%         | 1%         | 1%         | 2%         | 2%         |
| Bronquiolitis                         | 0%         | 0%         | 0%         | 2%         | 4%         | 4%         | 2%         | 6%         | 1%         | 5%         | 3%         | 3%         |
| Bronquitis                            | 0%         | 0%         | 3%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         |
| Cáncer colon -<br>colorectal          | 0%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 1%         | 0%         | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         |
| Cáncer de pulmón                      | 6%         | 8%         | 3%         | 5%         | 2%         | 1%         | 1%         | 0%         | 1%         | 2%         | 5%         | 3%         |
| Cáncer de cabeza y<br>cuello          | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Cáncer de cérvix                      | 2%         | 0%         | 0%         | 2%         | 2%         | 1%         | 2%         | 1%         | 3%         | 3%         | 4%         | 2%         |
| Cáncer de próstata                    | 0%         | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Cáncer de seno                        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         |
| Cáncer óseo                           | 2%         | 3%         | 4%         | 2%         | 0%         | 1%         | 4%         | 1%         | 3%         | 3%         | 4%         | 3%         |
| Cáncer pancreático                    | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 1%         | 2%         | 1%         |
| Canceres                              | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         |
| Carcinoma avanzado<br>de célula renal | 2%         | 7%         | 10%        | 3%         | 4%         | 3%         | 4%         | 1%         | 7%         | 5%         | 2%         | 5%         |
| Cardiomiopatía                        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         |
| Chagas                                | 0%         | 2%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         |
| Cirugías                              | 4%         | 3%         | 3%         | 6%         | 0%         | 3%         | 4%         | 7%         | 5%         | 3%         | 6%         | 4%         |
| Colitis ulcerativa                    | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Colon irritable                       | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         |
| Convulsiones<br>epilepsia             | 0%         | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 1%         | 0%         | 1%         | 1%         | 2%         | 1%         | 1%         |
| Demencia                              | 0%         | 2%         | 7%         | 0%         | 0%         | 0%         | 3%         | 4%         | 1%         | 4%         | 2%         | 3%         |
| <b>Total</b>                          | <b>39%</b> | <b>34%</b> | <b>52%</b> | <b>38%</b> | <b>57%</b> | <b>33%</b> | <b>41%</b> | <b>34%</b> | <b>46%</b> | <b>59%</b> | <b>57%</b> | <b>48%</b> |

Tabla 1. (Continuación)

| Indicación                              | Años |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | TOTAL |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
|   | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |       |
| Dengue                                  | 0%   | 2%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Depresión                               | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%    |
| Desorden generalizado de ansiedad       | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Diabetes Mellitus                       | 2%   | 2%   | 0%   | 0%   | 6%   | 0%   | 3%   | 2%   | 3%   | 2%   | 1%   | 2%    |
| Diarrea                                 | 0%   | 2%   | 0%   | 3%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 1%   | 1%   | 3%   | 1%    |
| Disfunción eréctil                      | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Dislipidemia                            | 0%   | 0%   | 0%   | 2%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 2%   | 1%   | 1%   | 1%    |
| Diverticulitis                          | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%    |
| Dolor                                   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Embolismo pulmonar                      | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Enfermedad bipolar                      | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Enfermedad cerebrovascular              | 0%   | 2%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Enfermedad coronaria                    | 2%   | 0%   | 3%   | 0%   | 0%   | 1%   | 1%   | 1%   | 3%   | 3%   | 3%   | 2%    |
| Enfermedad de Alzheimer                 | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Enfermedad de Parkinson                 | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 4%   | 0%   | 2%   | 0%   | 2%   | 1%   | 1%    |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 0%   | 0%   | 0%   | 2%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Enfermedades de la macula               | 0%   | 2%   | 1%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 2%   | 0%   | 1%   | 0%   | 1%    |
| Esclerosis múltiple                     | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 6%   | 1%   | 2%   | 1%    |
| Esofagitis                              | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 4%   | 1%   | 1%   | 1%   | 0%   | 1%    |
| Espondilits anquilosante                | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 3%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Esquizofrenia                           | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Esteatohepatitis no alcohólica          | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Estreñimiento                           | 4%   | 0%   | 1%   | 2%   | 0%   | 3%   | 2%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 1%    |
| Fibrilación auricular                   | 2%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Fibrosis pulmonar                       | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 1%   | 1%   | 2%   | 0%   | 0%   | 1%    |
| Fibrosis quística                       | 2%   | 0%   | 1%   | 0%   | 2%   | 4%   | 0%   | 0%   | 1%   | 0%   | 0%   | 1%    |
| Gastropatía diabética                   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%    |
| Glaucoma                                | 6%   | 2%   | 0%   | 2%   | 0%   | 1%   | 1%   | 0%   | 1%   | 2%   | 0%   | 1%    |
| Hemofilia                               | 6%   | 8%   | 1%   | 6%   | 2%   | 6%   | 4%   | 2%   | 2%   | 1%   | 1%   | 3%    |
| Total                                   | 24%  | 19%  | 12%  | 16%  | 10%  | 28%  | 18%  | 18%  | 25%  | 20%  | 16%  | 19%   |



