

## MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

### RESOLUCIONES EJECUTIVAS

#### RESOLUCIÓN EJECUTIVA NÚMERO 270 DE 2016

(septiembre 28)

por la cual se decide el recurso de reposición Interpuesto contra la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016.

El Presidente de la República de Colombia, en ejercicio de las facultades que le confiere el artículo 491 de la Ley 906 de 2004, conforme a lo previsto en los artículos 74 y 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, y

#### CONSIDERANDO:

1. Que mediante Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016, el Gobierno Nacional concedió la extradición del ciudadano colombiano Gennie Alberto Moreno Valencia, identificado con cédula de ciudadanía número 6103594, para que comparezca a juicio ante las autoridades de los Estados Unidos de América, por los siguientes cargos:

**“Cargo Tres:** Concierto para distribuir cinco kilogramos o más de cocaína, con el conocimiento y la intención de que dicha cocaína sería importada a los Estados Unidos; pero únicamente por el periodo posterior al 4 de abril del año 2009.

**Cargos Cinco al Ocho:** Distribuir e intentar distribuir cinco kilogramos o más de cocaína, con la intención y el conocimiento de que la cocaína sería importada ilícitamente a los Estados Unidos desde un lugar fuera de los Estados Unidos, y ayuda y facilitación de dicho delito; y,

**Cargo Nueve:** Concierto para lavar dinero mediante:

(i) la realización de transacciones financieras, las cuales involucraron las utilidades provenientes del tráfico de narcóticos; y

(ii) el transporte, transmisión y transferencia de instrumentos monetarios y fondos desde México y Colombia, con la intención de promover el tráfico de narcóticos.

Los anteriores cargos se encuentran mencionados en la acusación sustitutiva número 06-CR-91(S-6)(SLT), dictada el 6 de febrero de 2014, en la Corte Distrital de los Estados Unidos para el Distrito Este de Nueva York...

En la misma decisión, el Gobierno nacional **negó la extradición** del ciudadano colombiano Gennie Alberto Moreno Valencia, por el **Cargo Tres** (Concierto para distribuir cinco kilogramos o más de cocaína, con el conocimiento y la intención de que dicha cocaína sería importada a los Estados Unidos), mencionado en la acusación sustitutiva número 06-CR-91 (S-6)(SLT), dictada el 6 de febrero de 2014, en la Corte Distrital de los Estados Unidos para el Distrito Este de Nueva York, **en lo que respecta a los hechos ocurridos con anterioridad a 3 de abril de 2009, teniendo en cuenta que por estos mismos hechos, el señor Moreno Valencia ya fue juzgado y condenado en Colombia, y frente a los cuales la Corte Suprema de Justicia emitió concepto desfavorable a la extradición.**

En el citado acto administrativo el Gobierno Nacional resolvió, en uso del poder discrecional que la ley le otorga, **no diferir la entrega** de este ciudadano por razón de la condena de cincuenta y cuatro (54) meses de prisión que le fue impuesta el 30 de septiembre de 2010, por el Juzgado Penal del Circuito Especializado de Descongestión de Tumaco, Nariño, por el delito de concierto para delinquir agravado.

2. Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 67 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, la anterior decisión se notificó personalmente al abogado defensor del ciudadano requerido, el 13 de julio de 2016, situación comunicada a este último mediante oficio OF116-0018819-OAI-1100 del 14 de julio de 2016.

Tanto al abogado defensor como al ciudadano requerido se les informó que contra la decisión del Gobierno nacional procedía el recurso de reposición, indicándoles que la oportunidad para hacerlo era dentro de los diez (10) días siguientes a la fecha de la diligencia de notificación personal.

3. Que estando dentro del término legal, el apoderado del ciudadano Gennie Alberto Moreno Valencia, mediante escrito radicado el 28 de julio de 2016 en el Ministerio de Justicia y del Derecho, interpuso recurso de reposición contra la Resolución Ejecutiva

número 138 del 27 de mayo de 2016, con el propósito de que se revoque la decisión y en su lugar se niegue la extradición.

4. Que el mencionado recurso está fundamentado en los siguientes argumentos:

Manifiesta el recurrente que la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016 es contraria a derecho, violatoria de la dignidad humana, el derecho a la salud y a la vida, al estar claramente demostrado el grave estado de salud en que se encuentra el señor Moreno Valencia.

Indica que en la etapa judicial del trámite manifestó a la Corte Suprema de Justicia que el ciudadano requerido se ubica en un grado de inimputabilidad por encontrarse enfermo, diagnosticado como *“trauma craneo encefálico severo por heridas de proyectil de arma de fuego, quedando como secuela un síndrome convulsivo de difícil manejo”*.

Afirma que la Sala de Casación Penal de la Corte Suprema de Justicia, de manera equivocada, señaló en su concepto que no existía condición de inimputabilidad y, vulnerando los derechos fundamentales del ciudadano requerido, únicamente exhortó al Gobierno nacional para que obtuviera un compromiso del Estado requirente en el que se garantizara el derecho a la salud y a la vida del ciudadano **Gennie Alberto Moreno Valencia**. Considera que tal decisión en ningún momento se compadece con la condición médica de su representado y que es claramente contraria a la ley.

Después de plasmar algunas consideraciones sobre el estado de salud y los conceptos de “estado grave por enfermedad” y “enfermedad muy grave”, afirma el recurrente que el señor **Moreno Valencia** sufrió un atentado con arma de fuego, el cual le generó cuatro impactos de bala en su rostro que tiene alojados en su cráneo, situación que le produce convulsiones, dolor de cabeza, mareo, pérdida de la memoria del tiempo y el espacio, relajación de esfínteres, alucinaciones, entre otras complicaciones; y que debido a los ataques epilépticos repentinos ha sufrido caídas estrepitosas con fracturas y golpes muy fuertes en su cuerpo, citando los episodios ocurridos en el año 2009, 2012, 2014, 2015 y los más recientes en los meses de junio y julio de 2016.

