

**EL ENTORNO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA: GESTIÓN EN
LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN A LA LUZ DEL PROCESO DE
CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.**

**DIANA PAOLA ROA ÁLVAREZ
CÓDIGO 940742**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS
MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN
Bogotá, Octubre 2012**

TRABAJO FINAL

**EL ENTORNO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA: GESTIÓN EN
LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN A LA LUZ DEL PROCESO DE
CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.**

DIANA PAOLA ROA ÁLVAREZ

CÓDIGO 940742

DIRECTORA

LILIANA ALEJANDRA CHICAÍZA BECERRA

PROFESORA TITULAR

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS

MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN

LÍNEA: PROFUNDIZACIÓN

SEDE BOGOTÁ

2012

RESUMEN

La Guía de Buena Práctica Clínica, es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios clínicos que involucran la participación de seres humanos. En Colombia con la expedición de la Resolución 2378 de 2008, el INVIMA asume la responsabilidad de certificar y ser garante ante la comunidad mundial de que los estudios clínicos que se desarrollan en el país, son conducidos en los centros de investigación de acuerdo con los estándares internacionales. La aplicación de lineamientos establecidos por la normatividad vigente, ha evidenciado la necesidad de implementar modelos de Gestión en los centros de investigación. Sin embargo, el desarrollo de la investigación clínica en Colombia, requiere no solo del fortalecimiento técnico y científico de los investigadores y las necesidades en salud de los pacientes. Requiere también la voluntad del gobierno y los aseguradores. Por último, una gestión capaz de reconocer las necesidades del sector, que articule los recursos e intereses de los diferentes actores aunando esfuerzos que posibiliten el crecimiento de la investigación clínica en el país.

ABSTRACT

The Good Clinical Practice Guideline is an international ethical and scientific standard of scientific quality for designing, conducting, recording and reporting clinical trials. In Colombia through Res. 2378/2008, the INVIMA is the institution on charge of certifies and guarantee to the world scientific community that the trials taking place in Colombia, has been conducted into Research Centers in accordance with the standards international. The application of guidelines established by current regulations has highlighted the need to implement management practices in research centers. However, the development of clinical research in Colombia requires not only the technical and scientific capacity of researchers and health needs of patients. It also requires the willingness of the government and insurers. Finally a management capable of recognizing the needs of the sector, which articulates the resources and interests of stakeholders, joining forces in order to improve and increase clinical research.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	7
1. GENERALIDADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA: AGENTES Y PROCESOS PARTICIPANTES.....	9
1.1 El Proceso de Desarrollo de Medicamentos	11
1.2 Regulación en Investigación Clínica.....	15
1.3 Certificación en Buenas Prácticas Clínicas en Colombia.....	18
2. LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y LA ADMINISTRACIÓN: MODELOS DE GESTIÓN EN UN ENTORNO GLOBALIZADO.....	21
2.1 Investigación Clínica en países desarrollados.....	21
2.2 Investigación Clínica en Países en desarrollo.....	25
3. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA: GESTIÓN EN LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN.....	38
3.1 Generalidades del Sistema General de Salud en Colombia.....	42
3.2 Gestión del servicio para la Conducción de Estudios Clínicos.....	45
3.3 Gestión del Servicio y Especialización en los Centros de Investigación Clínica Colombianos.....	48
4. CONSIDERACIONES FINALES.....	55
5. REFERENCIAS.....	58

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Principales compañías farmacéuticas con inversión en I & D.....	10
Tabla 2. Barreras de Acceso a los servicios de salud según causa.....	38
Tabla 3. Gasto mensual de bolsillo según concepto de gasto.....	39
Figura 1. Procedimientos involucrados en la atención regular de pacientes y la consulta de Estudios Clínicos.....	25
Figura 2. Estudios Clínicos Registrados en el Mundo.....	28
Figura 3. Estudios Clínicos Registrados Sur América.....	29

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Productos farmacéuticos I & D Indicación Terapéutica, 2011.....	11
Gráfica 2. Participación de las Regiones en Estudios Clínicos.....	28
Gráfica3. Participación por países de Sur América en Estudios Clínicos.....	29
Gráfica 4. Comparación entre países. Producto Interno Bruto 2011.....	35
Gráfica 5. Comparación entre países. Población viviendo bajo la línea de Pobreza (% 2011).....	36
Gráfica 6. Tipología de los Centros de Investigación Certificados en BPC.....	52
Gráfica 7. Participación Departamentos Centros Investigación Certificados BPC	52
Gráfica 8. Distribución Centros de Investigación Certificados BPC.....	53

INTRODUCCIÓN

La Guía de Buena Práctica Clínica (BPC), en inglés (GCP) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios clínicos que involucran la participación de seres humanos. El cumplimiento de este estándar proporciona garantía pública: “Que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación en un estudio clínico están protegidos, acorde a los principios de la declaración de Helsinki y de que los datos clínicos obtenidos son creíbles”. (ICH, 1996) Estos lineamientos fueron desarrollados por el Grupo experto de Trabajo en la Conferencia Internacional de Armonización ICH, considerando las buenas prácticas clínicas de la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Australia, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Así mismo, han sido adoptados desde 1996 por las entidades regulatorias en estas regiones.

Con el objetivo de salvaguardar los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en investigación, tal como lo establece la declaración de los derechos humanos, los principios planteados por esta Guía son universales. En consecuencia, la ejecución de los estudios clínicos en todos los países del mundo, debe seguir estrictamente sus lineamientos.

Los ensayos clínicos son aceptados por organizaciones como la FDA en Estados Unidos, o la EMEA en la Unión Europea; si han sido bien diseñados y conducidos, si han sido realizados por investigadores calificados; respondiendo a principios éticos de aceptación mundial y sujetos a inspección, adoptando las GCP como estándar para su evaluación. Al respecto, la mayoría de los países en Latinoamérica si bien, cada vez participan más en el desarrollo de estudios clínicos multicéntricos, aún no han firmado el acuerdo para formar parte de la Conferencia Internacional de Armonización (GT/BPC. Red Panamericana, 2005)

No obstante, todos los países de la región cuentan con leyes que regulan los estudios y establecen requisitos para la inscripción, control y registro de medicamentos (Arriagada, I., Aranda, M., Miranda, F., 2005).

En el ámbito colombiano, recientemente el Ministerio de la Protección Social en Colombia, expidió la **Resolución 2378 de 2008**, con la cual delega al **INVIMA** como entidad regulatoria para certificar y ser garante ante la comunidad mundial de que los estudios clínicos que se llevan en el país, son conducidos según los estándares Internacionales en los centros de investigación en Colombia.

A través de la Resolución 2378/2008 se adoptan entonces, oficialmente y con carácter obligatorio, las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos en Colombia. Así pues, de acuerdo con esta regulación, a partir de Junio de 2010 en Colombia se esperaba que solamente pudieran realizar investigación clínica las Instituciones que contaran con la Certificación en Buenas Prácticas Clínicas, expedida por el INVIMA.

Sin embargo, la aplicación de los lineamientos establecidos por esta Resolución, antes que proponer escenarios que favorezcan el desarrollo de la investigación Clínica en nuestro país, ha resultado ser un mecanismo meramente instrumental que ha agudizado las brechas entre el desarrollo de la investigación, las buenas prácticas clínicas y las estrategias de gestión en los centros de Investigación.

En este contexto, a partir de Julio 2011 el INVIMA exigió la obligatoriedad de certificación en BPC para las Instituciones que conducen Investigación Clínica en Colombia, negando la aprobación y continuación de protocolos de investigación en centros que no contaran con esta certificación. Así a Diciembre de 2011, se contabilizaron 85 Instituciones certificadas por el INVIMA, configurándose de esta manera el entorno dentro del cual hoy la Industria Farmacéutica en asocio con las Instituciones Prestadoras de Salud, puede avanzar en el desarrollo de Investigación Clínica en Colombia y que enmarca por ende, el escenario dentro del cual se desarrolla este Trabajo de Grado.

1. Generalidades de la Investigación Clínica: Agentes y Procesos participantes.

Descubrir un nuevo medicamento es un proceso complejo, pues de miles de compuestos que se investigan, solo uno, en el mejor de los casos, logra llegar al mercado después de un largo periodo de investigación e inversión. Se calcula que en promedio se requieren de 12 a 15 años de investigación y de una inversión que hacia el año 2000 se calculaba cercana a los 800 millones de dólares y cuya tendencia creciente hacia 2005 se calculó en el orden de 1.3 billones. Al respecto, vale la pena aquí señalar que estos estimados provienen de estudios controvertidos sobre la inversión requerida para desarrollar nuevos medicamentos, cuyas cifras más difundidas fueron publicadas en 2002 por la Universidad de Tufts en los Estados Unidos. (Girotra, K., Terwiesch, C., Ulrich, K., 2007; Goozner, M. 2004)

En términos generales, frente a la discusión suscitada en torno a que la mayoría de los medicamentos nuevos aparentemente no brindan al médico ni a su paciente una ventaja clínica significativa, pero son lo suficientemente distintos para merecer una patente y salir al mercado, usualmente a un precio superior al del producto ya comercializado; la industria farmacéutica sostiene que el desarrollo de nuevos productos se concentra en lograr productos más seguros y que respondan mejor a las necesidades específicas de cada paciente. Es decir, medicamentos a los que se asocien menos eventos adversos y que faciliten el esquema de administración de los mismos: reducción de dosis, frecuencia o vía de administración; factores todos que contribuyen al bienestar del paciente.

Se reconoce que cada paciente responde de forma diferente a los medicamentos, de tal manera que tener diferentes alternativas en el mercado se orienta a la satisfacción de sus necesidades específicas. Por esta vía, la principal asociación gremial de productores e investigadores farmacéuticos de Estados Unidos – PhRMA - ha sostenido en múltiples informes que no hay talla única en materia de

medicamentos. Cada paciente es único y puede responder de manera diferente a un mismo fármaco, así lo que surte efecto en una persona puede no tenerlo en otra, con lo cual, médicos y pacientes se benefician cuando hay una variedad de medicamentos para tratar una determinada condición.

En la competencia por mantener y conquistar nuevos mercados con mejores alternativas terapéuticas, se estima que solo en el año 2010 la industria farmacéutica invirtió a nivel global 67 billones de dólares en Investigación y Desarrollo. (PhRMA: Profile Pharmaceutical Industry Annual Report, 2011) Las firmas que lideran el sector y su participación en Investigación y Desarrollo es listada a continuación, de acuerdo con las cifras reportadas en el año 2011 y comparadas con las reportadas en 2010.

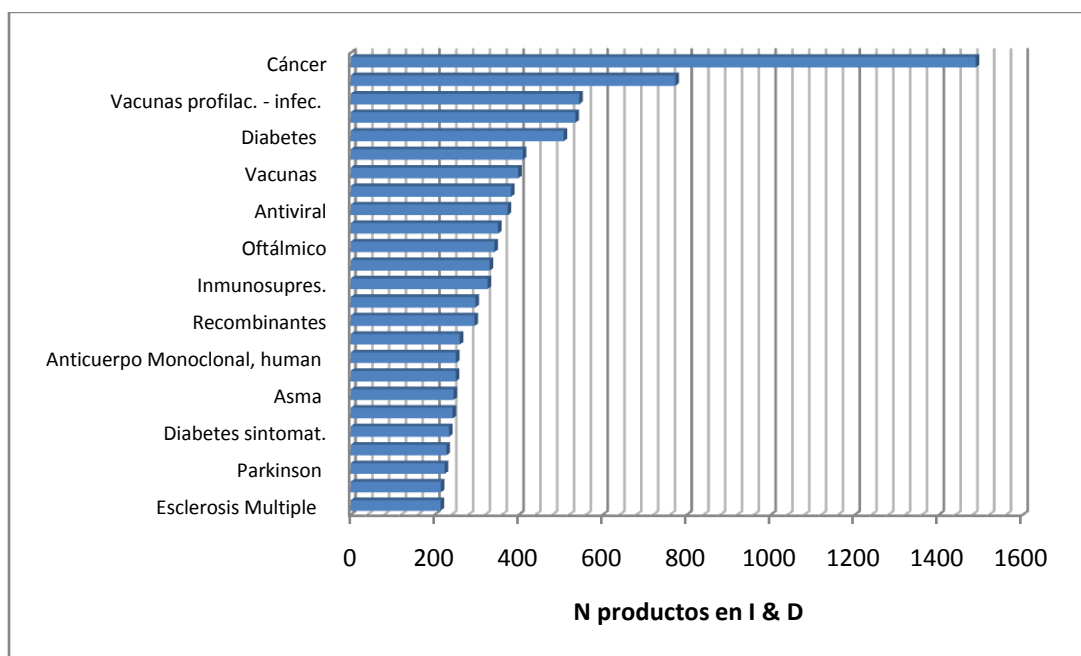
Tabla 1. Principales compañías farmacéuticas con inversión en I & D

Posición 2011 (2010)	Compañía	N de Productos en I&D 2011 (2010)
1 (1)	Pfizer	284 (304)
2 (2)	GlaxoSmithKline	269 (289)
3 (3)	Merck & Co	236 (249)
4 (6)	Novartis	200 (164)
5 (5)	Hoffmann – La Roche	183 (172)
6 (7)	Sanofi Aventis	182 (137)
7 (8)	Johnson & Johnson	171 (134)
8 (4)	Astra - Zeneca	167 (177)
9 (10)	Bristol- Myers Squibb	149 (109)
10 (9)	Eli - Lilly	131 (128)
11 (13)	Astellas	108 (87)
12 (12)	Takeda	103 (90)
13 (11)	Abott	96 (99)
14 (15)	Daiichi Sankyo	93 (70)
15 (14)	Bayer	91 (84)
16 (16)	Eisai	74 (66)
17 (17)	Amgen	68 (54)
18 (18)	Boehringer Ingelheim	67 (53)
19 (19)	Merck KGaA	62 (53)
20 (-)	Teva	48 (-)
21 (-)	Mitsubishi Tanabe Pharma Dainippon Sumitomo	45 (-)
22 (24)	Pharma	44 (47)
23 (20)	Shionogi	43 (52)
24 (21)	Kyowa Hakko Kirin	42 (52)
25 (-)	Ligand	42 (-)

Fuente. Citeline Pharma RD Annual Review 2011

Las entidades patológicas que concentran mayor inversión de recursos para el desarrollo de nuevos productos son enfermedades crónicas de alto costo, las cuales requieren para su tratamiento el consumo prolongado de medicamentos. Así el desarrollo de alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer, enfermedades degenerativas del SNC, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, músculo-esqueléticas, así como las enfermedades resultantes de infecciones como el VIH; aglutinan la inversión de la industria farmacéutica, tal como se muestra en la Gráfica 1.