Tabla 1. (Continuación)

| Indicación                                  | Años       |            |            |            |            |           |            |            |            |            |            | TOTAL      |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|   | 1999       | 2000       | 2001       | 2002       | 2003       | 2004      | 2005       | 2006       | 2007       | 2008       | 2009       |            |
| Hiperplasia prostática                      | 4%         | 0%         | 1%         | 2%         | 0%         | 0%        | 1%         | 1%         | 2%         | 1%         | 2%         | 1%         |
| Hipertensión arterial                       | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 2%         | 0%        | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 1%         |
| Hipertensión pulmonar arterial              | 0%         | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Hipnosis                                    | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 2%         | 0%        | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| VIH   | 0%         | 5%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 3%         | 2%         | 1%         | 0%         | 0%         | 1%         |
| Inadecuado control de glucosa - prediabetes | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Infección                                   | 4%         | 2%         | 1%         | 3%         | 0%         | 1%        | 2%         | 2%         | 2%         | 2%         | 1%         | 2%         |
| Infección en piel                           | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 1%         | 2%         | 1%         | 1%         |
| Infección pie diabético                     | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 2%         | 3%        | 1%         | 1%         | 2%         | 1%         | 0%         | 1%         |
| Infección por h. Pylori                     | 0%         | 0%         | 1%         | 2%         | 4%         | 1%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         |
| Infección por hepatitis B                   | 4%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 1%         |
| Infección por hepatitis C                   | 0%         | 2%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%        | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Insomnio                                    | 0%         | 2%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Insuficiencia cardiaca                      | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Intoxicación                                | 0%         | 2%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Isquemia cerebral                           | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Leishmaniasis                               | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Leucemia crónica                            | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         |
| Linfoma folicular                           | 0%         | 0%         | 0%         | 2%         | 0%         | 0%        | 2%         | 1%         | 1%         | 0%         | 0%         | 1%         |
| Lupus eritematoso sistémico                 | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Macroadenomas o microadenomas cerebrales    | 0%         | 5%         | 1%         | 6%         | 2%         | 0%        | 0%         | 5%         | 1%         | 1%         | 3%         | 2%         |
| Malaria                                     | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 1%         | 0%         |
| Meningitis                                  | 0%         | 0%         | 1%         | 2%         | 0%         | 0%        | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Menopausia                                  | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Micosis                                     | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Micronutrientes                             | 6%         | 3%         | 6%         | 5%         | 2%         | 3%        | 0%         | 2%         | 2%         | 0%         | 1%         | 2%         |
| Mieloma múltiple                            | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         | 0%         | 1%         |
| Migraña                                     | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%        | 0%         | 1%         | 0%         | 0%         | 0%         | 0%         |
| Mordeduras                                  | 6%         | 10%        | 6%         | 3%         | 0%         | 0%        | 0%         | 4%         | 1%         | 0%         | 0%         | 2%         |
| <b>Total</b>                                | <b>24%</b> | <b>32%</b> | <b>21%</b> | <b>27%</b> | <b>14%</b> | <b>9%</b> | <b>14%</b> | <b>24%</b> | <b>15%</b> | <b>12%</b> | <b>19%</b> | <b>18%</b> |