Manifiesta el recurrente que el Gobierno nacional con su decisión está violando los derechos fundamentales constitucionalmente protegidos de su representado, en particular, la dignidad humana y el derecho a la salud y a la vida. Afirma que la existencia de una enfermedad grave del ciudadano requerido que condiciona su calidad de vida, no tiene protección por parte del Gobierno colombiano tal como lo ordena la Constitución Política; y que ante la falta de cumplimiento de las obligaciones que en materia de salud tiene el Estado, solicitó a la Fiscalía General de la Nación que se le practicara al señor **Moreno Valencia**, un nuevo dictamen médico legal a fin de establecer el grave estado de salud en que se encuentra.

La defensa cuestiona la actividad del Estado en este caso, indicando que el ciudadano requerido, privado de la libertad y en condición de indefensión total al padecer una enfermedad que ha minado su capacidad física y moral, ha tenido que recurrir a mecanismos judiciales para hacer valer sus derechos cuando debería ser el Estado quien le brinde protección y no exponerlo a una mayor situación de indefensión; y agrega, que la existencia de los tratados de extradición no priva a los nacionales de sus derechos ni le da al Estado la potestad para no cumplir con sus obligaciones o violar la Constitución o la ley.

Reitera que es deber del Estado garantizarle a los asociados condiciones de vida dignas y menciona que aspectos como la salud de la persona requerida están inmersos en las causales facultativas para conceder o no la extradición, los cuales deben ser valorados a la luz de la legislación interna de cada Estado y para este caso, es clara la complicada

### LA IMPRESA NACIONAL DE COLOMBIA

Informa que como lo dispone el Decreto número 53 de enero 13 de 2012, artículo 3°, del Departamento Nacional de Planeación, a partir del 1° de junio de 2012 los contratos estatales no requieren publicación ante la desaparición del Diario Único de Contratación Pública.

**DIARIO OFICIAL**

Fundado el 30 de abril de 1864  
Por el Presidente **Manuel Murillo Toro**  
Tarifa postal reducida No. 56

DIRECTOR: **PAULO EMILIO GUERRERO IBARRA**

MINISTERIO DEL INTERIOR

IMPRENTA NACIONAL DE COLOMBIA

**PAULO EMILIO GUERRERO IBARRA**

Gerente General (e)

Carrera 66 N° 24-09 (Av. Esperanza-Av. 68) Bogotá, D. C. Colombia  
Conmutador: PBX 4578000.

e-mail: [correspondencia@imprenta.gov.co](mailto:correspondencia@imprenta.gov.co)

situación médica del requerido, siendo facultativo del Estado colombiano determinar si con la entrega de la persona requerida se pone en riesgo su vida por razón del estado grave de salud en que se encuentra.

De manera subsidiaria, solicita el defensor que se considere por parte del Gobierno nacional negar la extradición en aplicación de razones humanitarias y compasivas teniendo en cuenta las condiciones médicas tan graves en las que se encuentra el ciudadano **Gennie Alberto Moreno Valencia**, tanto físicas como mentales, que se verán incrementadas con su traslado, poniendo en riesgo su vida, aunado a que la separación de su familia le desencadenaría una grave crisis emocional que pondría en riesgo total su salud mental.

Finalmente, solicita el recurrente que antes de que se resuelva el recurso de reposición se tenga en cuenta el resultado del dictamen médico legal cuya práctica solicitó a la Fiscalía General de la Nación y que en caso de que no se hubiera ordenado, pide al Gobierno nacional que se disponga la realización de una valoración médica a fin de conocer el estado grave de salud en que se encuentra el señor **Gennie Alberto Moreno Valencia**.

5. Que en relación con los argumentos expuestos en el recurso, el Gobierno nacional considera:

En la aplicación del mecanismo de la extradición deben garantizarse los derechos fundamentales de la persona reclamada, pues si bien es un instrumento de cooperación internacional, este no puede conllevar vulneración de las garantías constitucionales que tendría el connacional de haber sido juzgado en territorio colombiano.

En cuanto al derecho a la salud, la extradición no se constituye en una situación que menoscabe o impida que la persona reclamada continúe recibiendo los tratamientos médicos o asistenciales que requiera, así como los cuidados y medidas paliativas que su estado de salud pueda estar demandando.

La aprobación de la extradición de una persona que padece alguna enfermedad, o deterioro en su estado de salud, para que comparezca a juicio ante las autoridades de otro Estado que la acusan de cometer unos presuntos hechos delictivos, no es una decisión que pueda catalogarse como contraria a derecho según lo indica el recurrente.

En el presente caso, es importante resaltar que el estado de salud del ciudadano **Gennie Alberto Moreno Valencia** fue objeto de análisis y pronunciamiento tanto por la Corte Suprema de Justicia como por el Gobierno nacional.

En efecto, la Sala de Casación Penal de la Corte Suprema de Justicia en pronunciamiento del 2 de septiembre de 2015, al resolver la solicitud probatoria presentada por el defensor del ciudadano requerido y el Ministerio Público, encontró procedente ordenar la práctica de los medios de convicción orientados a establecer las condiciones de salud del ciudadano requerido.

Así lo señaló la Honorable Corporación:

*“Así las cosas, se observa que la prueba deprecada por el defensor referente a la valoración por profesionales médicos legistas del Instituto Nacional Medicina Legal del (sic) **Gennie Alberto Moreno Valencia** resulta pertinente, al relacionarse con la eventual necesidad de señalar un condicionamiento especial, en caso de que el concepto a emitir por la Corte sea favorable a la extradición del citado, en aras de preservar tanto su salud como su vida, criterios que no son recientes para la Sala de Casación Penal. (CSJ.CP. 10 agosto 2005. Rad. 23013; CSJ.CP. 31 julio 2009. Radicado 30329 y CSJ CP. 16 junio 2010. Radicado 32238).*

2.2.2. Luego, se dispondrá al Instituto Nacional de Medicina Legal, en orden a establecer para el caso del requerido **Moreno Valencia**: a) Si en la actualidad padece de enfermedad física o mental; en caso positivo, sé (sic) determine cuál, b) Si tal padecimiento es de carácter transitorio o permanente, y, c) Qué tipo de tratamiento médico requiere para su atención.