Gráfica 1. Productos farmacéuticos en I & D según Indicación Terapéutica, 2011



Fuente. Elaboración propia a partir de datos disponibles en *Citeline Pharma RD Annual Review, 2011*

1.1 El Proceso de Desarrollo de Medicamentos.

La investigación de medicamentos es un proceso conducente al desarrollo de opciones terapéuticas que contribuyan a mejorar las condiciones de salud de los seres humanos. Así mismo, constituye la evidencia a través de la cual los médicos

pueden tomar decisiones más informadas para la atención de sus pacientes. Esta evidencia es también el punto de partida para que la sociedad, los gobiernos, las asociaciones de pacientes, entre otros, puedan evaluar la adopción de tecnología sanitaria. (Drummond, O'Brien, Stoddart, Torrance, Ortún-Rubio, Pinto-Pades, Puig-Junoy, 2001)

Frente al proceso de Investigación, vale la pena mencionar que este inicia en los laboratorios de **Investigación Básica**, impulsado mayormente por iniciativas académicas de biólogos, fisiólogos, bioquímicos, entre otros científicos, adscritos a universidades, gobiernos o industrias privadas, que hacen grandes inversiones en Investigación. A partir de un conocimiento profundo de la fisiología normal y patológica de los seres humanos, los investigadores permanecen en una continua búsqueda de indicios que a nivel celular-molecular puedan contribuir a una mejor comprensión de los procesos de enfermedad, y que desde allí permitan identificar mecanismos clave, que puedan ser contrarrestados, estimulados, alterados, por una sustancia (medicamento) específico.

Identificados los mecanismos de acción asociados a una condición patológica, y que constituyen “blancos terapéuticos”, empiezan a evaluarse cientos de compuestos que podrían tener alguna actividad sobre estos, para posteriormente ser sintetizados o mejorados aquellos que demostraron una actividad promisoría para el desarrollo de Estudios en Fase Pre-Clínica.

La **Investigación Pre-Clínica** es en términos generales, una fase dentro de la cual son probados múltiples compuestos sobre animales, para conocer su perfil de seguridad enfatizando en la identificación de posible actividad tóxica, carcinogénica y teratogénica.

Aquellos compuestos que superan la Fase Pre-Clínica de Investigación, son usualmente comprados y patentados por la Industria Farmacéutica, quien desde

allí emprenderá todas las acciones regulatorias necesarias para obtener la autorización que le permita iniciar la **Fase de Investigación Clínica**, es decir, pruebas del producto en Investigación, con seres humanos.

La Investigación Clínica está compuesta por fases, cada una de las cuales tiene objetivos específicos (Ruiz & Morillo, 2004)

Los estudios de **Fase I** son realizados con voluntarios sanos, usualmente hombres jóvenes, buscando identificar la tolerabilidad y seguridad del nuevo producto en investigación. A través de estos estudios son analizados los patrones de farmacocinética y farmacodinámica del medicamento, sus efectos en órganos y tejidos y se buscan eventos adversos asociados. En estos estudios se aleatoriza a los sujetos participantes a uno de varios esquemas de dosificación, iniciando con dosis bajas para ir aumentando de acuerdo con la tolerancia evidenciada.

En los estudios de **Fase II** son por primera vez administrados los medicamentos a personas quienes padecen la condición para la cual estos medicamentos están siendo desarrollados, utilizando para ello experimentos clínicos aleatorizados. Estos estudios buscan acumular información sobre seguridad, eficacia y determinación de la dosis óptima del nuevo medicamento, evaluando la relación dosis-respuesta, la frecuencia de dosificación y las respuestas específicas en tipos determinados de pacientes. Esta fase se divide en **Fase IIa** cuyo objetivo principal es obtener información de seguridad y efectividad en pacientes enfermos, dentro de pruebas piloto y **Fase IIb** que de forma más rigurosa y con mayor número de pacientes, busca obtener información acerca de la dosis adecuada del medicamento.

En la Fase III se recoge información sobre efectividad (utilidad en condiciones reales) y seguridad del medicamento. El diseño de preferencia es el experimento clínico aleatorizado doble ciego, con un mayor número de pacientes a los incluidos en las fases previas. Además de la efectividad, la incidencia y la severidad de

efectos adversos, se realiza comparación de resultados entre los diferentes grupos de pacientes participantes. En esta Fase los estudios se dividen a su vez en **Fase IIIa**, realizados con un número significativamente mayor de pacientes, divididos en subgrupos a los que se puede asociar una comorbilidad definida (insuficiencia renal, por ejemplo) Estos estudios son requisito para remisión de la información a Agencias Reguladoras como la FDA.

En los estudios **Fase IIIb** se busca evaluar en grandes poblaciones, la efectividad y seguridad de los medicamentos, luego de la remisión para evaluación por parte de la Agencia Reguladora pero previo a su aprobación definitiva. Se realizan aquí múltiples estudios, generalmente en varios ambientes, en varios países y con población diversa. Sus resultados deben ser enviados a las agencias reguladoras, dado que son vigilados estrictamente y pueden detener o acelerar el proceso de aprobación de un nuevo medicamento.

Una vez concluida la Fase III de Investigación, toda la información obtenida durante todos los años de investigación es reunida y enviada a la agencia regulatoria, buscando obtener la respectiva aprobación para proceder con el lanzamiento y mercadeo del nuevo medicamento.

Finalmente, posterior a la Fase III para aprobación del medicamento, es necesario continuar con Estudios de **Fase IV** usualmente observacionales, que garantizan la vigilancia del producto, proporcionando datos adicionales sobre efectividad, identificando eventos adversos previamente desconocidos, así como efectos que puedan sugerir nuevas indicaciones para el medicamento. Estos estudios deben poder proporcionar información confiable que permita conocer la seguridad a gran escala de un medicamento posibilitando con ello, cambios o actualización en la información para prescribir o incluso, el retiro precoz de un medicamento sin un perfil aceptable de seguridad.

1.2 Regulación en Investigación Clínica.

La investigación constituye el requisito indispensable para el avance de cualquier ciencia o disciplina. En el caso de la investigación con seres humanos, se reconoce como esta, sea en personas sanas o enfermas, reviste una serie de riesgos físicos, psíquicos o sociales, que requiere un arduo proceso de valoración ética y evaluación riesgo / beneficio, antes de que cualquier estrategia o técnica de intervención pueda ser aprobada para su aplicación en investigación con seres humanos.

La historia de la ética en investigación clínica, coincide en sus inicios con el conocimiento público de los experimentos que se realizaron principalmente en y con los prisioneros de los campos de concentración nazi, en el marco de la Segunda Guerra Mundial. Así, se ha sabido de múltiples experimentos impulsados por países como Estados Unidos, Alemania y Japón en los cuales población en su mayoría vulnerable y en condiciones de exclusión asociadas a factores como raza, género, nacionalidad, religión, dis-capacidad; fueron sometidos a intervenciones clínicas en las cuales les eran transmitidas enfermedades infecciosas argumentando la necesidad de conocer mejor el curso de la enfermedad para desarrollar vacunas o tratamientos, o peor aún, fueron sometidos a procedimientos que se sabían nocivos, para estudiar el patrón y características del daño causado (radiación, inanición, envenenamiento, por ejemplo)

En el marco de la Declaración de los Derechos Humanos y a medida que empezaron a hacerse públicos estos experimentos, se hizo necesario el establecimiento de principios y directrices que regularan la Investigación. Fue así como en 1947 se publicó el **Código de Nüremberg**, decálogo considerado primer documento sobre Ética de la Investigación en seres humanos, y que establece entre otros, que la investigación clínica debe hacerse con la participación voluntaria del sujeto, con un objetivo científico justificado, sin ningún daño físico ni

mental deliberado y con el derecho absoluto de los sujetos de suspender su participación en el momento que lo deseen, sin ningún tipo de consecuencia.

Posteriormente, la Asociación Médica Mundial en su 18ª Asamblea General desarrollada en Helsinki (1968) generó la primera versión de un documento conocido como la **Declaración de Helsinki**, con 12 principios básicos que deben orientar la toma de decisiones en la Investigación Clínica. Esta Declaración fue enmendada por la 39ª Asamblea Médica Mundial en Tokio (Octubre, 1975), la 35ª Asamblea de Venecia (Octubre, 1983), en la 41ª realizada en Hong-Kong (Septiembre, 1989), la 48ª de Somerset West (Suráfrica, 1996) y más recientemente en la versión 56ª de la Asamblea General llevada a cabo en Edimburgo, 2000.

Esta declaración exige la obligatoriedad de un Comité de Ética Independiente que evalúe el Protocolo de Investigación detallando todos los fines y métodos del estudio, incluyéndose en la revisión de Edimburgo 2000, la exigencia de ofrecer siempre a los participantes en el proyecto de investigación, el mejor tratamiento disponible, utilizando excepcionalmente como comparador un placebo. Se incluye también en esta versión, la exigencia de proporcionar a todos los participantes el tratamiento que haya demostrado ser más eficaz, una vez finalizado el experimento; la obligatoriedad de publicar siempre los resultados de los estudios y la necesidad de dar a conocer a los participantes, los intereses financieros que puede tener un investigador para conducir el estudio clínico.

Así mismo, en el **Informe Belmont** (1979) generado por una Comisión del Congreso de los Estados Unidos, se enunciaron los principios éticos básicos de autonomía, beneficencia, justicia, no maleficencia y veracidad; como los lineamientos a partir de los cuales se deben formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas, de aplicación práctica en Investigación con seres humanos.

Con respecto a los grupos de armonización, el mayor avance en el tema ha sido la **Conferencia Internacional de Armonización** de 1996 (ICH, por sus siglas en inglés) sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano. Esta Conferencia reunió a las autoridades reguladoras y la industria de investigación de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. Como resultados de la ICH, se formuló la Norma Internacional de **Buena Práctica Clínica BPC** (*Good Clinical Practices Guidelines*, en inglés) la cual describe las responsabilidades y expectativas de todos los participantes en la conducción de investigaciones clínicas, investigadores, monitores, patrocinadores, e instituciones de investigación.

Para el caso de Latinoamérica, en mayo de 1999 se conformó un grupo regional de trabajo sobre Buenas Prácticas Clínicas, cuyo objetivo fue promover el desarrollo de las BPC y proveer a la región guías unificadas en relación con el tema. Dicho grupo contó con la conducción de la Administración Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y participaron representantes técnicos de varios países. En esa oportunidad se analizaron las legislaciones vigentes para el desarrollo de investigaciones clínicas en la región y se identificaron los aspectos necesarios a incorporar en la reglamentación sobre el tema. El grupo utilizó como referencia la guía producida por la ICH a la cual se le hicieron algunas modificaciones para ajustarlas a la realidad de la región. (GT/BPC. Red Panamericana, 2005)

En la II Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se presentó el informe de expertos sobre Buenas Prácticas Clínicas. Este fue considerado como un avance importante en el proceso de armonización en el abordaje del tema de BPC. Los participantes de la Conferencia establecieron formalmente el Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC) y consideraron que este tema constituía una de las áreas prioritarias para la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) manifestando interés en continuar trabajando hacia la unificación de criterios que favorezcan los procesos de armonización.

En el 2000 el GT/BPC realizó un diagnóstico de la situación de los países de América Latina con relación a la reglamentación de BPC. En este estudio participaron 12 países, encontrándose que 10 de 12 países contaban con normativa de ensayos clínicos existiendo entre estos diversidad de contenidos, requerimientos y aplicación en aspectos referentes a comités de ética, consentimiento informado, investigaciones en poblaciones vulnerables, certificación de investigadores y centros. Por otra parte, se encontró que en solo tres países se realizaban inspecciones en las instituciones donde se realizan los estudios clínicos. Esta situación sirvió para evidenciar la necesidad existente en la región sobre armonizar aspectos relacionados con la autorización y seguimiento a investigaciones clínicas. (GT/BPC. Red Panamericana, 2005)

En el marco de esta Conferencia se recomendó que la autorización y seguimiento de investigaciones clínicas, de los comités de ética, del consentimiento informado y de los investigadores, fuera responsabilidad de las autoridad reguladora en el ámbito nacional. Así mismo, se estableció que las autoridades reguladoras debían armonizar los procedimientos para la evaluación de protocolos de estudios clínicos; y que debían desarrollarse Guías de Inspección para auditar las Buenas Prácticas Clínicas. (GT/BPC. Red Panamericana, 2005)

También con las recomendaciones de la *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS, 2002)* se intentó reflejar las condiciones y necesidades de los países con pocos recursos y las implicaciones que la investigación multinacional y /o transnacional puede tener sobre ellos.

1.3 Certificación en Buenas Prácticas Clínicas en Colombia.

Siguiendo las recomendaciones previamente enunciadas, en 2008 el Ministerio de la Protección Social y el INVIMA en Colombia a través de Asesoría Interinstitucional, expidió la Resolución 2378 con la cual se adoptan de carácter

obligatorio, las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos en Colombia. Regulación que viene a complementar las directrices existentes en nuestro país hasta ese momento: Código de Ética Médica, Ley 23/1981; Ética Hospitalaria: Resolución 13437/1991, Derechos de los pacientes, Normas científicas, técnicas y administrativas, Resolución 8430 / 1993, entre otras.

Vale la pena destacar que desde hace aproximadamente 10 años, profesionales de salud colombianos se han venido interesando por participar en procesos de Investigación Clínica, vinculándose al desarrollo de protocolos de Investigación multicéntricos en las Fases II, III y IV. De esta manera, tras un entrenamiento en investigación clínica, se han creado las condiciones para que pacientes colombianos puedan beneficiarse de tecnología sanitaria en desarrollo. Así mismo, el cúmulo de sus experiencias está contribuyendo a la formación de investigadores en salud, que se espera posicionen a Colombia como una país capaz de generar conocimiento de acuerdo con los estándares internacionales pero a partir de las necesidades en salud de nuestra población.

Así mismo, la experiencia acumulada por los profesionales y las Instituciones Prestadoras de Salud, ha venido convirtiendo a nuestro país en un mercado cada vez más atractivo para la Industria Farmacéutica, principal desarrollador de tecnología sanitaria y patrocinador de la investigación clínica.

En medio de estas condiciones y de la gran inversión de recursos que requiere la investigación clínica, también la Industria Farmacéutica, buscando mayor eficiencia, ha empezado a delegar la Gestión de la Investigación a nuevas organizaciones conocidas como *Contract Research Organization (CRO)* manteniendo la Industria en la mayoría de los casos la Investigación & Desarrollo de la tecnología, pero sirviéndose de la plataforma especializada de las CROs para la conducción de los Estudios Clínicos. Así pues, estas organizaciones con presencia principalmente en Europa y Norteamérica, también han empezado a

penetrar mercados emergentes en investigación como Asia y Latinoamérica, con una experiencia en Colombia de aproximadamente cinco años.