## Bibliografía

1. Stewart, P. (2003). Improving clinical research. *British Medical Journal*, 327, 99-100.
2. Ministerio de salud de la república de Colombia. (1993). Resolución 8430 de 1993. Extraído el 7 junio, 2008 del sitio Web de <http://200.13.243.186/Docencia/docs/Decreto2378de2008.pdf>
3. Ministerio de salud de la república de Colombia. (2008). Resolución 2378 de 2008. Extraído el 7 junio, 2008 del sitio Web de <http://200.13.243.186/Docencia/docs/Decreto2378de2008.pdf>
4. Instituto nacional de salud. Estados unidos. (2008). Extraído el 18 mayo, 2008 del sitio Web de [www.nih.gov](http://www.nih.gov)
5. U.S. Department of health & human services. Food and Drug Administration - FDA. (2008). Extraído el 30 mayo, 2008 del sitio Web de [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
6. Liu, M. (2010). The process: Developing new drugs, biologics, and devices. En Wiley Blackwell (Ed.), *Clinical Trials Manual from the Duke Clinical Research Institute*. (pp. 13-24). Oxford, U K: John Wiley.
7. Ruiz, Á. (2004). Diseños de investigación clínica-Estudios primarios. En Editorial Medica Internacional (Ed.), *Epidemiología clínica Investigación Clínica Aplicada*. (pp. 213-264). Bogotá D.C., Colombia: Ruiz.
8. Laporte, Joan – Ramón. (2007). Principios Básicos de Investigación Clínica. España. Extraído el 10 junio, 2007 del sitio Web de <http://www.icf.uab.es/l libre/pdf/Pbic.pdf>
9. Conferencia internacional de armonización. (2008). Extraído el 10 junio, 2008 del sitio Web de [www.ich.org](http://www.ich.org)
10. U.S. National Institutes of health. Clinicaltrials.Gov. (2007). Extraído el 30 junio, 2007 del sitio Web de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
11. Organización panamericana de la salud. Organización mundial de salud. (2007). Extraído el 27 enero, 2007 del sitio Web de <http://new.paho.org/hq>
12. Fletcher, R. (2008). Tratamiento. En Wolters Kluwer (Ed.), *Epidemiología Clínica* (pp. 135-157). Barcelona, España: Lippicott Williams & Wilkins.
13. Universidad nacional de Colombia (2007). Extraído el 17 febrero, 2007 del sitio Web de [www.unal.edu.co](http://www.unal.edu.co)

14. Carneiro, A. (2003). Cálculo del tamaño de la muestra principios básicos. *Rev Port Cardiol*, 12, 1513-1521.
15. King, M. (2005). Impact of Participant and Physician Intervention Preferences on Randomized Trials. *JAMA*, 293, 1089-1099.
16. Licciardone, J. (2006). Blinding Protocols, Treatment Credibility, and Expectancy Methodologic Issues in Clinical Trials of Osteopathic Manipulative Treatment. *JAOA*, 8, 457-463.
17. National cancer institute. National institutes of health. (2009). Extraído el 15 junio, 2009 del sitio Web de [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
18. Sikorskii, A. (2009, noviembre-diciembre). Methodological Issues in Trials of Complementary and Alternative Medicine Interventions. *Nurs Res*, 6. Extraído el 1 noviembre, 2010 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880328/?tool=pubmed>
19. Center Watch. (2008). Extraído el 3 febrero, 2008 del sitio Web de [www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com)
20. Consort. (2009). Extraído el 15 junio, 2009 del sitio Web de <http://www.consort-statement.org/>
21. Presidencia de la república de Colombia. (1991). Constitución política de Colombia. Extraído el 20 enero, 2008 del sitio Web de <http://www.banrep.gov.co/regimen/resoluciones/cp91.pdf>
22. Colombia, Ministerio de la protección social. (2007). Centro para el desarrollo y evaluación de políticas y tecnologías en salud pública-CEDETES. Documento técnico para consenso. Bogotá D.C.: Autores.
23. Departamento administrativo de ciencia, tecnología e innovación. Colciencias. República de Colombia. (2007). Extraído el 12 marzo, 2007 del sitio Web de [www.colciencias.gov.co](http://www.colciencias.gov.co)
24. Presidencia de la república de Colombia. (1990). Ley 29 de 1990. Extraído el 28 enero, 2008 del sitio Web de <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=254>
25. Ministerio de trabajo y seguridad social, ministerio de educación nacional de la república de Colombia. (1991). Decreto 585 de 1991. Extraído el 2 febrero, 2008 del sitio Web de [http://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/upload/reglamentacion/decreto\\_585\\_de\\_1991.pdf](http://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/upload/reglamentacion/decreto_585_de_1991.pdf)
26. Presidencia de la república de Colombia. (1991). Decreto 393 de 1991. Extraído el 9 febrero, 2008 del sitio Web de [http://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/upload/reglamentacion/decreto\\_393\\_de\\_1991.pdf](http://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/upload/reglamentacion/decreto_393_de_1991.pdf)