2.2.3. Por consiguiente, es procedente, igualmente, la incorporación, no solo de la fotocopia de la Historia clínica anexada por el defensor del reclamado **Moreno Valencia**, sino también, por Secretaría de la Sala, se requerirá al Establecimiento de Reclusión la Picota y a la EPS Salud Total, para que facilite copia íntegra y actualizada de la historia clínica del mencionado, en tanto contiene el registro de los antecedentes de las patologías y tratamientos que ha recibido. (CSJ AP 3jul. 2013. Radicado 41270).

2.2.4 A su vez, se oficiará a la Fiscalía General de la Nación, por cuenta de quién se encuentra el solicitado **Moreno Valencia**, para efectos del trámite a que haya lugar a

fin de concretar la práctica de la prueba ordenada y se disponga su remisión al Instituto de Medicina Legal de Bogotá, dentro del término de cinco (5) días para la experticia requerida, con las medidas de seguridad del caso para evitar fuga o rescate.

2.2.5 Finalmente, por Secretaría se dispondrá el envío de la copia de la historia clínica del peticionado, la obrante en el proceso y la que se allegue de la EPS Salud Total, con destino al Instituto de Medicina Legal para que sea tenida en cuenta en el respectivo concepto que sobre el particular deba emitirse...”.

Finalizada la práctica de pruebas y presentados los alegatos finales por parte de la defensa y el agente del Ministerio Público, la Sala de Casación Penal de la Corte Suprema de Justicia emitió el respectivo concepto.

En dicho pronunciamiento, la Honorable Corporación se refirió al estado de salud del ciudadano requerido, desestimando los argumentos del defensor y precisando que no observaba afectación a los derechos fundamentales del señor **Gennie Alberto Moreno Valencia** ni la situación de inimputabilidad que alegaba el apoderado, exhortando sí al Gobierno nacional para que, en caso de conceder la extradición, se asegurara de que el Estado requirente le garantizará al requerido sus derechos a la salud y a la vida ofreciéndole los tratamientos médicos y atención que demandaran sus padecimientos, así como los cuidados necesarios para su traslado.

Al respecto, la Corte Suprema de Justicia, en el concepto emitido el 11 de mayo de 2016, señaló:

#### “9. Del estado de salud del requerido

Frente a la petición del defensor de **Gennie Alberto Moreno Valencia**, respecto a que su representado no debe ser extraditado por padecer enfermedad que lo ubica en un grado de inimputabilidad y haberse propuesto una objeción grave al dictamen médico legal, que implicaría la imposibilidad de que la Corte emita concepto favorable en atención a las normas internacionales de protección de derechos Humanos, tal postulación se despachará de forma desfavorable por improcedente.

Al respecto, del contenido del trámite de extradición no se avizora afectación a los derechos fundamentales del solicitado **Moreno Valencia**, ni la situación de inimputabilidad que ahora alega el apoderado judicial, es decir, no obra sentencia que decreta el estado mental del requerido, recordando en todo caso, que es una condición jurídica y no médica.

En efecto, el mismo dictamen pericial practicado a **Gennie Alberto Moreno Valencia** el 23 de octubre de 2015, concluyó frente a su enfermedad:

*‘Paciente con historia clínica anotada, actualmente sin signos de deterioro neurológico, quien aqueja cefalea permanente, episodios compulsivos generalizados recurrentes de 8 años de evolución y dolor crónico de espalda de 3 años de evolución, asociados a su diagnóstico de base. Durante la evaluación se encuentra paciente autónomo, quien puede valerse por sí mismo en todas sus rutinas diarias, hemodinámicamente estable y sin requerimiento de soporte hemodinámico en el momento de la presente valoración<sup>1</sup>’.*

En dicha valoración médica, se reseñaron los ítems propuestos por la Sala en auto de pruebas, así: (...)

Por lo anterior, se concluyó en el dictamen médico forense como impresión diagnóstica del peticionado:

1. Síndrome convulsivo crónico secundario a trauma craneoencefálico severo.
2. Fractura vertebral antigua de T-8 estable + discopatía T7 - T8 secundarias a episodio convulsivo.
3. Trauma en tobillo derecho en recuperación.
4. Sobrepeso.
5. Trastorno adaptativo + afecto depresivo en tratamiento<sup>2</sup>

Conforme lo expuesto, es improcedente la solicitud del defensor relacionada con suspender el presente trámite hasta que se resuelva la objeción por error grave del resultado médico legal, al no encontrarse situación fáctica que amerite diferir o retardar la emisión del concepto.

No obstante, en razón de los antecedentes médicos y la situación de salud del requerido **Gennie Alberto Moreno Valencia**, esta Sala exhortará al Gobierno nacional para que, en caso de conceder la extradición del citado, se asegure que el Estado requirente le garantice sus derechos a la salud y la vida, ofreciéndole los tratamientos médicos y atención que demanden sus padecimientos<sup>3</sup>, así como los cuidados necesarios para su traslado al país requirente.

En consecuencia, dicho experticio médico y hasta que no sea valorado por el servicio de salud del país solicitante debe obrar dentro de la documentación integrante del requerido, a fin de que se hagan las respectivas valoraciones médicas al citado **Moreno Valencia** y se garanticen sus derechos fundamentales en tal aspecto...”.

Por su parte, el Gobierno nacional, en la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016 a través de la cual decidió sobre la solicitud de extradición, dispuso advertir al Estado requirente sobre las condiciones de salud en que se encuentra el ciudadano **Gennie Alberto Moreno Valencia**, con el fin de que se le garanticen sus derechos a la salud y la vida, y se le brinden los tratamientos médicos y la atención que demanden sus padecimientos, así como los cuidados necesarios para su traslado como

<sup>1</sup> Dictamen médico forense de estado de salud número GCLF-DRB-21209-2015 del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Folio 402 cuaderno de la Corte.