Ante las exigencias regulatorias, las directrices de la Industria Farmacéutica y de las CROs para que los investigadores colombianos desarrollen sus protocolos en centros de Investigación plenamente adecuados a las condiciones que exige el patrocinador, con recursos humanos, físicos y tecnológicos que respondan a las más altos niveles de calidad en investigación y que permitan hacer plenamente comparables los datos clínicos obtenidos de pacientes atendidos dentro de una infraestructura clínica europea, norte o suramericana; sin lugar a sesgos por las variaciones del entorno o el sistema de salud de cada país, los centros de investigación colombianos han visto reducidas sus posibilidades de participación en investigación dentro del esquema de atención obligatorio propuesto por los lineamientos del Plan Obligatorio de Salud - POS. Así, han privilegiado la práctica privada como escenario más favorable para el desarrollo de la Investigación, no obstante, los recursos disponibles continúan siendo escasos.

Esta situación ha puesto sobre el tapete la necesidad de la Gestión en los centros de Investigación, pues existe una contradicción entre los cada vez más exigentes requerimientos para el desarrollo de la Investigación y los recursos cada vez menos disponibles para hacer esto posible. De otro lado, se evidencia como en el ámbito clínico cada profesional suele hacer bien su trabajo pero encuentra barreras al intentar integrar su pericia con un trabajo en equipo que logre sacar adelante proyectos de investigación.

Por lo pronto, el INVIMA como ente regulador ha puesto limitantes a los centros que buscan certificarse en Buenas Prácticas Clínicas. Estas limitantes van desde los acuerdos sobre que es una Institución Prestadora de Salud (IPS) de acuerdo con el Sistema Único de Habilitación en Salud, y los requisitos formales que impone la certificación. Ante las múltiples consultas y quejas de parte de los centros (IPS), y la limitación en el tiempo y recursos del INVIMA, la única salida ha

sido restringir cada vez más la posibilidad de certificación para las IPS que dada la naturaleza de su servicio y las prioridades para la atención sanitaria, no están en capacidad de iniciar un proceso de certificación en Investigación, con inversión en recursos de los que no disponen.

En ese sentido, el desarrollo de la investigación clínica en Colombia, requiere no solo del fortalecimiento técnico y científico de los investigadores y de las necesidades de salud de los pacientes; requiere de la voluntad de nuestro gobierno y de las aseguradoras que autorizan tratamientos. Requiere también de una gestión capaz de reconocer las necesidades del sector, que logre articular los recursos e intereses de los diferentes actores y aunar esfuerzos para que la investigación clínica crezca en nuestro país, todo esto porque es una oportunidad para ofrecer mejores servicios de salud a la población y porque constituye un escenario generador de empleo calificado, por ende contribuye al desarrollo de la Nación.

2. La Investigación Clínica y la Administración: Modelos de Gestión en un Entorno Globalizado.

Hasta hace algunos años los estudios clínicos completos se concentraban en países donde existe industria de investigación y desarrollo. Sin embargo, se reconoce que países que tradicionalmente han mantenido el liderazgo en Investigación Clínica, paulatinamente están cediendo participación a regiones emergentes. Las dificultades en incluir y retener pacientes, los crecientes costos de realizar los ensayos clínicos y los cada vez mayores trámites burocráticos, están llevando a las empresas farmacéuticas a buscar alternativas fuera de estos países, y muchas de ellas las están encontrando en Asia y América Latina.

De otro lado, en la medida de que el mercado para nuevos medicamentos tiende a globalizarse; el proceso de Armonización en Buenas Prácticas Clínicas (GCP), crea la oportunidad para que la Industria farmacéutica, busque la aprobación de los medicamentos en diferentes mercados simultánea o secuencialmente, de acuerdo con sus intereses: penetración de nuevos mercados Vs. vigencia de la protección de datos y de patentes. (Rettig, 2000)

2.1 Investigación Clínica en países desarrollados.

De acuerdo con Adams y cols. (2005) la última década ha sido testigo de un crecimiento en los esfuerzos por conducir investigación clínica en centros ubicados fuera del mundo industrializado. Esta situación ha enfrentado a las instituciones con la necesidad de desarrollar una infraestructura de colaboración básica para los requerimientos de la investigación. Esto es por ejemplo, la constitución de Comités de Ética Institucional y definición de procedimientos estandarizados (SOPs), que den cuenta de la capacidad institucional para conducir un protocolo, de acuerdo con los requerimientos del patrocinador, mayormente Industria Farmacéutica.

La complejidad y alto costo asociado al desarrollo de estudios clínicos, ha puesto de manifiesto la necesidad de centros de coordinación (Williford, W. *et al* 1995)

Estos centros asociados a la industria farmacéutica, las instituciones académicas y las agencias gubernamentales, han propiciado un aumento de oportunidades y nuevos roles de desempeño para diversos profesionales.

Dentro de este escenario, la tercerización estratégica ha asumido un rol de importancia creciente en las operaciones de industrias farmacéuticas establecidas y emergentes. La necesidad de un uso más eficiente del capital y demás recursos, ha requerido la implementación de estrategias de *Joint Ventures* y *Outsourcing*, usando el nicho de proveedores de servicios de los cuales las **CROs** (*Contract Research Organization*) se destacan como las más prominentes (Azoulay, 2004; Piachaud, 2002).

La presencia de CROs en la industria farmacéutica es un fenómeno que ha estado en el proceso de desarrollo sobre los últimos 30 años. Hoy el mercado global de CRO comprende aproximadamente 1300 firmas, de las cuales Covance, Quintiles Transnational Corporation y Parexel International Corporation, son las tres mayores CROs en el mundo. (Rettig, 2000)

Se estima que las compañías farmacéuticas conducen aproximadamente una tercera parte de su proceso de desarrollo de medicamentos vía tercerización en CROs, y las dos partes remantes son conducidas *In-House*. Tal como señala Piachaud (2002), cuando los administradores comenzaron a descubrir la eficiencia de usar CROs no fue sorprendente que más compañías farmacéuticas comenzaran a contratar con estas firmas para todas las fases del proceso de descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos.

Las CROs prestan servicios especializados que atienden las necesidades del sector, los cuales pueden ser contratados por la Industria Farmacéutica desde la misma etapa de desarrollo de medicamentos: investigación pre-clinica, producción, etiquetado, registro; o para la gestión y administración de los estudios

clínicos: diseño de protocolos de investigación, desarrollo de *software*, administración de bases de datos, selección de investigadores, monitoreo de los estudios clínicos, centralización de servicios de laboratorio. La prestación de sus servicios puede también orientarse a la gestión de los procesos regulatorios: entrenamiento, preparación de documentos, interacción con las autoridades regulatorias. (Eichler, H-G., Kong, S.X. Grégoire, J. P., 2006)

Algunos factores que determinan el uso de CROs en la conducción de estudios clínicos, se asocian con poder convertir costos fijos en costos variables dado que este modelo, no exige al patrocinador mantener obligaciones de largo plazo asociadas con la contratación, entrenamiento y sostenimiento de grandes equipos de trabajo, con competencias específicas requeridas para un proyecto en particular. Así mismo, el uso de una CRO eficiente con experiencia en un área terapéutica específica y con presencia multinacional, puede ayudar a acelerar el proceso de desarrollo y mercadeo de un nuevo producto, propiciando una combinación de conocimiento local junto con la capacidad para administrar datos y proyectos de amplitud global. (Piachaud, 2002)

De otro lado, la conducción de estudios clínicos ha dado también origen a otro tipo de organizaciones especializadas en la Administración de Centros de Investigación, conocidas como **SMOs** (*Site Management Organizations*). Los servicios de una SMO son dirigidos hacia los patrocinadores de Investigación Clínica (Industria Farmacéutica y CROs) y se focalizan en el establecimiento de alianzas para la conducción de protocolos de investigación: negociación de contratos y provisión de los servicios y recursos necesarios para el desarrollo de la Investigación tales como conformación y/o interacción con los Comités de Ética, asociación con investigadores, contratación de coordinadores de estudio y del equipo profesional requerido, de acuerdo con las necesidades de cada estudio. Las SMOs garantizan entonces la estandarización de procesos para la investigación, el entrenamiento del personal, la disponibilidad de recursos humanos, técnicos-tecnológicos y científicos; y el cumplimiento de las metas

establecidas con el patrocinador, en reclutamiento y seguimiento de pacientes, con plena adherencia al protocolo de investigación.

En Estados Unidos la mayoría de SMOs se han especializado en áreas terapéuticas, que mantienen contratos con las principales compañías proveedoras de servicios de salud, destacándose por la eficiencia en el reclutamiento de pacientes, la adherencia al protocolo y la entrega de datos de alta calidad, que responden a los requisitos exigidos por la FDA. Esta misma oportunidad está siendo aprovechada por algunas compañías aseguradoras, que al establecer asociaciones con las SMOs, facilitan el acceso a medicamentos de alto costo, para pacientes que no pueden pagar por ellos. (Rettig, 2000)

Estos Centros de Investigación (*Site Management Organizations*) hacen posible también el acceso a bases de datos nacionales con información integrada a un único sistema administrativo que incluye datos demográficos y clínicos; afiliaciones institucionales a universidades y dependencias gubernamentales, así como una sólida infraestructura de soporte para la investigación, liderada por profesionales con alta calificación. (Feussner, J., Burris, J., McGlynn, G., Lavori, P., 2002)

Otras estructuras que promueven el desarrollo de investigación clínica en países como Estados Unidos son conocidas como **AHCs** (*Academic Health Centers*), las cuales son oficinas de investigación clínica al interior de prestigiosas universidades, las cuales promueven la interacción con la industria farmacéutica y recientemente también con CROs, para conducir de forma conjunta ensayos clínicos. Desde luego, la participación de reconocidos centros académicos, otorga a la publicación de los resultados de estudios clínicos mayor rigurosidad y credibilidad académica; constituyéndose aquí un reto el mantenimiento de la independencia académica (Rettig, 2000; Mirowski & Van Horn, 2005)

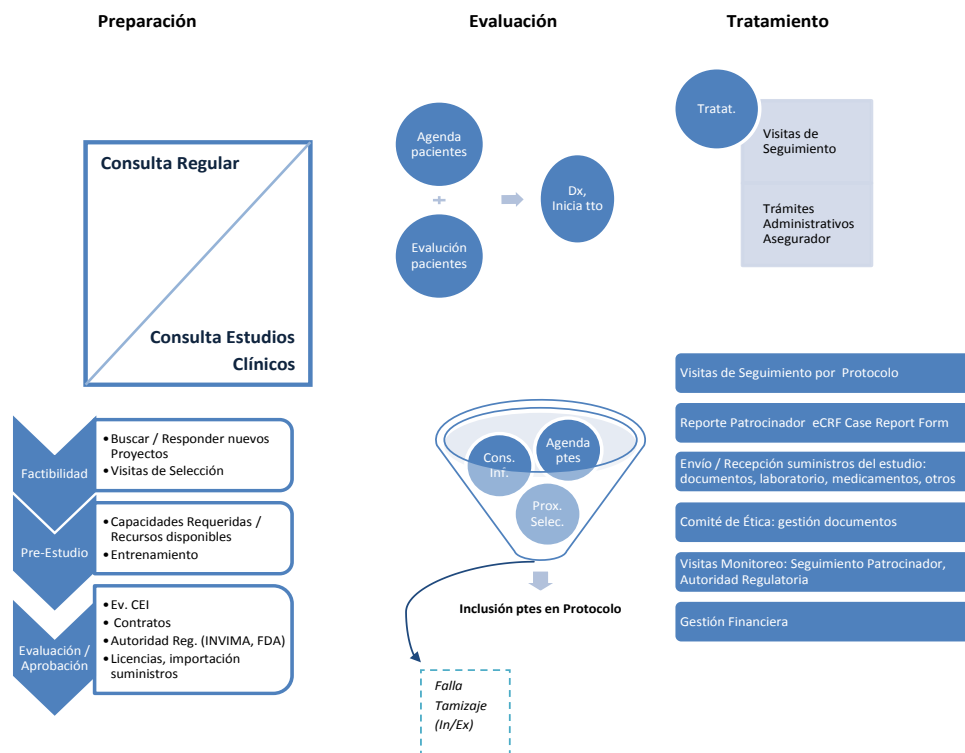
Vale la pena en este sentido destacar que los medios de promoción de nuevos productos (medicamentos) se realizan mayormente a través de estrategias de

Comunicación y Educación Médica, con contratación de expertos y líderes de opinión referentes para cada especialidad; pago a conferencistas reconocidos y/o patrocinio a los profesionales para asistir a eventos académicos, con lo cual la industria farmacéutica se convierte en uno de los principales patrocinadores de la educación médica.

2.2 Investigación Clínica en Países en desarrollo

La puesta en marcha de Protocolos de Investigación Clínica, conlleva procesos y procedimientos adicionales a los usualmente implementados para garantizar una atención de calidad a las necesidades en salud de un paciente dentro de la práctica clínica regular. En la figura 1 se esquematiza la diferencia en los procesos:

Figura 1. Procedimientos involucrados en la atención regular de pacientes y la consulta de Estudios Clínicos.



Dada la necesidad de procedimientos especializados y estandarizados, la evaluación de tecnología sanitaria, incluyendo nuevos medicamentos, dispositivos médicos y procedimientos, es a menudo desarrollada en centros de excelencia. En contraste, estudios clínicos post-marketing (Fase IV) tienden a ser desarrollados principalmente en centros de práctica general (M.C Christensen *et al*, 2007)

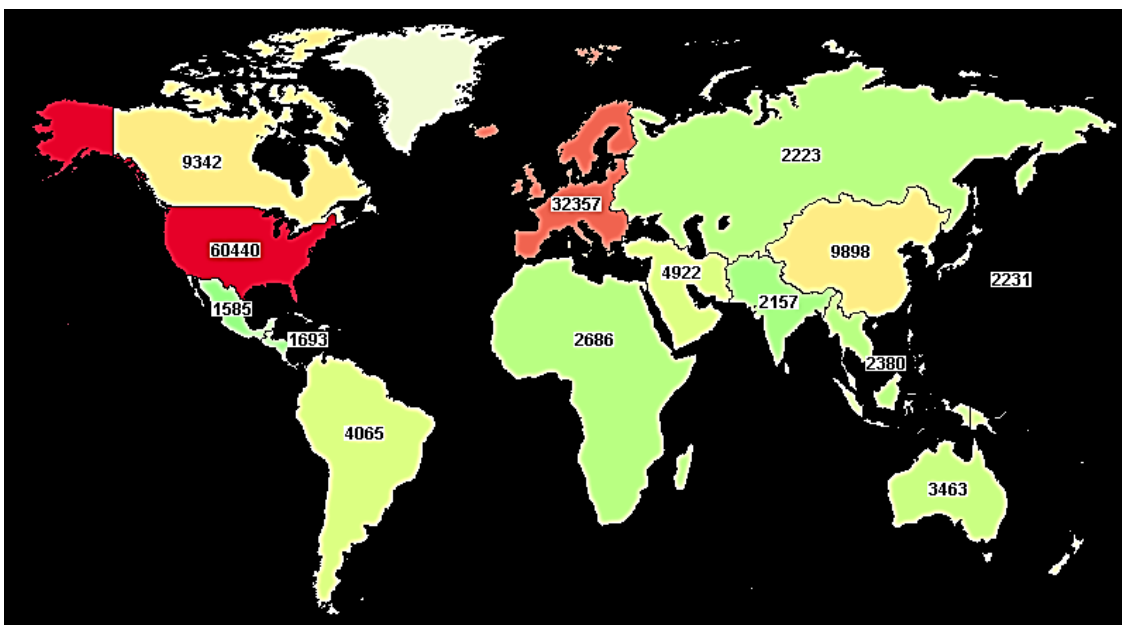
En América Latina por ejemplo, hasta hace pocos años se realizaban solamente estudios fase IV y de carácter promocional. Actualmente se observa un incremento en la realización de estudios Fase II y Fase III. Por lo general, las pruebas pre-clínicas son realizadas en Estados Unidos, mientras que el resto del proceso, y su auditoría, son hechos con una frecuencia cada vez mayor en la región.