27. Ministerio de salud de la república de Colombia. (1991). Resolución 13437 de 1991. Extraído el 10 marzo, 2008 del sitio Web de [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CCUQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.medicosgeneralescolombianos.com%2FRESOLUCION%252013437%2520DE%25201991%2520derechos%2520de%2520los%2520pacientes.doc&ei=owliT7KqHs-\\_gAfam6WECQ&usg=AFQjCNGY2wfeQLey4E1ZCse02S-WuTP95w](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CCUQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.medicosgeneralescolombianos.com%2FRESOLUCION%252013437%2520DE%25201991%2520derechos%2520de%2520los%2520pacientes.doc&ei=owliT7KqHs-_gAfam6WECQ&usg=AFQjCNGY2wfeQLey4E1ZCse02S-WuTP95w)
28. Presidencia de la república de Colombia. (1994). Decreto 1290 de 1994. Extraído el 28 marzo, 2008 del sitio Web de [http://www.presidencia.gov.co/prensa\\_new/decretoslinea/1994/junio/22/dec1290221994.pdf](http://www.presidencia.gov.co/prensa_new/decretoslinea/1994/junio/22/dec1290221994.pdf)
29. Archivo general de la nación de la república de Colombia. (1995). Acuerdo Número 8 de 1995. Extraído el 11 marzo, 2008 del sitio Web de <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=5996>
30. Ministerio de salud de la república de Colombia. (1997). Resolución 3823 de 1997. Extraído el 18 marzo, 2008 del sitio Web de <http://www.google.com/imgres?imgurl=http://definanzas.com/wp-content/uploads/calendario-2009.gif&imgrefurl=http://definanzas.com/2008/11/01/semana-santa-2009/&h=343&w=565&sz=93&tbnid=NnkrQmkHnLrphM:&tbnh=75&tbnw=123&zoom=1&docid=n08KBQUY61B6AM&hl=es&sa=X&ei=gP0hT7qWE8OEtgeVuYmiCw&sqi=2&ved=0CCsQ9QEwAA&dur=887>
31. Ministerio de salud de la república de Colombia. (1999). Resolución 1995 de 1999. Extraído el 21 enero, 2008 del sitio Web de <http://fsfb.org.co/sites/default/files/Resolucion1995de1999.pdf>
32. Ministerio de salud de la república de Colombia. (1999). Resolución 3596 de 1999. Extraído el 17 febrero, 2008 del sitio Web de <http://mail.comfandi.com.co:8087/salud/images/stories/documento/Resoluciones/RESOLUCION%203596%20DE%201999.pdf>
33. Presidencia de la república de Colombia. (2001). Decreto 2878 de 2001. Extraído el 1 abril, 2008 del sitio Web de <http://www.minproteccionsocial.gov.co/Normatividad/DECRETO%202878%20DE%202001.pdf>
34. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. Ministerio de la protección social. Colombia. (2004). Resolución 2004009455 de 2004. Extraído el 27 febrero, 2008 del sitio Web de [http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/resolucion\\_2004009455\\_2004.pdf](http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/resolucion_2004009455_2004.pdf)
35. Ministerio de la protección social de la república de Colombia. (2007). Resolución 1403 de 2007. Extraído el 5 marzo, 2008 del sitio Web de [http://www.acqfh.org/documentos/normatividad/Dcto\\_1403.pdf](http://www.acqfh.org/documentos/normatividad/Dcto_1403.pdf)
36. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. Ministerio de la protección social. Colombia. (2010). Resolución 2010020508 de 2010. Extraído el 18