<sup>2</sup> Cfr. Folio 401 cuaderno de la Corte.

<sup>3</sup> Recientemente se adoptó similar decisión en CSJ CP170-2015, Radicado 44512. En el mismo sentido, CSJ CP, 10 agosto 2005, Radicado 23013; CSJ CP, 31 julio 2009, Radicado 30329; CSJ CP, 16 noviembre 2010, Radicado 32238; y CSJ CP, 29 agosto 2012, Radicado 38722.



lo precisó la Honorable Corte Suprema de Justicia en su concepto, siendo importante tener en cuenta lo señalado en el Dictamen Médico Forense emitido el 23 de octubre de 2015 por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses en cuanto al tipode tratamientoque requiere el ciudadano requerido para su atención, así como las condiciones de traslado.

Adicionalmente, el Gobierno nacional dispuso remitir copia de dicha resolución al Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario (Inpec), a fin de que se adoptaran las medidas que se estimaran pertinentes para preservar la salud del ciudadano requerido, y a la Fiscalía General de la Nación, con el objeto de que, de considerarlo procedente y previamente a que se lleve a cabo la entrega, ordene una valoración médico legal que permita establecer que con el traslado de este ciudadano no se pone en riesgo su vida.

Finalmente, en el acto administrativo impugnado, el Gobierno nacional consideró oportuno que, por intermedio del Ministerio de Relaciones Exteriores y previamente a que se lleve a cabo la entrega del ciudadano requerido, el Estado requirente garantice, por vía diplomática, que al señor **Gennie Alberto Moreno Valencia** se le prestará el cuidado médico adecuado durante el tiempo de detención en los Estados Unidos de América.

Lo anterior implica que no podrá llevarse a cabo el traslado del requerido hasta tanto el país requirente ofrezca el cumplimiento de los condicionamientos impuestos por el Gobierno nacional.

Se advierte de lo expuesto, que en el procedimiento de extradición se garantizó el debido proceso y el derecho de defensa del reclamado y que tanto la Corte Suprema de Justicia como el Gobierno Nacional analizaron su situación de salud tomando las medidas necesarias para que al señor **Moreno Valencia** se le garanticen sus derechos fundamentales, en especial, la salud y la vida.

Es oportuno reiterar que la decisión sobre la solicitud de extradición no es una situación que menoscabe *per se* la salud del ciudadano requerido, en tanto que para todo detenido, independientemente del motivo de su reclusión, su salud y vida están amparadas por el Estado a través de las autoridades carcelarias quienes en su momento determinarán lo que sea pertinente para preservar esos derechos fundamentales, consideración que se aplica igualmente para los detenidos en el exterior, pues también a las autoridades extranjeras les corresponde velar por la salud y la vida de los detenidos.

Así lo ha precisado la Honorable Corte Constitucional:

*“Así las cosas, se concluye que el hecho de que una persona se encuentre reclusa en un establecimiento carcelario como consecuencia de una sanción penal, conlleva la suspensión y restricción de ciertos derechos. No obstante, **hay unas garantías que permanecen intocables, dentro de las cuales se encuentra el derecho a la salud.** Por tanto, el Estado adquiere la obligación de garantizar este derecho de la manera más efectiva posible en condiciones de integralidad, prontitud y continuidad, no solo por la relación que guarda este derecho con la dignidad humana, sino por la configuración de la situación de especial sujeción entre autoridad y recluso, dado que este último se encuentra imposibilitado para materializar su derecho libremente...”<sup>4</sup> (Se resalta).*

En este caso, atendiendo la solicitud del defensor y por conducto de la Dirección de Gestión Internacional de la Fiscalía General de la Nación, el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses realizó una nueva valoración médico legal al ciudadano Gennie Alberto Moreno Valencia.

En dicho dictamen<sup>5</sup> se pudo establecer, desde un punto de vista clínico forense, que el señor Moreno Valencia no cumple con criterios para dictaminar un Estado grave por Enfermedad. Así lo consignaron los profesionales forenses:

**“Conclusiones:** Con base en la documentación aportada y el examen clínico realizado, se concluye: 1. La condición clínica del señor Gennie Alberto Moreno Valencia, al momento de la presente valoración médico legal es estable, sin signos clínicos de inestabilidad neurológica, hemodinámica o metabólica, o condición de salud física que requieran manejo intrahospitalario o de urgencias en el momento. 2. Desde el punto de vista clínico forense, el paciente no cumple con criterios para dictaminar un Estado Grave por enfermedad. 3. Sugerencias y/o Recomendaciones. Debido a que sus enfermedades requieren de un seguimiento y control periódico adecuado, eficaz y oportuno, con el fin de prevenir más complicaciones propias de las mismas, se requiere garantizar, que le sean posibles sus controles médicos periódicos especializados por Neurología, Psiquiatría, Ortopedia, con la realización de los estudios pendientes. Se sugiere la toma de niveles sanguíneos del medicamento anticonvulsivo, así como de pruebas de función renal y hepática, para de esta forma lograr el ajuste de su dosis que permita un control más adecuado...” (Se resalta).

En esa medida, la argumentación del recurrente carece de sustento, pues si bien los quebrantos de salud que padece el señor **Moreno Valencia** requieren atención y tratamiento médico, su condición de salud no está calificada como “Estado grave por enfermedad”.

Ahora bien, respecto de la petición subsidiaria que hace el recurrente en aras de buscar que en aplicación de razones humanitarias y compasivas se niegue la extradición, debe decirse que tal solicitud no resulta procedente máxime que el Gobierno nacional en la discrecionalidad que le asiste adoptó una determinación que se sujetó de manera estricta a la normatividad aplicable, amparada en el concepto favorable de la Corte Suprema de Justicia y que como se indicó, fue expedida con plena observancia de los derechos y garantías fundamentales del ciudadano requerido, tomando así mismo, las medidas ne-

<sup>4</sup> Corte Constitucional. Sentencia T-126/15 del 26 de marzo de 2015. M. P. Gabriel Eduardo Mendoza Martelo.