Como resultado, en los últimos años los países de regiones emergentes han mantenido una participación creciente en investigación clínica, concentrándose en América Latina, Asia y Europa del Este el 20 % de los ensayos clínicos registrados a nivel mundial. (Fajardo-Caballero & Bayona, 2011)

De acuerdo con informes de prensa, se encuentra que algunas CROs con presencia en Latinoamérica cercana a los 10 años, han registrado crecimientos a un ritmo de entre 35% y 50% anual. De ser así, ejecutivos de las CROs (Contract Research Organizations) que operan en la región estiman que América Latina podría duplicar en cuestión de tres o cuatro años las 4.500 pruebas clínicas que venían desarrollando a finales del 2008, según las cifras del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. (Clark, Todd D., 2009; ACRO 2011)

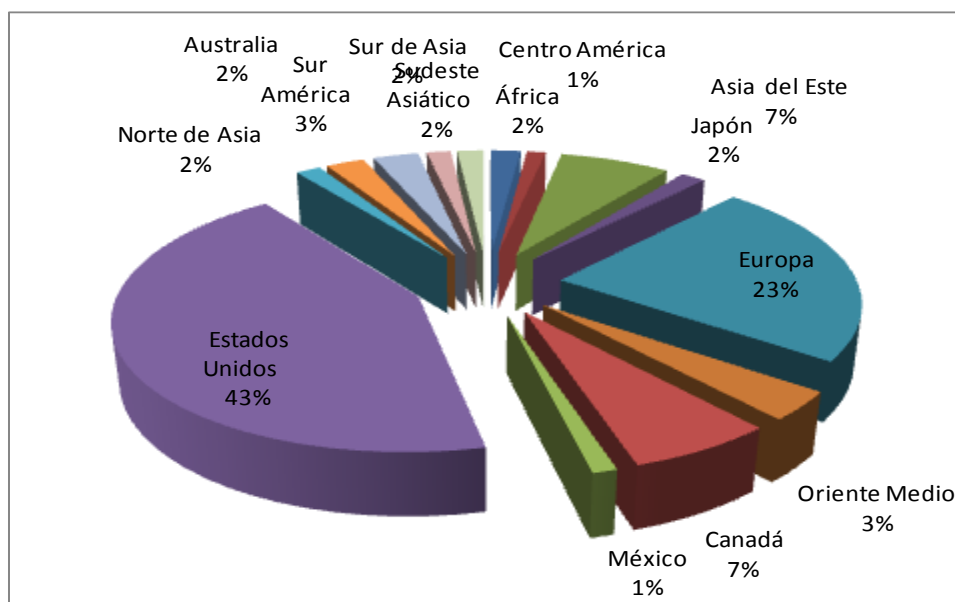
Para ilustrar el escenario de participación de cada región en ensayos clínicos, a continuación se presentan gráficos comparativos que muestran el número de estudios desarrollados hasta 2011 a nivel mundial, registrados en el portal oficial del gobierno de los Estados Unidos y el Instituto Nacional de Salud.

Figura 2. Estudios Clínicos Registrados en el Mundo.



Fuente. www.ClinicalTrials.gov Acceso Marzo 2012

Gráfica 2. Participación de las Regiones en Estudios Clínicos



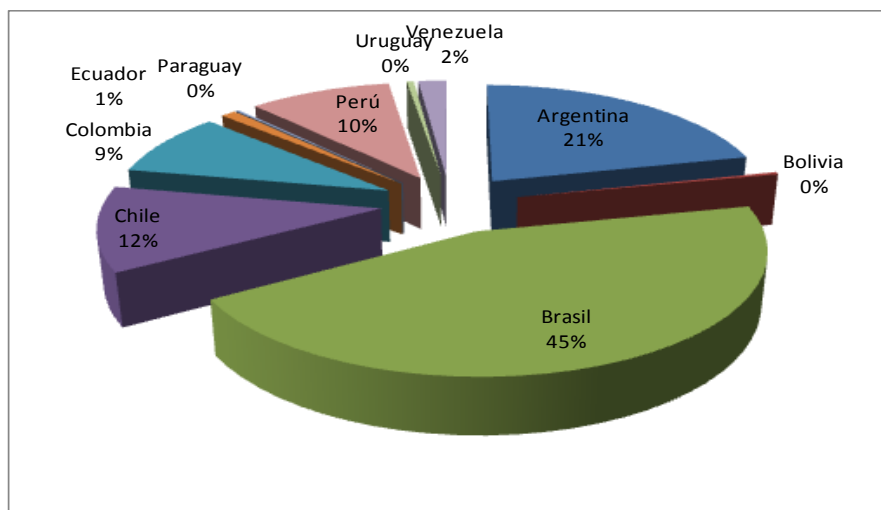
Fuente. Elaboración propia a partir de datos disponibles en www.ClinicalTrials.gov

Figura 3. Estudios Clínicos Registrados Sur América



Fuente. www.ClinicalTrials.gov Acceso Marzo 2012

Gráfica 3. Participación por países de Sur América en Estudios Clínicos



Fuente. Elaboración propia a partir de datos disponibles en www.ClinicalTrials.gov

Al respecto vale la pena mencionar que los estudios registrados agrupan los protocolos de Investigación Clínica activos, en fase de reclutamiento de pacientes, terminados (suspendidos) y completados.

En esa medida, se encuentra que Colombia ocupa el sexto lugar en los países de la región (después de Brasil, México, Argentina, Chile y Perú) contribuyendo con el 9% de participación en Investigación Clínica en la región, lo cual hace de Colombia un país con potencial para el desarrollo y crecimiento la investigación clínica.

Consecuentemente, a través de procesos para la adopción de lineamientos internacionales y la certificación en Buenas Prácticas Clínicas, en países como Colombia, se busca dar cuenta de una alineación con los estándares de la industria farmacéutica, contrarrestando de esta manera algunas de las amenazas que las compañías farmacéuticas, principalmente basadas en un sistema de negocios anglo-sajón, pueden encontrar para la penetración de mercados emergentes caracterizados, entre otras condiciones por altos niveles de incertidumbre, volatilidad y rápido desarrollo en las demandas de los consumidores; sistemas políticos no siempre estables y sistemas legales relativamente débiles. (Chong Ju Choi *et al*, 2010)

De otro lado, una frecuente discusión en torno al desarrollo de Investigación Clínica en países pobres y en desarrollo, tiene que ver con la explotación de necesidades / carencias en salud, en poblaciones sin aseguramiento o con dificultades de acceso a medicamentos. En este contexto, se arguye que en los países en desarrollo son evaluados medicamentos para recolectar la evidencia que sustentará su aprobación, pero para ser luego distribuidos dentro de una población (mercado) con el poder adquisitivo para comprarlos, es decir población de países ricos. Ampliándose de esta manera la brecha entre la población que puede pagar por el acceso a medicamentos seguros y efectivos y la que sólo

puede beneficiarse de la tecnología en desarrollo, en fases apenas de evaluación. (Adams, Miller, Craig, et al. 2005)

Sin embargo, no puede olvidarse que más allá de las utilidades percibidas por la industria farmacéutica, tras la comercialización de medicamentos en los que se hizo gran inversión, los pacientes que son enrolados en los estudios clínicos, padecen en todo caso, la condición patológica para la cual los medicamentos están siendo estudiados; con lo cual vía participación en los estudios clínicos, los pacientes pueden acceder a atención médica con la mejor alternativa terapéutica disponible y dentro del estándar de oro para la intervención:

- Oportunidad en los tiempos de atención
- Cumplimiento y alta vigilancia de adherencia a los tratamientos
- Oportunidad de los exámenes de diagnóstico y seguimiento
- Garantía de cobertura plena de la atención médica – terapéutica requerida
- Tratamiento con las mejores alternativas terapéuticas disponibles

Se distribuyen entonces de esta manera, servicios en salud que cumplen los más altos estándares de calidad, sin variabilidad por región geográfica o limitaciones impuestas por el entorno, haciendo comparables entre si la atención recibida en cualquier clínica de cualquier país del mundo. (Emanuel, E., Wendler, D., Killen, J., Grady, C.; 2004)

Además de los beneficios directos alcanzados como resultados positivos de la óptima atención de una necesidad de salud, la Investigación clínica también provee beneficios a la sociedad como:

- Incremento en la experiencia para los investigadores quienes se exponen tempranamente a técnicas de intervención más avanzadas
- Mejoramiento de la infraestructura para la prestación de servicios en salud

- Generación de puestos de trabajo e inversión de capital extranjero, que contribuye al crecimiento económico de los países participantes en protocolos de Investigación.

En este sentido, Clark y cols. (2009) refieren como en India por ejemplo, compañías farmacéuticas occidentales gastaron en 2004 cerca de \$ 30 millones de dólares en ensayos clínicos. Hacia 2006 esta cifra alcanzó los \$ 140 millones de dólares y hacia 2010 la inversión fue de casi \$ 1.5 billones de USD; cifra que fue considerada una inyección de capital significativa para atender las necesidades en salud de una población, para la cual el gasto en salud de 2005, fue de aproximadamente \$ 42 billones de dólares.

Otra discusión ética frente a la participación de países pobres en estudios clínicos, aparece relacionada con la compensación económica de los voluntarios participantes. Vale la pena destacar que en países como Colombia, al pago directo a participantes no es permitido por los Comités de Ética. En consecuencia, solo pueden ser reembolsados gastos en los cuales el paciente incurre para poder asistir a las actividades relacionadas con el estudio clínico, mayormente alimentación y transporte para asistir a los controles médicos. Por el contrario, en países desarrollados que reclutan voluntarios para participar en Estudios Clínicos, el pago a participantes, tanto voluntarios sanos como pacientes, es permitido.

El argumento para no permitir el pago a participantes en países pobres, se soporta en que aquí incluso una pequeña cantidad de dinero, constituye un incentivo que coaccionaría la voluntariedad del paciente. No obstante, este argumento es altamente discutible cuando se reconoce que incluso en países desarrollados muchos participantes pueden ser enrolados bajo cierta presión, dado que de acuerdo con la estructura del sistema de salud del país; mediado por el mercado como en el caso de los Estados Unidos, muchos pacientes pueden ingresar a estudios clínicos como única alternativa para acceder a tratamientos que de otra manera no estarían disponibles para ellos, dada su falta de aseguramiento.

En otros países con cobertura en salud universal, también los pacientes pueden encontrar incentivos para su participación en estudios clínicos, derivados de los largos tiempos de espera por los que tienen que pasar, para recibir alguna intervención sanitaria. En el Reino Unido o Canadá por ejemplo, los pacientes deben esperar un promedio de 2 meses para asistir a una cita con especialista una vez fueron remitidos por el médico general. Una alta disponibilidad de pacientes con problemas o restricciones de aseguramiento, puede explicar en gran medida, la eficiencia en los tiempos de reclutamiento de pacientes en países desarrollados.

Otra controversia suscitada en torno a la investigación clínica de medicamentos, se relaciona con las tecnologías que concentran la mayor inversión de recursos. En esa medida, se evidencia una mayor inversión en Investigación y Desarrollo conducente a la comercialización de productos que atienden enfermedades degenerativas o problemáticas de salud de mayor prevalencia e incidencia en países europeos, Japón y los Estados Unidos, los cuales según S. Shah (2003) dominan más del 80 % del mercado global de medicamentos.

Al respecto, la OMS ha calculado que cerca de dos tercios de la población mundial tienen acceso a tratamientos completos y eficaces con los medicamentos que necesitan, mientras que el otro tercio carece de acceso regular. Se estima que aproximadamente un 30% de la población mundial carece de acceso a los medicamentos y que en las regiones más pobres de África y Asia esta cifra es de más del 50%. (OMS, 2004) Reconociendo también que América Latina es la región del planeta donde la desigualdad social está más acentuada, Claudio Flores (2006) señala que mientras la carencia en el acceso a medicamentos en la región se ubica en un rango entre el 21% y 50% de la población, a la vez los estratos medios y altos en América Latina, representan un mercado consumidor importante para la economía global. Es en esa medida que América Latina es

considerada como una de las regiones más atractivas en el mundo para la realización de investigaciones biomédicas internacionales. (Flores, 2006)