diciembre, 2010 del sitio Web de <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/normatividad/Medicamentos/Resolucion/RESOLUCION%20REPORTE%20EVENTOS%20ADVERSOS%20SMPB.pdf>

37. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia. (2003). Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica en la Investigación (BPC). En Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia (Ed.), Bogotá D.C.: Autor.

38. Cohen, M. (2003). Latinoamérica en los ensayos clínicos internacionales. Revista Argentina de cardiología, 1. Extraído el 14 febrero 2007 de [http://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=latinoam%C3%A9rica%20en%20los%20ensayos%20cl%C3%ADnicos%20internacionales.%20revista%20argentina%20de%20cardiolog%C3%ADa.&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fsac2.com.ar%2Fweb\\_files%2Fdownload%2Frevista\\_articulos%2Ffiles%2Fcard1\\_3-pdf-777.pdf&ei=OnwjT\\_K0HdHyggfF64SQCQ&usg=AFQjCNFCTm7MSB\\_A0gjf2-nrYecVssGfng](http://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=latinoam%C3%A9rica%20en%20los%20ensayos%20cl%C3%ADnicos%20internacionales.%20revista%20argentina%20de%20cardiolog%C3%ADa.&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fsac2.com.ar%2Fweb_files%2Fdownload%2Frevista_articulos%2Ffiles%2Fcard1_3-pdf-777.pdf&ei=OnwjT_K0HdHyggfF64SQCQ&usg=AFQjCNFCTm7MSB_A0gjf2-nrYecVssGfng)

39. Pellegrini, A. (1998). La investigación en salud en América Latina y el Caribe tendencias y desafíos. Extraído 5 enero de 2007 de [http://web.idrc.ca/es/ev-22961-201-1-DO\\_TOPIC.html](http://web.idrc.ca/es/ev-22961-201-1-DO_TOPIC.html)

40. Organización mundial de la salud. (2007). Extraído el 24 abril, 2007 del sitio Web de [www.who.org](http://www.who.org)

41. E<sup>x</sup>l pharma. (2008). Extraído el 12 junio, 2009 del sitio Web de [www.exlpharma.com](http://www.exlpharma.com)

42. King, M. (2005). Impact of Participant and Physician Intervention Preferences on Randomized Trials. *JAMA*, 9, 1089-1099.

43. Center watch. Drugs in clinical trials. (2007). Extraído el 30 enero, 2007 del sitio Web de <http://www.centerwatch.com/drug-information/pipeline/>

44. Organización Mundial de la Salud. (2000). Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica. En Organización Mundial de la Salud (ed.), Ginebra: Autor.

45. Gobierno de México. (2009). Extraído el 22 noviembre, 2009 del sitio Web de [www.congreso.gob.mx](http://www.congreso.gob.mx)

46. Cámara de diputados del H. Congreso de la unión. Secretaria general. Secretaria de servicios parlamentarios. Estados unidos mexicanos. (2008). Ley General de Salud de 2008. Extraído el 6 diciembre, 2009 del sitio Web de [http://www.sinais.salud.gob.mx/descargas/pdf/LGS\\_14072008.pdf](http://www.sinais.salud.gob.mx/descargas/pdf/LGS_14072008.pdf)