<sup>5</sup> Dictamen médico forense de estado de salud número GCLF-DRB-15428-2016 del 19 de agosto de 2016.

cesarias para asegurar que en el país requirente se le garanticen los tratamientos médicos que demanden sus padecimientos de salud.

Es importante resaltar que el ciudadano requerido no queda desprotegido y tiene derecho a solicitar la asistencia consular en procura de hacer valer sus derechos y garantías fundamentales que no pierde por su calidad de extraditado. En ese sentido, puede elevar las solicitudes que considere pertinentes a los Consulados quienes prestan la asistencia necesaria a los connacionales que se encuentran detenidos en el exterior, esto dentro del marco de la Convención de Viena sobre Relaciones Consulares de 1963.

Para tal efecto, el Ministerio de Justicia y del Derecho remitirá copia auténtica de la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016, así como, del presente acto administrativo, a la Dirección de Asuntos Migratorios, Consulares y Servicio al Ciudadano del Ministerio de Relaciones Exteriores, a fin de que el respectivo Cónsul pueda, en caso de que el ciudadano requerido lo solicite, brindarle la respectiva asistencia, atendiendo de esta forma lo establecido en la Directiva Presidencial número 07 de 2005 y lo señalado por la Honorable Corte Suprema de Justicia en su concepto.

De conformidad con lo expuesto, teniendo en cuenta que el trámite de extradición del ciudadano colombiano **Gennie Alberto Moreno Valencia** se ha cumplido con plena observancia y acatamiento del debido proceso, que cuenta con el concepto previo y favorable de la Corte Suprema de Justicia y que con el presente recurso no se aportaron nuevos elementos de juicio que conduzcan a variar la decisión inicial, el Gobierno Nacional, en virtud de la discrecionalidad que le asiste, confirmará en todas sus partes la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016.

Por lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. Confirmar la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016, por medio de la cual se decidió sobre la solicitud de extradición del ciudadano colombiano Gennie Alberto Moreno Valencia, de conformidad con lo señalado en la parte motiva de esta resolución.

Artículo 2°. Ordenar la comunicación de la presente decisión al ciudadano requerido o a su apoderado, haciéndole saber que no procede recurso alguno, quedando en firme la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016, conforme lo establece el numeral 2 del artículo 87 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

Artículo 3°. Ordenar el envío de copia del presente acto administrativo a la Dirección de Asuntos Jurídicos Internacionales y a la Dirección de Asuntos Migratorios, Consulares y Servicio al Ciudadano del Ministerio de Relaciones Exteriores, al Juzgado Dieciocho de Ejecución de Penas y Medidas de Seguridad de Bogotá, al Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario Inpec y al Fiscal General de la Nación, para lo de sus respectivas competencias.

Artículo 4°. La presente Resolución rige a partir de la fecha de su comunicación.

**Publíquese en el *Diario Oficial*, comuníquese** al ciudadano requerido o a su apoderado, al Ministerio de Relaciones Exteriores, a la autoridad judicial, al Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario Inpec y a la Fiscalía General de la Nación, y **cúmplase**.

Dada en Bogotá, D. C., a 28 de septiembre de 2016

JUAN MANUEL SANTOS CALDERÓN

El Ministro de Justicia y del Derecho,

Jorge Eduardo Londoño Ulloa.

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 004490 DE 2016

(septiembre 27)

por la cual se expide la “Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos” y se dictan otras disposiciones.

El Ministro de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en el numeral 9 del artículo 2° del Decreto ley 4107 de 2011 y en desarrollo del artículo 22 del Decreto 1782 de 2014, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Decreto 1782 de 2014 estableció, con relación al párrafo transitorio del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.

Que los artículos 22 y 23 ibídem establecen que el Ministerio de Salud y Protección Social debe expedir, entre otras, la guía de evaluación de la inmunogenicidad para los medicamentos biológicos, tomando en consideración estándares internacionales si existen y que, para su adopción y elaboración, se observarán los principios de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, sin generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad.

Que la inmunogenicidad se define como la capacidad de una proteína terapéutica para generar respuestas inmunes frente a esta, y hacia proteínas semejantes o a formulaciones de las mismas y a inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados, que en ocasiones este tipo de respuestas pueden ser irrelevantes o indetectables.

Que la inmunogenicidad puede ser generada por cualquier medicamento biológico, independientemente de su condición de pionero o competidor, y puede tener consecuencias clínicas sobre su eficacia o su seguridad y, dado lo anterior, no es posible determinar *ex ante* cuáles son las pruebas particulares para evaluar la inmunogenicidad de todos los productos; sin embargo, existen modelos y lineamientos que, aplicados caso a caso, aportan información determinante como herramientas de caracterización, que van desde las pruebas analíticas hasta las *in vivo* y deben ser aplicadas para evaluar cada caso en concreto.

Que la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud de este Ministerio, para la elaboración y construcción de la guía de evaluación de la inmunogenicidad para los medicamentos biológicos de que trata la presente resolución, se apoyó en los documentos 1) “*Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products*”, emitida en agosto de 2014 por las siguientes entidades: Center for Drug Evaluation and Research (CDER) y Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la Agencia Sanitaria de Estados Unidos, Food And Drug Administration (FDA), adscrita al U.S. Department of Health and Human Services y 2) “*Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins*” emitida en diciembre de 2007 por el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la Agencia Sanitaria Europea, European Medicines Agency (EMA) (Documento Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006).

Que en cumplimiento de lo previsto en el artículo 2.2.1.7.3.6. del Decreto 1074 de 2015 Único Reglamentario del Sector Comercio, este Ministerio, mediante oficio 201524001786361, solicitó concepto previo al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, para determinar si lo aquí propuesto debía surtir el proceso de consulta pública ante la Organización Mundial del Comercio (OMC), ante lo cual la Dirección de Regulación de dicho Ministerio, mediante radicado 2-2015-018313 del 11 de noviembre de 2015, manifestó que, si bien el proyecto no constituye un obstáculo técnico al comercio, debe surtir el trámite de “*notificación ante la OMC, Comunidad Andina y demás socios comerciales en acatamiento del principio de transparencia*”.