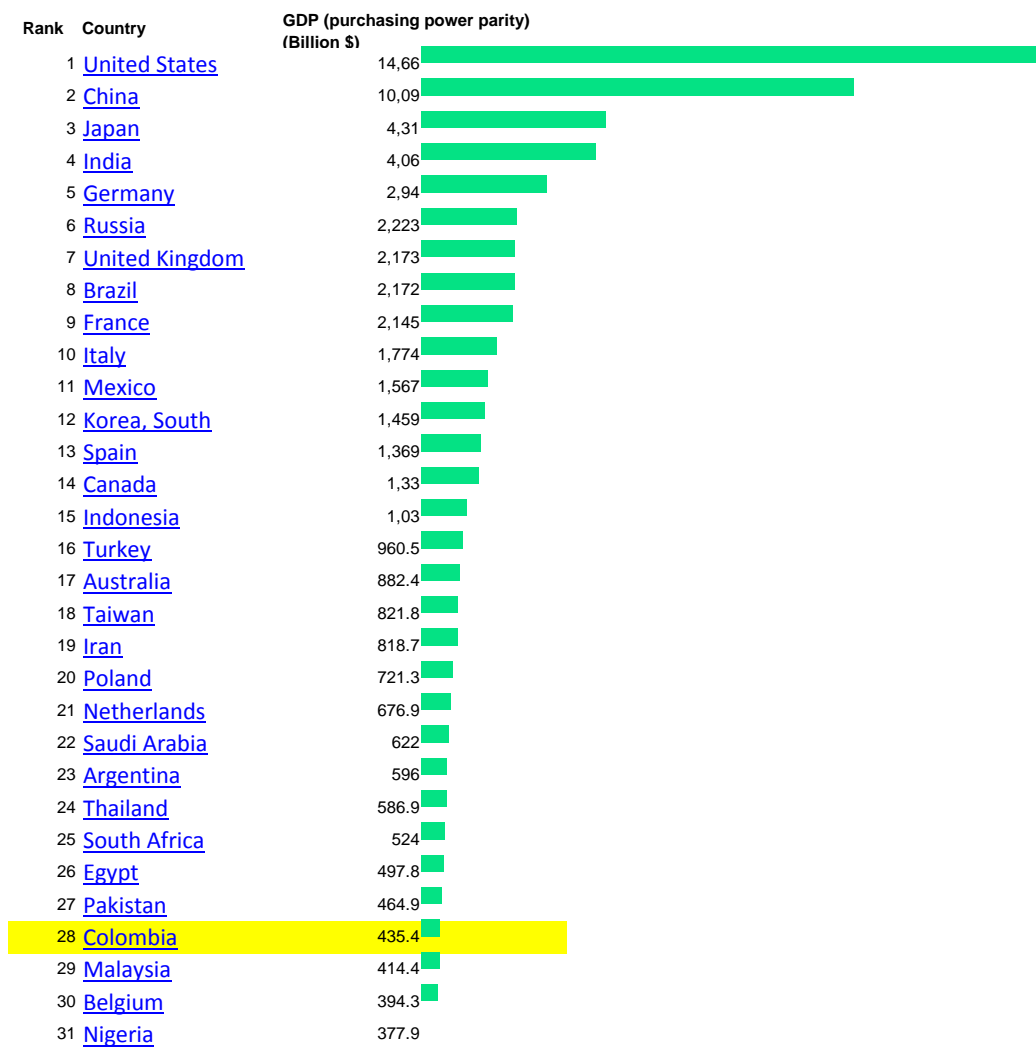
América Latina y el Caribe está constituida por un grupo de países con sociedades marcadas por un alto grado de segmentación, considerables niveles de exclusión y marginalidad, deficiente distribución de los ingresos e inestabilidades económicas persistentes. Como resultado, los países latinoamericanos enfrentan un gran desafío producto de sus desigualdades socioeconómicas: deben atender por un lado a la población con demandas similares a la de países desarrollados relacionadas con tecnología, medicamentos e infraestructura, pero sin haber solucionado todavía los problemas sanitarios relacionados con la pobreza.

Según un reporte del Centro de Investigaciones para el Desarrollo CID, de la Universidad Nacional de Colombia, en América Latina los países que tienen la peor distribución del ingreso son Brasil y Colombia; seguidos por Chile, Panamá y Nicaragua. (Rodríguez, O. 2007)

También el limitado acceso a los servicios de salud fue considerado de forma mayoritaria como el principal problema que afecta a países como Bolivia, Chile, Colombia, Guatemala, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana; de acuerdo con el Informe presentado por la CEPAL en 2010.

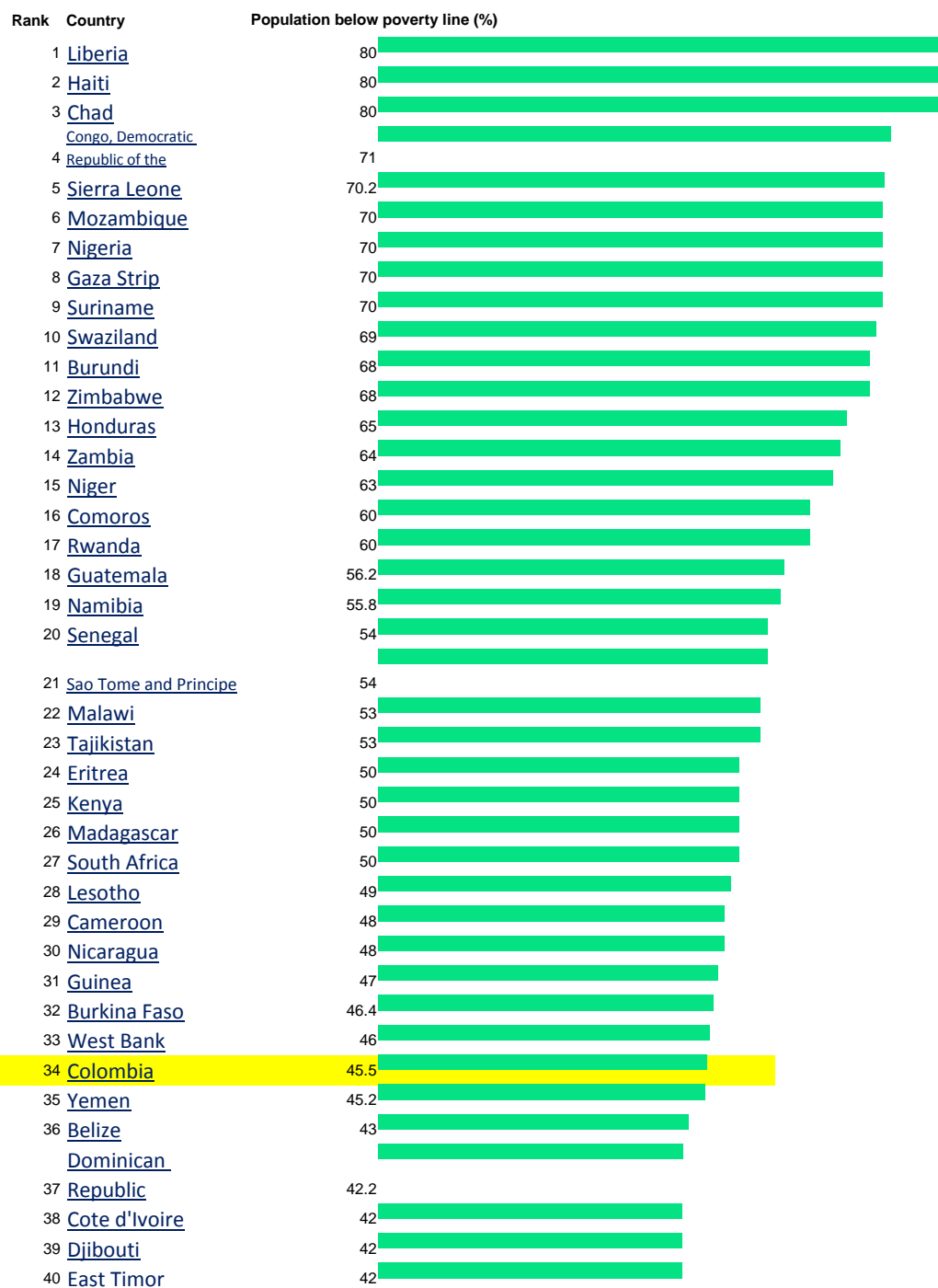
La condición de disparidad en Colombia se evidencia en el hecho de que si bien, nuestro país ocupa el puesto número 28 en el Ranking Mundial de los 100 países con mayor Producto Interno Bruto (PIB - GDP), no aparece siquiera listado en el conteo de los 100 países más ricos de acuerdo con la distribución del PIB per cápita; conteo dentro del cual si aparecen otros países de la región, aunque en posiciones inferiores (Chile 70, Argentina 75, México 84, Uruguay 86, Panamá 89, Venezuela 91, Costa Rica 97) Ubicándose en cambio en la posición número 34 dentro de los países con mayor población viviendo por debajo de la línea de pobreza: 45, 5 %. (Ver gráficas 4 y 5)

Gráfica 4. Comparación entre países. Producto Interno Bruto 2011



Fuente. <http://www.indexmundi.com> Acceso Marzo 2012

Gráfica 5. Comparación entre países. Población viviendo bajo la línea de Pobreza (% 2011)



Fuente. <http://www.indexmundi.com> Acceso Marzo 2012

En virtud de lo anterior, dentro de regiones con alta desigualdad social, las consideraciones éticas sobre la realización de estudios clínicos cobran mayor relevancia, dado que más fácilmente pueden crearse condiciones para que poblaciones vulnerables sean sometidas a riesgos para evaluación de tecnologías sanitarias que luego de su aprobación, solo estarán disponibles para los mercados de países desarrollados o para los segmentos de población en países en desarrollo, con la capacidad económica suficiente para pagar por el acceso a los medicamentos.

Como alternativa de solución, Claudio Flores (2006) concluye que las políticas públicas de la región deben favorecer el desarrollo de investigaciones internacionales de tipo colaborativo y estar cerrado a las que tengan carácter de explotación. En ese orden de ideas, la evaluación ética de los protocolos de investigación debe hacer énfasis en la identificación de posibles indicadores de vulnerabilidad social, que pueden propiciar la inclusión de pacientes en desventaja en razón de los siguientes factores:

- Debilidad en la capacidad de investigación del país
- Disparidades socioeconómicas
- Debilidades en el nivel de instrucción
- Exclusión de asistencia en salud
- Vulnerabilidad relacionada con el género
- Vulnerabilidad relacionada con la vida rural
- Vulnerabilidad relacionada con la diversidad étnica (grupos indígenas)

Entonces conducir estudios clínicos en países en desarrollo, debería ser considerado anti ético solo si los pacientes son tratados de forma diferente a como serían tratados los pacientes de países desarrollados. Es decir, si la intervención terapéutica estuviera condicionada por la región, asignando deliberadamente por ejemplo, un mayor número de pacientes a una intervención con placebo o con una alternativa de esperada menor eficacia terapéutica.

3. Investigación Clínica en Colombia: Gestión en los Centros de Investigación

Un estudio adelantado por Abadía y Oviedo (2009) demuestra como “la atención gerenciada en Colombia” ha creado burocracias complejas que retrasan y limitan la atención de las necesidades en salud de la población.

Esta misma “atención gerenciada” es la que restringe el desarrollo de la Investigación Clínica en Colombia pero que paradójicamente es a veces la condición que determina el ingreso y adherencia de los pacientes a los estudios clínicos, pues para muchos esta es la mejor oportunidad para recibir atención médica de acuerdo al “estándar de oro” de la práctica clínica.

En ese sentido, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud realizada en Colombia en 2007, reflejan como a pesar del incremento en la cobertura de aseguramiento en salud para la población colombiana, aún persisten condiciones desfavorables que restringen el acceso de la población a los servicios de salud. Las barreras de acceso que con mayor frecuencia impactan negativamente a la población son:

- **Demanda Dinero:** se refiere a las personas que no usaron servicios de salud por falta de dinero
- **Demanda Tiempo:** se refiere a las personas que no usaron servicios de salud por falta de tiempo
- **Oferta Acceso:** se refiere a las personas que no usaron servicios de salud porque el centro de salud es lejano o porque considera que se requieren muchos trámites
- **Oferta Calidad:** se refiere a las personas que no usaron servicios de salud porque considera que es malo el servicio, la cita se la dieron muy distanciada, no lo atendieron, no confía en los médicos, o consultó y no le resolvieron problema.

En el caso de Bogotá por ejemplo, a pesar de la concentración de la oferta de servicios de salud y las mejores condiciones de infraestructura y acceso, comparadas con el resto del país, los resultados de la Encuesta de Calidad de Vida 2003 – 2008 reflejan como la percepción negativa de la calidad del servicio y la restricción económica para pagar por los servicios, constituyen las principales barreras reportadas por la población. (Ver Tabla 2)

Tabla 2. Barreras de Acceso a los servicios de salud según causa

Unidad de medida: Porcentaje de personas

Región	Tipo de Barrera	2003	2008
Bogotá D.C.	Demanda _ Dinero	55.77	39.01
	Demanda _ Tiempo	9.28	3.32
	Oferta _ Acceso	9.93	21.69
	Oferta _ Calidad	25.02	35.99

Fuente. Colombia Encuesta Calidad de Vida 2003 - 2008

Así mismo, cuando la barrera para acceder a los servicios de salud se relaciona con los gastos de bolsillo que los usuarios deben asumir, se encuentra que el mayor volumen de gastos para la atención de sus necesidades en salud, obedece a gastos en medicamentos, el cual en el año 2007 comprendió el 37,6% del total de los gastos mensuales a nivel nacional, seguido por el transporte que correspondió con el 19,1% y el gasto en consulta particular con el 11, 2%. (Ver Tabla 3)

Tabla 3. Gasto mensual de bolsillo según concepto de gasto
(en miles de pesos)

Concepto	Gasto Consulta Externa	Gasto Hospitalización	Total
Por cuota moderadora del POS por la consulta (cuota de recuperación) o copago	23.245	85.559	108.804
Por vale o bono de medicina prepagada	1.059	181	1.240
Por consulta particular	48.197	67.259	115.457
Por medicamentos	161.934	35.435	197.369
Por materiales u otros elementos para la atención	13.719	13.294	27.014
Por exámenes de laboratorio o Rayos X	47.631	9.836	57.466
Por férulas, ortopédicos u otros elementos para la salud	7.678	766	8.444
Por otros procedimientos de tratamiento, como terapia, inyecciones o sesiones educativas	18.665	4.488	23.143
Por transporte de ida y vuelta	82.202	28.440	110.642
Por alimentación	19.836	16.542	36.378
Por alojamiento	3.404	3.106	6.510
Por otra cosa como fotocopias	2.931	1.926	4.875
Total	430.491	266.834	697.324

Fuente. Colombia Encuesta Nacional de Salud 2007. Ministerio de la Protección Social.

El costo creciente de la atención de las necesidades en salud de la población, donde el precio de los medicamentos consume la mayor destinación presupuestal tanto desde los gobiernos como desde los individuos, ha impulsado que cada vez tome mayor fuerza el movimiento de Medicina Basada en la Evidencia, el cual busca vigilar y certificar el desempeño de los proveedores de atención en salud.

En términos generales, la implementación de programas de Medicina Basada en la Evidencia persigue una gestión más eficiente de los recursos. Con este fin son desarrolladas y/o adoptadas Guías de Práctica Clínica, que a través de diversas metodologías como la revisión sistemática y el consenso entre expertos, definen los diversos procedimientos que los profesionales de salud deben seguir para una atención efectiva y eficiente de determinada necesidad en salud. Una vez consolidadas las Guías y/o Protocolos de Atención, son presentadas a tomadores de decisiones como Gobiernos y Administradores de los Sistemas e Instituciones de Salud, para que las diversas tecnologías y procedimientos que fueron

respaldadas con evidencia de eficacia suficiente, sean aprobadas para su inclusión en los planes de atención en salud para la población.

Por el contrario, tecnología sanitaria que no alcanza a demostrar una relación de costo-efectividad, costo-utilidad ó costo-beneficio favorable, para atender dada necesidad en salud, no es recomendada para ser aprobada, con la consecuente negación de recursos para su autorización o financiamiento.