47. Ministerio de salud. Gobierno de Mendoza. Argentina. (2007). Resolución 35 de 2007. Extraído el 6 enero, 2010 del sitio Web de [http://www.bccba.com.ar/bcc/images/00001414\\_RES%2035%20ARANCELES%20ONCCA.pdf](http://www.bccba.com.ar/bcc/images/00001414_RES%2035%20ARANCELES%20ONCCA.pdf)

48. Ministerio de salud. Gobierno de Mendoza. Argentina. (1997). Disposición número 5330 de 1997. Extraído el 28 enero, 2010 del sitio Web de [http://www.salud.mendoza.gov.ar/index.php?option=com\\_remository&Itemid=2&func=fileinfo&id=553](http://www.salud.mendoza.gov.ar/index.php?option=com_remository&Itemid=2&func=fileinfo&id=553)
49. Ministerio de salud Argentina. (2007). Resolución 1490 de 2007. Extraído el 14 enero, 2010 del sitio Web de [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CDMQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.maglioyasociados.com.ar%2Fnormas%2FResoluci%25F3n%25201490.2007%2520BPC.%2520Ministerio%2520Salud%2520Nacion.doc&ei=mgcjT8CJD8zAtgeJhfWiCw&usg=AFQjCNHEH0R\\_Dnp2-qFZ-BuulmHuUrQRg](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CDMQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.maglioyasociados.com.ar%2Fnormas%2FResoluci%25F3n%25201490.2007%2520BPC.%2520Ministerio%2520Salud%2520Nacion.doc&ei=mgcjT8CJD8zAtgeJhfWiCw&usg=AFQjCNHEH0R_Dnp2-qFZ-BuulmHuUrQRg)
50. Ministerio de salud Argentina. (2009). Resolución 102 de 2009. Extraído el 28 enero, 2010 del sitio Web de [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.casi.com.ar%2Fboletines%2F117%2Fdocs%2Fr102\\_2009.doc&ei=8wcjT4LvNsjltgesj8n8AQ&usg=AFQjCNGSAZ-Inn9mdmus-qlZJ1rSdCqx1g](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.casi.com.ar%2Fboletines%2F117%2Fdocs%2Fr102_2009.doc&ei=8wcjT4LvNsjltgesj8n8AQ&usg=AFQjCNGSAZ-Inn9mdmus-qlZJ1rSdCqx1g)
51. Ministerio de salud Argentina, Salud pública. (2007). Resolución 1678 de 2007. Extraído el 21 agosto, 2008 del sitio Web de [http://www.incucai.gov.ar/docs/resoluciones/resolucion\\_msal\\_1678\\_07.pdf](http://www.incucai.gov.ar/docs/resoluciones/resolucion_msal_1678_07.pdf)
52. Ministerio de salud Argentina. (1997). Disposición 969 de 1997. Extraído el 18 junio, 2009 del sitio Web de [http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmacoclinica/ANMAT\\_969-97.pdf](http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmacoclinica/ANMAT_969-97.pdf)
53. Ministerio de salud Argentina. (2005). Disposición 690 de 2005. Extraído el 9 julio, 2009 del sitio Web de <http://www.msadsgo.gov.ar/web/etica/ANMAT-4-690-2005.pdf>
54. Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, ministerio de salud república de Argentina. (2006). Disposición 4457 de 2006. Extraído el 9 julio, 2009 del sitio Web de [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/ProductosMedicos/Disposicion\\_ANMAT\\_4457-2006.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/ProductosMedicos/Disposicion_ANMAT_4457-2006.pdf)
55. Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica. Ministerio de salud. Presidencia de la nación. Argentina. (2006). Extraído el 19 febrero, 2009 del sitio Web de [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/ensayos\\_clinicos/principal.asp](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp)
56. Ministerio de salud. Agencia nacional de vigilancia sanitaria. Brasil. (2010) Extraído el 15 octubre, 2009 del sitio Web de [http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04\\_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B\\_AwN\\_Q\\_1wkA48Kowg8gY4gKOBVp9Hfm6qkfF2dpqjo6liAJYj\\_8M!/dl3/d3/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBVp9Hfm6qkfF2dpqjo6liAJYj_8M!/dl3/d3/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/)
57. Presidencia de la república de Colombia. (1996). Resolución 129 de 1996. Extraído el 28 enero, 2009 del sitio Web de <http://www.comisionseptimasenado.gov.co/salud/SALUD%20CUADRO%20RESOLUCIONES%201993%20AL%202008%20-%202.pdf>