Que, atendiendo el anterior concepto, la propuesta de guía de evaluación de la inmunogenicidad de medicamentos biológicos de que trata el presente acto administrativo fue objeto de notificación a la Organización Mundial del Comercio (OMC), mediante la signatura G/TBT/N/COL/196/Add.4, del 2 de marzo al 26 de mayo de 2016, y sobre la misma los países miembros de dicha Organización y de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) y demás socios comerciales de Colombia no presentaron observaciones.

Que conforme con lo anteriormente señalado, se hace necesario establecer los lineamientos a seguir por los solicitantes de registros sanitarios de medicamentos biológicos y que deberán observar para la evaluación de la inmunogenicidad de medicamentos biológicos que se importen al país o se produzcan en el territorio nacional, en aras de salvaguardar la salud de la población usuaria de este tipo de productos.

En mérito de lo expuesto,

#### RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto*. La presente resolución tiene por objeto expedir la “*Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos*” contenida en el Anexo Técnico que forma parte integral del presente acto administrativo.

Artículo 2°. *Ámbito de aplicación*. Las disposiciones previstas en la presente resolución aplican a:

2.1. Las personas naturales y jurídicas que soliciten registros sanitarios de medicamentos biológicos que se pretendan producir en el territorio nacional o importar al país.

2.2. Los titulares de registro sanitario de medicamentos biológicos que soliciten la renovación de registro.

2.3. La autoridad sanitaria del orden nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

Parágrafo. Se exceptúa del cumplimiento de lo previsto en la presente resolución a las vacunas, que se regulan por lo dispuesto en la Resolución 1606 de 2014 o la norma que la modifique o sustituya.

Artículo 3°. *Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad para evaluación de competidores*. Para proteínas terapéuticas competidoras, la extensión y tiempo de los estudios clínicos de inmunogenicidad dependerá del grado de similitud físico-química y funcional entre la proteína terapéutica objeto de evaluación y el producto de referencia (o estándar farmacopeico de referencia, en lo que se refiere a la fase de caracterización físico-química).

Artículo 4°. *Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realicen comparaciones para evaluación de cambios en el proceso de manufactura*. La necesidad, extensión y tiempo de los estudios clínicos de inmunogenicidad se deberá evaluar, teniendo en cuenta el grado de similitud físico-química y funcional del producto elaborado bajo las nuevas condiciones frente al producto previamente aprobado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

Artículo 5°. *Vigilancia poscomercialización*. El titular de registro sanitario de medicamentos biológicos deberá entregar al Invima, como parte de los informes periódicos de seguridad, un análisis de los resultados de la evaluación y caracterización de la inmunogenicidad, como es el caso de la valoración de Anticuerpos Antifármaco (ADA) en pacientes colombianos, y cuya periodicidad se realizará teniendo en cuenta la “*Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad de los Medicamentos Biológicos*”. De acuerdo con los resultados de la evaluación, el Invima podrá modificar la batería de ensayos y la periodicidad de su realización.

Parágrafo 1°. Para las solicitudes de los registros sanitarios de medicamentos biológicos nuevos y que hayan sido objeto de comercialización en otros países, el interesado debe aportar los análisis de la información poscomercialización de la población allí expuesta. En caso de renovación, se deben adjuntar, además de los informes periódicos aquí señalados, los reportes de eventos adversos que se hubieran presentado y una evaluación de la inmunogenicidad que responda a la gestión y minimización de dichos eventos.

Parágrafo 2°. La vigilancia de los eventos adversos asociados a la inmunogenicidad, en el marco de las actividades de vigilancia poscomercialización, se hará de acuerdo con lo establecido en el plan de gestión de riesgo de medicamentos biológicos y de las buenas prácticas de farmacovigilancia, incluyendo la farmacovigilancia activa de estos productos, a la que se refiere el Decreto 1782 de 2014 o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 6°. *Medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones*. El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución dará lugar a la aplicación del **régimen de control y vigilancia sanitaria, medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones** contenidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 7°. *Notificación*. La presente resolución se notificará a la Organización Mundial de Comercio (OMC), Comunidad Andina de Naciones (CAN) y al Tratado de Libre Comercio (TLC G3), a través del Sistema de Información sobre Medidas de Normalización y Procedimientos de Evaluación de Conformidad.

Artículo 8°. *Vigencia*. La presente resolución empezará a regir un (1) año después de la fecha de su publicación, de conformidad con lo previsto en el numeral 5 del artículo 9 de la Decisión Andina 562.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 27 de septiembre de 2016.

El Ministro de Salud y Protección Social,

Alejandro Gaviria Uribe.

#### ANEXO TÉCNICO

#### GUÍA DE EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD PARA LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS (PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS)