En el caso de Colombia con la Ley 1438 de 2011 que reformó el Sistema General de Seguridad Social en Salud, se creó también el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud, como una corporación sin ánimo de lucro de naturaleza mixta, de la cual hace parte, entre otros, las sociedades científicas y la Academia Nacional de Medicina. Esta entidad es la responsable de la evaluación de tecnologías en salud basada en la evidencia científica; y sus orientaciones son un referente para la definición de planes de beneficios. (Art. 92 Ley 1438 de 2011)

En los casos en que las preferencias individuales o el juicio clínico del profesional tratante, considere que la mejor alternativa para un paciente dado, según sus características particulares, sea el diagnóstico, tratamiento y/o cuidado con una tecnología sanitaria no incluida dentro del plan de atención general; los usuarios de los servicios de salud deben autofinanciar con mayor frecuencia la atención de su necesidad en salud.

Así la garantía social de que los servicios de salud son distribuidos en condiciones de calidad, equidad y uso eficiente de los recursos; parecen ahora estar soportados sobre los procesos de certificación de diverso orden. Christensen et al, (2007) señalan como recientemente, se han promovido estudios para investigar la suscripción de profesionales y organizaciones de salud a “mejores prácticas” Esta situación es evidenciada en el afán de las Organizaciones por Certificar sus Procesos en Gestión de Calidad dentro del esquema ISO por ejemplo. (Ariza, D., Gómez, M., León, F., 2007) En Colombia para el sector Salud certificaciones tipo ISO deben sumarse a los Procesos de Acreditación de carácter voluntario, y la

Habilitación dentro del Sistema Único de Registro para Prestadores, con carácter obligatorio.

Adicionalmente, es requerida con carácter obligatorio la Certificación en Buenas Prácticas Clínicas, para las Instituciones Prestadoras de Servicios en Salud que esperan participar en Investigación Clínica. Vale la pena aquí señalar, que es a través de la Investigación Clínica que la evidencia que soportará las decisiones frente a la evaluación de eficacia y seguridad de la tecnología sanitaria es recogida. Para la toma de estas decisiones es fundamental también el reconocimiento del sector, como uno de los que mayor grado de cambio tecnológico e innovación reviste.

Así pues, desde la misma expedición de la norma que exigió la obligatoriedad de la Certificación en Buenas Prácticas Clínicas, diversos actores del sector a través de boletines de prensa han manifestado como la Resolución 2378 / 2008 abre una oportunidad para la alineación de la Investigación Clínica en Colombia, con los requisitos de Organizaciones de reconocimiento mundial como la FDA o la EMA. Sin embargo, anticiparon también que la aplicación de esta normatividad en nuestro país, antes que contribuir al desarrollo de la investigación en el corto plazo, levantaría barreras a la misma, dada la falta de experticia técnica y la limitación de recursos del ente regulador (INVIMA) para hacerse cargo de la certificación de los centros de Investigación. Así mismo, se señalaba como limitante que los Centros de Investigación no habían aún desarrollado alternativas de gestión específicas que les permitieran articular el conocimiento adquirido en la prestación de los servicios de salud y la coordinación de los múltiples agentes participantes en el entorno de la Investigación Clínica.

3.1 Generalidades del Sistema General de Salud en Colombia

El sistema de salud colombiano implementado desde el año 1993, está basado en el modelo anglosajón de privatización y regulación de servicios públicos y simula un mercado competitivo, donde el regulador (Ministerio Salud) establece un precio (Unidad de Pago por capitación UPC) y un producto (Plan Obligatorio de Salud - POS) que las organizaciones, tanto públicas como privadas, deben brindar a los consumidores o usuarios de los servicios. (Chicaíza, L., 2002)

Los servicios de salud son prestados por entidades públicas, privadas o mixtas a las que los usuarios se encuentran afiliados por libre elección, y dentro de dos regímenes generales: contributivo y subsidiado. Los afiliados al régimen contributivo (cotizantes y sus beneficiarios) son personas vinculadas a través de contrato de trabajo, los servidores públicos, los pensionados y jubilados y los trabajadores independientes con capacidad de pago.

En el régimen subsidiado se encuentran las personas sin capacidad de pago para cubrir el monto total de la cotización, razón por la cual son subsidiadas por el Sistema General de Seguridad Social en Salud. De otro lado, se encuentran los vinculados, como régimen transitorio, que atiende las necesidades de aquellas personas sin capacidad de pago pero que no reúnen todavía las condiciones necesarias para ser beneficiarias del régimen subsidiado.

El Plan Obligatorio de Salud POS en Colombia, está configurado por el conjunto de tecnologías en salud a que tiene derecho, en caso de necesitarlo, todo afiliado al Sistema General de Seguridad Social en Salud y cuya prestación debe ser garantizada por las Entidades Promotoras de Salud EPS. (Comisión de Regulación en Salud. Acuerdo 029, 2011)

Con la reciente actualización del POS (Acuerdo 029 Diciembre, 2011) quedaron definidas las tecnologías sanitarias a las que los usuarios de los servicios de salud tendrán acceso, vía financiación del Estado. Las tecnologías que no se encuentran listadas dentro del Plan Obligatorio sólo podrán autorizadas a los usuarios en caso

de ser requeridas, si una junta técnico-científica definida para tal fin, así lo determina. Los comités técnico científicos deberán estar integrados por médicos científicos y tratantes. Bajo ninguna circunstancia el personal administrativo de las Entidades Promotoras de Salud integrará estos comités (Art. 26, Ley 1438 Enero 2011)

En caso contrario, el usuario podrá apelar a instancias legales como la Acción de Tutela para la autorización del servicio, o financiar el acceso al mismo con sus propios recursos. Vale la pena mencionar que los principios que orientan la inclusión de una tecnología sanitaria dentro del POS son los de integralidad, territorialidad, complementariedad, pertinencia demográfica y epidemiológica, costo-efectividad, eficiencia y sostenibilidad financiera, participación, transparencia, competencia, corresponsabilidad y calidad. En contraposición, los criterios que determinan la exclusión explícita de una tecnología dentro del POS obedecen a que la tecnología sea considerada como cosmética, estética, suntuaria; o las de carácter experimental o sobre la cuales no se tenga evidencia científica, de seguridad o costo efectividad, que haya sido reconocida por las autoridades nacionales.

Ahora desde la perspectiva de la oferta del servicio, las firmas involucradas son las de aseguramiento: Empresas Promotoras de salud EPS y Administradoras de Régimen Subsidiado ARS, que ejercen labores administrativas como la afiliación de usuarios, la contratación y organización de servicios, y de financiamiento como la gestión de recursos, manejo del riesgo y reaseguramiento. Desde luego las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud IPS, que asumen directamente la prestación del servicio, son componente fundamental en la organización de la oferta. (Chicaíza, 2002)

Las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS) son clínicas y hospitales públicos y privados, consultorios, laboratorios, centro de atención básica y demás centros de servicios de salud y profesionales que, agrupados o individualmente, ofrecen sus servicios mediante las EPS. Las IPS cuentan con autonomía técnica y

financiera y deben contar con sistemas de registro y control de costos y de calidad.

Para el funcionamiento del sistema se requiere entonces de la acción coordinada y especializada de los diferentes actores, que en términos generales tienen bajo su responsabilidad las siguientes funciones: regulación del sistema, afiliación de usuarios, administración de recursos y prestación de servicios.

Ahora bien, en el escenario de Investigación Clínica, es importante tener en cuenta que el desarrollo de los Protocolos de Investigación es realizado dentro de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS). En ese orden de ideas, son estas Instituciones (IPS) las que deben Certificarse en Buenas Prácticas Clínicas para poder participar en investigación. En este caso también, la Industria Farmacéutica como patrocinadora de los estudios asume algunas funciones de las que tradicionalmente sólo es responsable la firma aseguradora: contratación y organización de servicios, definición del paquete y protocolo de atención y pago de todos servicios – costos en los que la Institución y el paciente (usuario) incurra por participar dentro de un protocolo de investigación como mecanismo para atender una necesidad en salud.

Así pues, vía participación en estudios clínicos muchos de los costos asociados a la atención de necesidades en salud, que deberían ser cubiertos por el asegurador, las instituciones o los pacientes, son trasladados a la Industria Farmacéutica, en aras de garantizar que los protocolos serán conducidos de acuerdo a las especificidades que exige el patrocinador.

3.2 Gestión del servicio para la Conducción de Estudios Clínicos.

Cada estudio clínico es conducido siguiendo un protocolo detallado, usualmente desarrollado por la firma patrocinadora. El protocolo de investigación define los criterios de elegibilidad de los pacientes, a través de la formulación precisa de criterios de inclusión y exclusión. Así mismo, establece los procedimientos que

deben ser realizados, los test que deben ser aplicados y precisa los datos que deben ser recolectados.

Dependiendo de aspectos como el tamaño de la muestra de pacientes que se espera reclutar, la indicación del medicamento de estudio y la fase de desarrollo en que este se encuentra, el patrocinador contrata múltiples centros de investigación dentro de los cuales se desarrollará el estudio. El equipo que estará a cargo de la conducción del protocolo está principalmente conformado por un investigador principal, sub-investigador(es) y el coordinador del estudio. Personal adicional estará involucrado en el estudio de acuerdo con las necesidades específicas del mismo: radiología, laboratorio clínico, enfermería, psicología, etc. (Fisher, J. 2006)

Un contrato entre el patrocinador y cada investigador (Centro de Investigación) refleja el número de pacientes que el centro acuerda reclutar, el presupuesto y duración del estudio, y los detalles sobre cómo el protocolo será implementado y monitoreado. Los honorarios por participación son pagados por el patrocinador al centro de investigación, de acuerdo con los procedimientos realizados y el reclutamiento de pacientes.

En este sentido, Huckman & Zinner (2007) equiparan los centros de investigación con el funcionamiento de una fábrica, donde el producto final es un paciente de estudio completamente evaluado. El contrato entre el patrocinador y el centro de investigación especifica la cantidad de producto requerido (objetivo de enrolamiento), el precio (presupuesto para cada paciente incluido), la fecha esperada de entrega (duración del periodo de enrolamiento). Así mismo, el protocolo contiene las especificaciones del producto, los cuales deben ser idénticos en todos los centros participantes. Cada sitio, sin embargo, toma decisiones administrativas y operacionales concernientes a las estrategias que se implementaran para conducir eficientemente el estudio; estrategias que se relacionan por ejemplo con la búsqueda de pacientes y la asignación de actividades – responsabilidades al equipo participante.

No obstante la semejanza en los sitios con respecto a los términos y requerimientos para un estudio dado, la estructura organizacional de los centros de investigación difiere dramáticamente (Huckman, R.S., Zinner, D.E., 2008) En esa medida, los autores analizaron y compararon el desempeño de 320 centros de investigación en Estados Unidos agrupados para el análisis de acuerdo con el nivel de focalización / especialización en la conducción de estudios clínicos. Así distinguieron tres categorías que permiten describir el nivel de focalización en los centros de investigación:

- Fábrica focalizada: corresponde con centros dedicados exclusivamente a la conducción de protocolos de investigación. La especialización se encuentra presente al nivel de la firma.
- Planta dentro de una planta: la unidad de investigación funciona como una Unidad de Negocios independiente, dentro una organización que presta servicios de salud.
- Fábrica sin focalización: se reconocen allí instituciones que integran la conducción de ensayos clínicos con la atención tradicional de pacientes.

Frente al nivel de especialización, los autores argumentan que tal como propone la teoría administrativa tradicional, la especialización del trabajo propicia el incremento en la productividad. En ese orden de ideas, dentro de la Administración de Estudios Clínicos se evidencia la vigencia del Modelo de Gerencia Científica propuesto por F. Taylor para quien a través de Unidades de Planeación se debe proyectar el trabajo, programar las tareas y definir las instrucciones mediante un sistema de control de ruta de trabajo tales como flujogramas y cronogramas, analizar los costos de producción, estandarizar los métodos y tiempos de trabajo y pagar por rendimiento. (Taylor F., 1929; Martínez, C. 1999)

Sin embargo, los autores no encuentran una diferencia significativa en el desempeño evidenciado entre los centros con dedicación exclusiva a la conducción de estudios clínicos; y aquellos que cuentan con una unidad especializada que asume las funciones del centro de investigación.

Por el contrario, centros de atención sanitaria sin focalización específica en estudios clínicos, participando en ellos de forma esporádica como alternativa a la atención médica regular, como fuente adicional de ingresos económicos o respondiendo al mero interés académico, evidencian consistentemente menores tasas de reclutamiento de pacientes, tiempos más prolongados para la culminación de cada fase del estudio y más dificultades para responder eficientemente a las expectativas del patrocinador frente al monitoreo del estudio.

3.3 Gestión del Servicio y Especialización en los Centros de Investigación Clínica Colombianos

El proceso de Certificación en Buenas Prácticas Clínicas implementado tras la obligatoriedad en el cumplimiento de la Resolución 2378 /2008 del INVIMA, para los centros que conducen Investigación Clínica, bien puede leerse como una estrategia que además de buscar la alineación de la práctica clínica de Colombia con los estándares internacionales, propende por lograr la especialización de algunos Centros de Investigación (IPS) en la prestación de servicios directos a la Industria Farmacéutica.

En consecuencia, la aplicación de la norma en tanto visitas del Ente Regulador (INVIMA) a los Centros de Investigación para verificación de cumplimiento en los requerimientos establecidos, se ha concentrado en la revisión de procedimientos estandarizados (*Standar Operacional Procedures SOPs*) que las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) hayan construido para dar cuenta de la capacidad institucional para conducir estudios clínicos.

En ese mismo sentido, las listas de chequeo construidas por el INVIMA como herramienta de verificación, giran en torno a la comprobación de recursos humanos, físicos y tecnológicos que las IPS hayan destinado exclusivamente para procesos de Investigación. Todo esto en aras desde luego de la especialización de

los servicios, pero sin una clara argumentación del porque los recursos destinados a la atención médica de rutina, no pueden ser compartidos con los recursos destinados a la atención de pacientes participantes en Protocolos de Investigación Clínica.

Como resultado, la mayoría de las IPS que en 2008 presentaron ante el INVIMA solicitud de Certificación en Buenas Prácticas Clínicas tras la radicación del Plan Gradual de Cumplimiento que debía estar a más tardar implementado a Diciembre de 2010, se han visto avocadas a desistir del Proceso de Certificación, dada la gran inversión de recursos que esto exige y la escasa rentabilidad que tal inversión les generaría.

Las visitas de certificación en BPC realizadas a la fecha por el INVIMA, se han caracterizado por la exigencia a las Instituciones de recursos exclusivos al servicio de la Investigación. Estos recursos oscilan en algunos tan razonables como la dedicación exclusiva de personal a cargo de la Conducción de los Estudios Clínicos, como la contratación de Coordinadores de Estudio y la conformación o contratación de servicios especializados como los provistos por los Comités Científicos y de Ética en Investigación Institucionales, que garanticen la evaluación y seguimiento de los Estudios Clínicos dentro de los estándares internacionales; hasta la disponibilidad de servicios exclusivos de Farmacia también certificadas en Procesos de Buena Práctica y Manufactura o de Laboratorios Clínicos con personal y recursos exclusivos, que también deben estar Certificados en Calidad según las particularidades de los servicios que ofrecen.