59. Sistema nacional de información en salud. Gobierno federal salud. Estados Unidos Mexicanos. Extraído el 20 julio, 2009 del sitio web de [www.sinais.salud.gob.mx](http://www.sinais.salud.gob.mx)
60. Secretaria de salud. Estados Unidos Mexicanos. Extraído el 20 julio, 2009 del sitio web de [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx)
61. Congreso de Colombia. (2009). Ley 1286 de 2009 Colombia. Extraído el 29 marzo, 2008 del sitio Web de [http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley/2009/ley\\_1286\\_2009.html](http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley/2009/ley_1286_2009.html)
62. Ministerio de la protección social de la república de Colombia. (2006). Resolución 1043 de 2006. Extraído el 11 abril, 2008 del sitio Web de <http://www.eevvm.com.co/dmdocuments/Resolucion1043-2006.pdf>
63. Ministerio de la protección social de la república de Colombia. (2006). Decreto 1011 de 2006. Extraído el 12 abril, 2008 del sitio Web de [http://www.eevvm.com.co/dmdocuments/decreto\\_1011\\_de\\_2006\\_\\_3\\_de\\_abril\\_.pdf](http://www.eevvm.com.co/dmdocuments/decreto_1011_de_2006__3_de_abril_.pdf)
64. Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, salud pública. Argentina. (2009). Disposición 2247 de 2009. Extraído el 20 junio, 2009 del sitio Web de <http://www.loa.org.ar/legNormaDetalle.aspx?id=1586>
65. Instituto Nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. (2008). Extraído el 12 mayo, 2008 del sitio Web de <http://web.invima.gov.co/portal/faces/index.jsp>
66. Ministerio de salud. Instituto nacional de salud Perú. (2009). Extraído el 5 de julio, 2009 del sitio web de <http://www.ins.gob.pe/portal>
67. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia. (2005). ABC en la construcción y funcionamiento de los comités de ética en investigación. En Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia (Ed.), Bogotá D.C.: Autor.
68. Miranda, M. (2006). Comités de ética de investigación en humanos: una experiencia colombiana. *Revista colombiana de bioética*, 1, 141 -148.
69. Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia. (2007). Extraído el 5 julio, 2007 del sitio web de [www.avanzar.com.co](http://www.avanzar.com.co)
70. ICRO. (2007). Extraído el 26 agosto, 2007 del sitio web de [www.icro.com](http://www.icro.com)
71. Commission on health research for development. (1990). Report of the commission on health research for development. Health research. Essential link to equity for development. Oxford university press.
72. Universidad de la Habana. Cuba. (2007). Extraído el 3 marzo, 2007 del sitio web de [www.ceted.uh.cu](http://www.ceted.uh.cu)
73. Organización mundial de la salud. (2008). Extraído el 5 julio, 2008 del sitio web de [www.new.paho.org](http://www.new.paho.org)



- 
74. The Cochrane collaboration. (2007). Extraído el 14 junio, 2007 del sitio web de [www.cochrane.org.co](http://www.cochrane.org.co)
75. U.S Department of health & human services. U.S. Food and drug administration. Extraído el 20 agosto, 2007 del sitio web de [www.fda.gov/Safety/MedWatch](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch)
76. Asociación médica mundial. Extraído el 27 octubre, 2007 del sitio web de [www.wma.net](http://www.wma.net)
77. Organización panamericana de la salud. Organización mundial de la salud. (2007). Extraído el 11 noviembre, 2007 del sitio web de <http://journal.paho.org/uploads/1153839450.pdf>
78. Centro para el control y la prevención de enfermedades. (2007). Extraído el 5 julio, 2007 del sitio web de [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
79. National center for biotechnology information. (2009). Extraído el 25 octubre, 2009 del sitio web de [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)