##### TABLA DE CONTENIDO

##### PARTE I. ASPECTOS GENERALES

1. **INTRODUCCIÓN**
2. **ANTECEDENTES**
3. **CONSECUENCIAS CLÍNICAS**
  - 3.1. Consecuencias para la eficacia
  - 3.2. Consecuencias para la seguridad
    - 3.2.1. *Anafilaxis*
    - 3.2.2. *Síndrome de liberación de citoquinas*
    - 3.2.3. *Reacciones de infusión*
    - 3.2.4. *Reacciones no agudas*
    - 3.2.5. *Reactividad cruzada a proteínas endógenas*
4. **RECOMENDACIONES PARA LA MITIGACIÓN DEL RIESGO DE INMUNOGENICIDAD EN LA FASE CLÍNICA DEL DESARROLLO DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS**
  - 4.1. Ensayos para anticuerpos antifármacos (ADA)
  - 4.2. Consideraciones sobre las muestras de anticuerpos para productos específicos
  - 4.3. Dosificación
  - 4.4. Eventos adversos
  - 4.5. Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones.
  - 4.6. Seguimiento poscomercialización
5. **FACTORES ESPECÍFICOS DE LOS PACIENTES Y LOS PRODUCTOS QUE AFECTAN LA INMUNOGENICIDAD**
  - 5.1. Factores específicos de los pacientes que afectan la inmunogenicidad
    - 5.1.1. *Estado inmunológico y competencia del paciente*
    - 5.1.2. *Sensibilización anterior / historia de alergias*
    - 5.1.3. *Vía de administración, dosis y frecuencias de administración*
    - 5.1.4. *Estado Genético*
    - 5.1.5. *Estado de Inmunotolerancia a la proteína endógena*
  - 5.2. Factores específicos de los productos que afectan la inmunogenicidad
    - 5.2.1. *Origen del producto (humano o foráneo)*
    - 5.2.2. *Estructura Molecular Primaria / Modificaciones postraslacionales.*
    - 5.2.3. *Estructura Cuaternaria: Agregados del Producto y Medición de los Agregados*
    - 5.2.4. *Glicosilación / Pegilación*
    - 5.2.5. *Impurezas con actividad coadyuvante*
    - 5.2.6. *Propiedades inmunomoduladoras de las proteínas terapéuticas*
    - 5.2.7. *Formulación*
    - 5.2.8. *Consideraciones sobre el sistema de envase/cierre*
    - 5.2.9. *Custodia del producto*



6.	CONCLUSIONES
PARTE II. DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS CONSECUENCIAS ADVERSAS DE RESPUESTAS INMUNES A PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS	
1.	DIAGNÓSTICO DE LA ANAFILAXIS
2.	SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS
3.	RESPUESTAS INMUNES NO AGUDAS
4.	RESPUESTAS DE ANTICUERPOS A LAS PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS
5.	UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS EN ANIMALES
PARTE III. DETALLES ADICIONALES SOBRE LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD	
1.	MODELOS PREDICTIVOS NO-CLÍNICOS
2.	DESARROLLO DE ENSAYOS PARA LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL Y CELULAR
2.1.	Ensayos estratégicos
2.2.	Ensayos para la detección de anticuerpos
2.3.	Caracterización de anticuerpos frente a proteínas terapéuticas
3.	DETALLES DE LOS MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD
3.1.	Ensayos para anticuerpos
3.2.	Características de los ensayos
3.3.	Estandarización, materiales de referencia y ensayos de validación

REFERENCIAS

PARTE I  
ASPECTOS GENERALES

1.	INTRODUCCIÓN
La presente guía tiene el propósito de proporcionar lineamientos a los solicitantes de registro sanitario de medicamentos biológicos. Dichos lineamientos se basan en la evaluación del riesgo, así como en la mitigación de las respuestas inmunes o las respuestas adversas inmunológicamente asociadas con las proteínas terapéuticas que afectan su seguridad y eficacia. Cualquier aproximación para la evaluación y mitigación de la inmunogenicidad está determinada por el análisis del caso concreto y debe tomar en consideración la evaluación del riesgo que se describe.	
Para propósitos de la presente guía, se entiende por <i>inmunogenicidad</i> la capacidad de una proteína terapéutica o de sus coadyuvantes de formulación o impurezas para generar una respuesta inmune frente a esta y hacia proteínas semejantes, y de inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados. La inmunogenicidad puede ser generada por cualquier medicamento biológico, independientemente de su condición de pionero o competidor, y puede tener consecuencias clínicas sobre su eficacia o su seguridad. Por lo anterior, no es posible determinar <i>ex ante</i> cuáles son las pruebas particulares para evaluar la inmunogenicidad de todos los productos; lo que existe son modelos y lineamientos que, aplicados caso a caso, aportan información determinante como herramientas de caracterización, que van desde las pruebas analíticas hasta las in vivo y deben ser aplicadas para evaluar la inmunogenicidad en el caso concreto.	
La Parte I “ <i>Aspectos Generales</i> ” describe las consecuencias clínicas importantes de respuestas inmunes a proteínas terapéuticas y proporciona recomendaciones para la mitigación y minimización del riesgo en la fase de desarrollo clínico y poscomercialización. También describe factores relacionados con pacientes y productos específicos que pueden afectar la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas. Para cada factor, se hacen recomendaciones dirigidas a los solicitantes de registro sanitario que pueden ayudarles a reducir la probabilidad de que estos productos generen una respuesta inmune no deseada.	
La Parte II “ <i>Diagnóstico y Fisiopatología de las Consecuencias Adversas de Respuestas Inmunes a Proteínas Terapéuticas</i> ” provee información suplementaria para el diagnóstico y fisiopatología de las consecuencias adversas particulares de respuestas inmunes a proteínas terapéuticas y una breve discusión de los usos de los ensayos en animales y la realización de pruebas de inmunogenicidad.	
La Parte III “ <i>Detalles Adicionales sobre los Métodos de Evaluación y Caracterización de la Inmunogenicidad</i> ” comprende información sobre los modelos predictivos no-clínicos y desarrollo de ensayos para la respuesta inmune humoral y celular, detalles de los métodos para la evaluación y caracterización de la inmunogenicidad.	
Esta guía comprende productos usados para modular o modificar la respuesta inmune, incluidos los que son antígeno-específicos, no cubre productos cuyo propósito es inducir una respuesta inmune específica para prevenir o tratar una enfermedad o condición (como vacunas para prevenir enfermedades infecciosas) o para potenciar la actividad de otras intervenciones terapéuticas.	
Adicionalmente, esta guía incluye los lineamientos generales que serán aplicados en cada situación particular, en consecuencia con la normativa nacional.	
2.	ANTECEDENTES
Las respuestas inmunes a las proteínas terapéuticas pueden significar problemas, tanto para la seguridad de los pacientes como para la eficacia de los productos. Los eventos adversos a nivel de la respuesta inmune, <i>como la anafilaxia, el síndrome de liberación de citoquinas y la neutralización de proteínas endógenas por reactividad cruzada</i> (Parte II), han ocasionado el abandono del desarrollo de proteínas terapéuticas que podrían	