Construir procesos independientes de la atención clínica de rutina y que reflejen cada uno de los pasos a seguir para evaluar y conducir eficientemente un protocolo de investigación clínica, con exclusividad en la asignación de recursos, ha sido una demanda de la que la mayoría de instituciones han desistido, dado que en un entorno de recursos escasos, debe privilegiarse la prestación de servicios propios a la misión organizacional: prestar servicios de salud de acuerdo a las condiciones exigidas por el asegurador (EPS) y el Sistema General de Salud (POS).

Como consecuencia, a Diciembre de 2011 solo 85 Instituciones Prestadoras de Servicios en Salud (IPS) han logrado la Certificación en Buenas Prácticas Clínicas expedida por el INVIMA, luego de un desgastante y costoso proceso de adecuación a los lineamientos exigidos y del cual desafortunadamente en algunos casos, no se ha obtenido todavía retorno alguno, dada la falta de nuevos protocolos de Investigación dentro de los cuales la Industria Farmacéutica los haya seleccionado para participar y donde los acuerdos interinstitucionales hayan permitido avanzar.

Es decir, gestión eficiente desde los diversos componentes que hacen parte de la evaluación y desarrollo de Protocolos de Investigación: Aprobación Ética, Científica y Administrativa por parte de las IPS para la conducción del Protocolo; Aprobación Regulatoria (INVIMA); Monitoreo desde de la firma patrocinadora al interior de la filial y en coordinación con el Equipo Central a nivel mundial, y desde luego, adecuadas estrategias de gestión que permitan el buen desarrollo del protocolo de Investigación, en lo referente a inclusión de pacientes y seguimiento dentro del estudio con adherencia al Protocolo de Investigación.

Así pues, de todas las IPS registradas en el país dentro del Sistema Único de Habilitación para prestadores de Servicios de Salud, y que según la Encuesta Nacional de Salud de 2007 se totalizan como **5.112 IPS con infraestructura institucional** (es decir, excluyendo las IPS que funcionan como consultorios individuales, los centros exclusivamente de servicios diagnósticos o cosméticos, y las IPS de las Fuerzas Miliare y la Policía) tan solo **85 centros (IPS)** de acuerdo con los criterios de evaluación acogidos por el INVIMA, estarían a la fecha en capacidad de conducir Estudios Clínicos en Colombia. (INVIMA. Portal Organizacional. Instituciones Certificadas en Buenas Prácticas Clínicas. Último Acceso Abril 2012)

Dentro de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud IPS que ha recibido la Certificación en BPC, pueden distinguirse 26 Centros de Investigación ubicados dentro de Hospitales de III y IV Nivel de Atención, con infraestructura suficiente para atender las diferentes especialidades médicas. Dentro de este grupo, en 19

Hospitales, mayormente de carácter universitario, las funciones específicas de Investigación Clínica son coordinadas por una Oficina, Unidad o Instituto de Investigación, que funciona como una Unidad de Negocios Especializada al interior de la Organización, semejante a la estructura de “planta dentro de una planta”, propuesto por Huckman, R.S., Zinner, D.E., 2008.

Los otros 7 Hospitales son Empresas Sociales del Estado E.S.E, ubicadas 2 de ellas en Bogotá, las cuales mayormente prestan atención dentro de la práctica clínica de rutina pero han mostrado un interés creciente en la participación en estudios clínicos, como oportunidad para alcanzar el acceso temprano a tecnología sanitaria en desarrollo. La gestión de la Investigación Clínica dentro de estas IPS se asemeja con la gestión sin focalización descrita por Huckman & Zinner.

Finalmente, se contabilizan 59 Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud que funcionan como Centros de Investigación Clínica, pocos de ellos con dedicación exclusiva al desarrollo de Protocolos de Investigación, sin atención de pacientes dentro del esquema de consulta médica regular, pero que evidencian alta especialización en el desarrollo de procedimientos orientados exclusivamente a las necesidades de la Industria Farmacéutica para la conducción eficiente de Protocolos de Investigación Clínica.

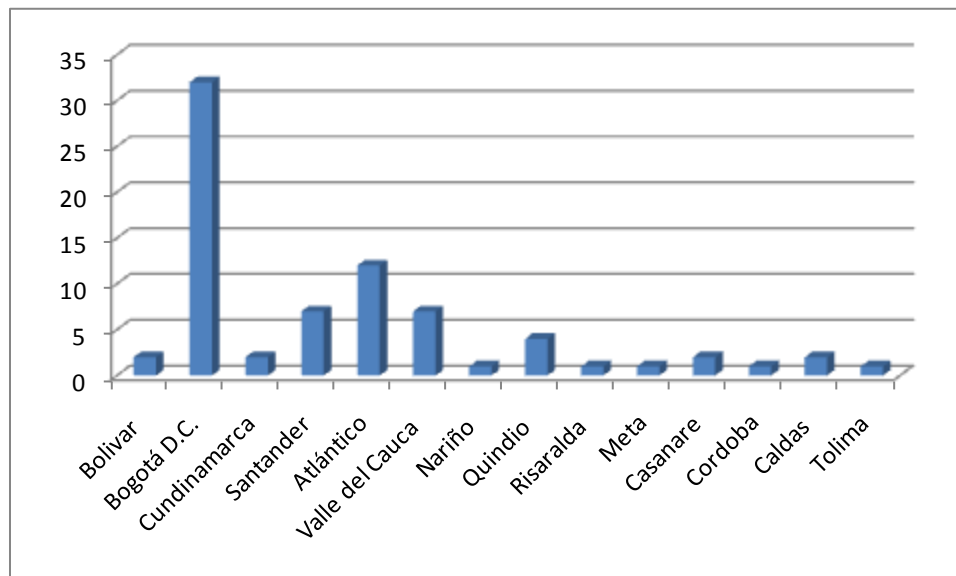
En las gráficas 4, 5 y 6 se presenta una distribución de los Centros de Investigación a la fecha certificados en Buenas Prácticas Clínicas en Colombia.

Gráfica 6. Tipología de los Centros de Investigación Certificados en BPC



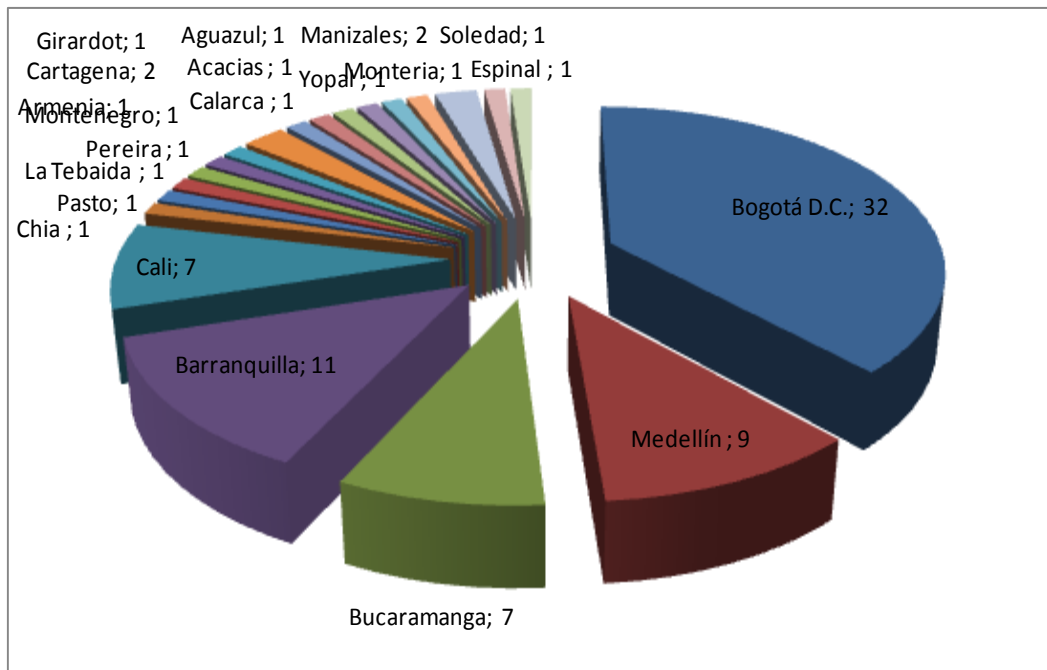
Fuente. INVIMA. Instituciones Certificadas en Buenas Prácticas Clínicas.
Último Acceso Abril 2012

Gráfica 7. Participación Departamentos Centros Investigación Certificados BPC



Fuente. INVIMA. Instituciones Certificadas en Buenas Prácticas Clínicas.
Último Acceso Abril 2012

Gráfica 8. Distribución Centros de Investigación Certificados BPC



Fuente. INVIMA. Instituciones Certificadas en Buenas Prácticas Clínicas. Último Acceso Abril 2012

Resulta llamativo sin embargo, el hecho que desde la perspectiva de los Prestadores del Servicio, las condiciones de la planta física y los recursos físicos, humanos, técnicos y tecnológicos que hacen posible la prestación de servicios de salud en términos de calidad, eficiencia, respeto y confidencialidad hacia los pacientes y los mismos profesionales, recibió una valoración positiva en la Encuesta de Salud 2007. Así pues los porcentajes asociados a la percepción positiva de las condiciones físicas y el tiempo disponible para la atención de la consulta ambulatoria / externa en los diferentes servicios tanto en las IPS del sector público y privado, oscilaron entre un 80% y un 95,8% de satisfacción, con resultados ligeramente superiores en el sector privado. (Encuesta Nacional de Salud, 2007)

La misma disponibilidad de recursos y de procesos específicos para la atención de la población, es la que hace posible que las Instituciones Prestadoras de Salud cuenten en Colombia con Certificado de Habilitación de la Secretaria de Salud correspondiente a cada Distrito, y en muchos casos con Sistemas de Acreditación

y Gestión de Calidad. Situación que se contrapone, a la escasísima capacidad aparente de las Instituciones para participar en los términos exigidos por el INVIMA, de los Procesos de Investigación Clínica.

Como resultado, ante una oportunidad que aparece promisorio para el avance de la Investigación Clínica en Colombia, la Industria Farmacéutica como principal patrocinador de la misma, se ha mantenido aún conservadora en la inclusión de las filiales colombianas para comprometer metas considerables de reclutamiento de pacientes dentro de sus estudios clínicos. Máxime dentro de aquellos de carácter estratégico para las diversas compañías, en términos de moléculas para las que se está recolectando la evidencia que permitirá la presentación para aprobación de entidades reguladoras como la FDA en Estados Unidos o la EMA en la Unión Europea.

4. Consideraciones Finales

Como se ha sostenido a lo largo de este documento, el crecimiento de la Investigación Clínica en Colombia, configura una oportunidad de desarrollo económico para la Nación, con inyección de recursos y fortalecimiento del capital social de nuestra población, dado que las inversiones son concentradas en uno de los sectores más sensibles de la sociedad: la distribución y acceso a los servicios de salud.

Se reconoce que el país ha avanzado en el desarrollo de capacidades para la investigación y ha incrementado considerablemente el número de profesionales con maestrías y doctorados formados tanto en el país como en el exterior, quienes están contribuyendo al desarrollo de la Investigación en el país. Esta condición se manifiesta en los indicadores favorables publicados por el Observatorio Colombiano de Ciencia y Tecnología 2006 -2011, los cuales a su vez reportan la concentración de las capacidades de Investigación en el país precisamente en el área de Ciencia y Tecnología de la Salud, sector que ocupa el segundo lugar en número de grupos de investigación registrados / avalados y el primer lugar en número de proyectos de Investigación aprobados por la autoridades competentes, dentro del periodo 2006 – 2011. (Observatorio Colombiano de Ciencia y Tecnología, 2011)

Dentro de un entorno favorecedor, a través de la participación en estudios clínicos multicéntricos, las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud pueden recibir recursos que contribuyan al mejoramiento de sus laboratorios, unidades de diagnóstico, y del servicio farmacéutico, por ejemplo. También la prestación de servicios de salud dentro de los más altos estándares de calidad es estimulada, dadas las exigencias de los lineamientos internacionales y los requerimientos de calidad de la industria farmacéutica, los Comités de Ética y las Entidades Reguladoras, a cargo de la vigilancia de los procesos y la información derivada de la atención de pacientes.

Desde la perspectiva de los pacientes, los protocolos de Investigación clínica ofrecen oportunidades para que los pacientes puedan beneficiarse de la tecnología sanitaria en desarrollo, dentro de un modelo de atención en salud sin costo directo para ellos, y percibiendo los beneficios de una atención médica que persigue una comprensión en profundidad de la enfermedad, la adherencia a los tratamientos, el seguimiento y vigilancia más cercana en la presentación de eventos adversos a los medicamentos y el análisis de los múltiples factores que contribuyen en el éxito o fracaso de una estrategia terapéutica. También con el reembolso de gastos de bolsillo a los pacientes, se eliminan algunas de las barreras de acceso de la población a los servicios médicos.

Desde luego, la generación de nuevas fuentes de empleo para profesionales, principalmente de ciencias de salud, administrativas y sociales, constituye otra oportunidad de desarrollo para regiones consolidadas y emergentes. Posterior al respectivo entrenamiento de profesionales en Investigación Clínica, las compañías farmacéuticas directamente o a través de Organizaciones de Investigación por Contrato CROs, pueden disponer de servicios especializados para satisfacer las necesidades crecientes del sector, en cada eslabón del proceso de desarrollo, comercialización y vigilancia de medicamentos. Así mismo, es propiciada la generación de empleos alrededor de del eje principal de la cadena de valor en la conducción de estudios clínicos por concepto de importaciones, exportaciones, impuestos, traducciones, servicios de laboratorio clínico, mensajería, administración de sistemas de información y manejo de datos, entre otros.

No obstante los beneficios que pueden percibirse a través de la participación de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud en Colombia, es también fundamental mantener una vigilancia estrecha a los propósitos que la investigación clínica puede perseguir. El aprovechamiento de carencias o necesidades insatisfechas en salud debe ser cuidadosamente custodiado, para evitar que el afán por responder a las expectativas de las compañías patrocinadoras se

privilegio sobre el bienestar individual de los pacientes, o sobre la sostenibilidad financiera de nuestro sistema de salud, permitiendo que sean otros actores como la industria farmacéutica, en lugar del Gobierno, las que definan las condiciones bajo las cuales deben ser distribuidos los servicios de salud en nuestro país.

Otro aspecto sobre el cual debe centrarse la atención para la consolidación de las IPS como centros de Investigación, se relaciona con una estructura de costos que en realidad genere valor a las Organizaciones y sobre todo a los Procesos de Investigación Clínica. Debe tenerse precaución en el sobre costeo que se está evidenciando para los procedimientos que son facturados directamente a la Entidad Patrocinadora, o sobre los posibles recobros al Sistema de Salud, por procedimientos, servicios o intervenciones que en efecto fueron ya facturadas al patrocinador.

Es decir, la gestión financiera en los centros de investigación debe caracterizarse por la generación de utilidades que propicien la sostenibilidad de la Organización, que reconozcan las necesidades específicas y por ende cuantifiquen los costos de participar en Investigación, para que a partir de este conocimiento, pueda estimarse de forma más responsable la factibilidad de una Institución para participar dentro de un Protocolo de Investigación: Evaluación Factibilidad Clínica, Capacidades Institucionales y Evaluación Financiera del Proyecto.

Será entonces un sólido proceso de evaluación institucional, resultante de la implementación de estrategias de gestión para la investigación, el que también permitirá la liberación de cargas para el Sistema de Salud, que transfiriendo algunos costos al Patrocinador en los términos pactados por los contratos para la conducción de cada protocolo de investigación, estará en capacidad potenciar el crecimiento favorable de los centros de Investigación.

5. REFERENCIAS

Abadía, O., Oviedo, D. (2009) **Itinerarios burocráticos de la salud en Colombia**. Grupo de investigación Antropología Médica Crítica. Centro de Estudios Sociales. Universidad Nacional de Colombia: Bogotá, 2009

ACRO Association of Clinical Research Organizations. Portal Organizacional. URL Disponible en: <http://www.acrohealth.org/cro-market1.html>

Adams, V., Miller, S., Craig, S., Sonam, N., Varner, M. (2005) **The Challenge of Cross-Cultural Clinical Trials Research: Case Report from the Tibetan Autonomous Region, People's Republic of China**. *Medical Anthropology Quarterly*. New Series, Vol. 19, No. 3 (Sep., 2005), pp. 267-289 Published by: [Blackwell Publishing](#) on behalf of the [American Anthropological Association](#) Disponible en: <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/3655363>

Ariza, D., Gómez, M., León, F. (2007) **¿Es viable la ISO 14000 para el contexto colombiano? Una aproximación a partir del análisis de casos**. Revista Facultad de Ciencias Económicas. Universidad Militar Nueva Granada. Vol. XV (1) Junio 2007 pp. 183-198. Disponible en: <http://www.redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/909/90915110.pdf>

Arriagada, I., Aranda, M., Miranda, F. (2005) **Políticas y programas de salud en América Latina. Problemas y propuestas**. Políticas Sociales 114. División de Desarrollo Social de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) Santiago de Chile. Disponible en: http://www.eclac.org/publicaciones/xml/7/23777/sps114_lcl2450.pdf

Azoulay, Pierre (2004) **Capturing Knowledge within and across Firm Boundaries: Evidence from Clinical Development**. *The American Economic Review*. Vol. 94, No. 5 (Dec., 2004), pp. 1591-1612. Published by: [American Economic Association](#) <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/3592835>

COLOMBIA. Comisión de Regulación en Salud. **Acuerdo 029 del 28 de Diciembre de 2011 Por el cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud**. Bogotá, 2011

COLOMBIA. **Ley 1438 del 19 de Enero de 2011. Por medio de la cual se Reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones**. Bogotá, 2011

COLOMBIA. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. (2008) **Resolución 2378 de 2008 Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos**. Colombia, Junio 27 de 2008

COLOMBIA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. INVIMA. Sala Especializada de Medicamentos. Portal Organizacional <http://www.invima.org.co>

COLOMBIA. Observatorio Colombiano de Ciencia y Tecnología (2011) **Indicadores de Ciencia y Tecnología, Colombia 2011** / Mónica Salazar [et al.] Bogotá Disponible en: <http://www.ocyf.org.co>

Chicaíza, L. (2002) **El Mercado de la Salud en Colombia y la Problemática del Alto Costo**. Problemas del Desarrollo. Revista Latinoamericana de Economía. Vol. 33 No. 131, X-XII/ 2002, pp. 163-187

Choi Ju C., Won Kim, S., Beom Kim, J. (2010) **Globalizing Business Ethics Research and the Ethical Need to Include the Bottom-of-the-Pyramid Countries: Redefining the Global Trials as Business Systems and Institutions**. Journal of Business Ethics (2010) Vol. 94 pp. 299-306

Christensen, M.C., Moskowitz, A., Talati, A., Nelson, R., Rosenberg, N., Gelijns, A. (2007) **On the Role of Randomized Clinical Trials in Medicine**. Economics of Innovation & New Technology. Vol. 16 (5), July, pp.357-370

Citeline (2011) **Pharma RD Annual Review, 2011**. London: UK, URL Disponible en: <http://www.citeline.com/wp-content/uploads/Citeline-Pharma-RD-Annual-Review-2011.pdf>

Clark, Todd D y cols. (2009) **The case for Globalization: Ethical and Business Considerations in Clinical Research**. Value of Insight Consulting, Inc. July 21, 2009 Disponible en: <http://www.acrohealth.org/globalization-white-paper.html>

CEPAL (2010) **Población y Salud en América Latina y el Caribe: retos pendientes y nuevos desafíos**. Comité especial de la CEPAL sobre población y desarrollo. Santiago de Chile, Mayo 2010 Disponible en: http://www.eclac.cl/publicaciones/xml/8/39438/LCL3216_CEP2010.pdf

CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN – ICH (1996) **Requerimientos Técnicos para el Registro de productos farmacéuticos para uso en humanos. Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la Buena Práctica Clínica**. Geneva, Switzerland ICH. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073128.pdf>

Drummond, M., O'Brien, B., Stoddart, G., Torrance, G. (2001) **Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria**. Ediciones Díaz de Santos, 2 Edición en español. Madrid: 2001

Eichler, H-G., Kong, S.X. Grégoire, J. P. (2006) **Outcomes Research Collaborations between Third-Party Payers, Academia, and Pharmaceutical Manufacturers. What Can We Learn from Clinical Research?** *The European Journal of Health Economics*. Vol. 7, No. 2 (Jun., 2006), pp. 129-135

Emanuel, E., Wendler, D., Killen, J., Grady, C. (2004) **What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research.** *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 189, No. 5 (Mar. 1, 2004), pp. 930-937. Published by: [The University of Chicago Press](#). Disponible en: <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/30075913>

Fajardo-Caballero, N., Bayona, A. (2011) **Investigación Clínica en Perú: situación actual y perspectivas.** *Revista Soc. Perú Medicina Interna* 2011; Vol. 24 (4) pp. 199 – 206 Disponible en:

http://medicinainterna.org.pe/revista/revista_24_4_2011/investigacion_clinica_en_peru.pdf

Ferguson, P.R. (2002) **Patients' Perceptions of Information Provided in Clinical Trials.** *Journal of Medical Ethics*. Vol. 28, No. 1 (Feb., 2002), pp. 45-48. Published by: [BMJ Publishing Group](#). <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/27718821>

Feussner, J., Burris, J.F., McGlynn, G., Lavori, P (2002) **Enhancing Protections for Human Participants in Clinical and Health Services Research: A Continuing Process.** *Medical Care*. Vol. 40, No. 9, Supplement: Making Informed Consent Meaningful (Sep., 2002), pp. V4-V11 .Published by: [Lippincott Williams & Wilkins](#). Disponible en: <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/3767522>

Fisher, J.A. (2006) **Coordinating “Ethical” Clinical Trials: The Role of Research Coordinators in the Contract Research Industry.** *National Institute of Health. Social Health Illn.* September; 28 (6): 678 - 994

Fortes Lorenzo, C. (2006) **Los instrumentos normativos en ética de la investigación en seres humanos en América Latina: Análisis de su potencial eficacia.** En: Keyeux, G., Penschaszadeh, V., Saada, A. (Coord.) **Ética de la investigación en seres humanos y políticas de salud pública.** Bogotá: UNESCO. Red Latinoamericana y del Caribe. Universidad Nacional de Colombia. Instituto de Genética, 2006

Girotra, K., Terwiesch, C., Ulrich, K. (2007) **Valuing R & D Projects in a Portfolio: Evidence from the Pharmaceutical Industry.** *Management Science*. Vol. 53, No. 9 (Sep., 2007), pp. 1452-1466 Published by: [INFORMS](#). Disponible en: <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/20122302> / URL: <http://www.jstor.org/stable/20122302>

Goozner, Merrill. (2004) **La píldora de los 800 millones de dólares.** Bogotá: Grupo Editorial Norma, 2004. Traducción Adriana de Hassan. Goozner, Merrill. *The 800 Million Pill.* University of California Press, 2004

Grupo de Protección Social. (2010) **Colección de Estudios sobre Protección Social.** Centro de Investigación para el Desarrollo CID. Universidad Nacional de Colombia: Bogotá

Huckman, R., Zinner, D. (2008) **Does Focus Improve Operational Performance? Lessons from the Management of Clinical Trials.** *Strategic Management Journal*. Harvard Business School Boston, Vol. 29, No. 2 (Feb., 2008), pp. 173-193. Published by: [John Wiley & Sons](http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/20142009)<http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/20142009>

Jamtvedt, G., Young JM, Kristoffersen DT., O'Brien MA., Oxman AD. (2007) **Auditoría y comunicación de los resultados: efectos sobre los resultados en la práctica profesional y la atención de la salud.** *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* 2007, Número 4, artículo n.º: CD000259. DOI: 10.1002/14651858.CD000259.pub2 Disponible en: http://apps.who.int/rhl/effective_practice_and_organizing_care/cd000259/es/index.html

Martínez, C. (1999) **Administración de Organizaciones. Productividad y Eficacia.** 2 Ed. Facultad de Ciencias Económicas. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 1999

Mirowski, P. & Van Horn, R. (2005) **The Contract Research Organization and the Commercialization of Scientific Research.** *Social Studies of Science*. Vol. 35, No. 4 (Aug., 2005), pp. 503-548. Published by: [Sage Publications, Ltd.](http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/25046658)<http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/25046658>

Moreno Exebio, L. (2004) **Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina.** *Acta Bioethica*. v.10 n.2 Santiago 2004. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S1726-569X2004000200012&script=sci_arttext

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS 2004) **Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Acceso equitativo a los medicamentos esenciales: un marco para la acción colectiva.** Ginebra, 2004 Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4964s/s4964s.pdf>

Ortún-Rubio, V., Pinto-Prades, J.L., Puig-Junoy, J. (2001) **La Economía de la salud y su aplicación a la evaluación.** *Atención Primaria*. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. 27(1): 62-64

Ortún-Rubio, V., Pinto-Prades, J.L., Puig-Junoy, J. (2001) **El establecimiento de prioridades.** *Atención Primaria*. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. 27(9): 673-676

Piachaud, B.S. (2002) **Outsourcing in the pharmaceutical manufacturing process: an examination of the CRO experience.** *Technovation* 22 (2002) 81-90 Disponible en www.elsevier.com/locate/technovation

Pérez Manchín, M., Arabetti, C. **Disposiciones emitidas en la República Argentina para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.** *Revista Cubana Salud*

Pública V.36 n.2 Ciudad de La Habana Mayo-jun. 2010. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-4662010000200015&script=sci_arttext&lng=es

Petryna, Adriana (2005) **Ethical Variability: Drug Development and Globalizing Clinical Trials.** *American Ethnologist*. Vol. 32, No. 2 (May, 2005), pp. 183-197. Published by: [Blackwell Publishing](#) on behalf of the [American Anthropological Association](#). Disponible en: <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/3805277>

Programa Nacional de Gerencia en Ciencia y Tecnología. (1994) **Gerencia en Ciencia y Tecnología.** SECAB: 2 Edición. Bogotá

RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA (2005) **IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC) BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC).** Documento IV-3 DOCUMENTO DE LAS AMÉRICAS. República Dominicana. Disponible en:

www.paho.org/Spanish/AD/.../IVCONF_BPC-propuesta-esp.doc

Rettig, R.A. (2000) **The industrialization of clinical research.** Health Affairs, V.19 No. 2 (2000): 129-146

Rodríguez, J., Ruiz, F., Peñaloza, E., Eslava, J., Gómez, C., Sánchez, H., Amaya, J., Arenas, R., Botiva, Y. (2009) **Encuesta Nacional de Salud 2007.** Resultados Nacionales. Ministerio de la Protección Social. COLCIENCIAS. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá

Rodríguez, O. (2007) **Regulación macroeconómica y equidad.** En: Restrepo, D. **Equidad y Salud. Debates para la acción.** Colección la Seguridad Social en la encrucijada. Centro de Investigaciones para el Desarrollo. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 2007

Rothaermel, F. & Deeds. (2004) **D. Exploration and Exploitation Alliances in Biotechnology: A System of New Product Development.** *Strategic Management Journal*. Vol. 25, No. 3 (Mar., 2004), pp. 201-221. Published by: [John Wiley & Sons](#). <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/20142114>

Rudholm, Niklas. (2004) **Approval Times and the Safety of New Pharmaceuticals.** *The European Journal of Health Economics*. Vol. 5, No. 4 (Dec., 2004), pp. 345-350. Published by: [Springer](#). <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/3570059>

Ruiz Morales, A., Morillo Zárate, L. (2004) **Epidemiología Clínica: Investigación Clínica aplicada.** Bogotá: Editorial Médica Internacional, 2004

Sacristán, J.A., Badía, X., Rovira, J. (1995) **Farmacoeconomía: Evaluación Económica de Medicamentos.** Ed. Médicos S.A. España.

Shah, Sonia (2003) **Globalization of Clinical Research by the Pharmaceutical Industry**. *International Journal of Health Services*, Vol. 33 No. 1, pp 29-36, 2003

Taylor, F. (1929) **Principios y aplicación de la Organización Científica del Trabajo**. Madrid

Toole, Andrew (2007) **Does Public Scientific Research Complement Private Investment in Research and Development in the Pharmaceutical Industry?** *Journal of Law and Economics*. Vol. 50, No. 1 (Feb., 2007), pp. 81-104. Published by: [The University of Chicago Press](http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/4498021)<http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/4498021>

Weisz, G., Cambrosio, A. Keating, P. Knaapen, L., Schlich, T., Tournay, V.(2007) **The Emergence of Clinical Practice Guidelines**. *The Milbank Quarterly*. Vol. 85, No. 4 (Dec., 2007), pp. 691-727. Published by: [Blackwell Publishing](http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/25098179) on behalf of [Milbank Memorial Fund](http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/25098179). <http://www.bases.unal.edu.co:2065/stable/25098179>

Williford, W., Krol, W., Bingham, S., Collins, J., Weiss, D. (1995) **The Multicenter Clinical Trials Coordinating Center Statistician: "More than a Consultant**. *The American Statistician*, Vol. 49, No. 2 (May, 1995), pp. 221-225