haber sido eficaces. Las respuestas indeseadas a proteínas terapéuticas pueden también neutralizar su actividad biológica y resultar en eventos adversos que no solo inhiben la eficacia del medicamento biológico, sino que reaccionan de forma cruzada con su contraparte proteica endógena, generando una pérdida de su función fisiológica, por ejemplo anticuerpos neutralizantes frente a eritropoyetinas terapéuticas que causan aplasia pura de células rojas, por efecto neutralizante sobre la proteína endógena (Hermeling et ál. 2004; Rosenberg and Worobec 2004; Rosenberg and Worobec 2005; Koren et ál. 2008; Murphy 2011).	
Dado que la mayoría de los efectos adversos que resultan de la activación de una respuesta inmune a un medicamento biológico parecen estar generalmente mediados por mecanismos humorales, el anticuerpo circulante contra el medicamento biológico ha sido el principal criterio para definir una respuesta inmune a esta clase de productos (La mayoría de las respuestas de anticuerpos IgG and IgE están asociados con eventos adversos clínicos y su generación implica generalmente la colaboración entre antígenos específicos de células T ayudadoras y células B).	
Existen factores relacionados tanto con el producto como con el paciente que pueden afectar la inmunogenicidad frente a las proteínas terapéuticas. Estos factores son elementos críticos de la evaluación de riesgo de la inmunogenicidad. Idealmente, estos factores deben tomarse en consideración en las etapas tempranas del desarrollo de proteínas terapéuticas. El numeral 3 de la parte I contiene una discusión detallada de la naturaleza y los factores de riesgo para la respuesta inmune a las proteínas terapéuticas, así como las posibles estrategias de mitigación y minimización que podrían ser utilizadas.	
3.	CONSECUENCIAS CLÍNICAS
El tratamiento de pacientes con proteínas terapéuticas puede resultar en respuestas inmunes de variada relevancia clínica: desde generación de anticuerpos sin aparente manifestación clínica hasta reacciones adversas que amenazan la vida. Durante el desarrollo de proteínas terapéuticas, se debe procurar dilucidar los mecanismos inmunológicos que subyacen a la aparición de eventos adversos, pues esta información puede facilitar el desarrollo de estrategias para mitigar el riesgo de que se presenten (ver Parte I, numeral 3.2.). La extensión de la información requerida para realizar la evaluación riesgo-beneficio variará según el producto del que se trate, de acuerdo con su origen y características, la respuesta inmune relevante, la indicación en la enfermedad objeto de estudio y la población de pacientes expuesta.	
3.1.	Consecuencias para la eficacia
En pacientes tratados con proteínas terapéuticas, el desarrollo de anticuerpos puede limitar la eficacia del producto. Los anticuerpos neutralizantes pueden bloquear la eficacia de las proteínas terapéuticas al elegir como blanco dominios críticos para la eficacia. Por ejemplo, anticuerpos que se unen ya sea al dominio catalítico o al de unión o captación de una enzima terapéutica pueden conducir a la pérdida de la eficacia del producto.	
La pérdida de eficacia es problemática en todos los productos, pero es de mayor relevancia si el producto hace parte de una terapia vital. Los anticuerpos neutralizantes que reaccionan de manera cruzada con una contraparte endógena no redundante de la proteína terapéutica también impactan la seguridad, como se discute en el numeral 3.2.5. de la Parte I.	
Tanto los anticuerpos neutralizantes como los no neutralizantes pueden alterar la farmacocinética del producto por el incremento del aclaramiento (y por lo tanto reducir la vida media del anticuerpo en el suero) o, por el contrario, por el prolongamiento de la vida media del anticuerpo en el suero y la actividad del producto. Si un anticuerpo no neutralizante está presente en un título lo suficientemente alto puede unirse a un blanco equivocado de la proteína terapéutica por medio del receptor Fc (FcR) unido a las células, reduciendo o eliminando la eficacia del producto (Brooks et ál. 1998; Wang et ál. 2008). Aunque algunas respuestas de anticuerpos a las proteínas terapéuticas pueden no tener efecto aparente en la seguridad o eficacia clínicas, pueden promover la generación de anticuerpos neutralizantes vía el mecanismo de propagación epítope de respuesta de anticuerpos. (Disis et ál. 2004; Hintermann et ál. 2011).	
Los biomarcadores de farmacodinámica pueden ser útiles en la evaluación de las interferencias con la actividad del producto mediada por anticuerpos, aunque la correlación con la respuesta clínica es usualmente necesaria para determinar la relevancia clínica.	
3.2.	Consecuencias para la seguridad
Las consecuencias para la seguridad de la inmunogenicidad pueden variar ampliamente y a menudo son impredecibles en pacientes a los que se les administran proteínas terapéuticas. De esta manera, debe mantenerse un alto nivel de sospecha para los eventos clínicos que pueden originarse en tales respuestas, incluso si la evaluación de riesgo inicial sugiere un bajo nivel de inmunogenicidad. El solicitante debe proveer una base lógica del paradigma propuesto de evaluación de la inmunogenicidad. En los siguientes numerales se describen algunas de las más importantes preocupaciones sobre seguridad asociadas a la inmunogenicidad:	
3.2.1.	Anafilaxis
La anafilaxis es una reacción alérgica seria y aguda identificada por ciertas características clínicas. La definición actualmente aceptada se basa en criterios de diagnóstico clínico y no especifica un mecanismo inmunológico particular (Sampson et ál. 2006). Históricamente, la definición de anafilaxis ha invocado la participación de anticuerpos IgE específicos. Sin embargo, una definición tan mecánica puede ser problemática en el contexto del desarrollo de proteínas terapéuticas y en otros escenarios clínicos en los que no siempre es posible identificar un mecanismo inmunológico específico, como base del evento adverso. Para capturar todos los potenciales eventos adversos de interés, se recomienda identificar todos los casos que cumplan con los criterios clínicos de anafilaxis, independientemente de la fisiopatología presumida. Información adicional	

como la evaluación de la histamina y de la triptasa séricas, así como de las fracciones del complemento luego de una reacción o de la detección de anticuerpos IgE asociados a un producto específico, pueden ayudar a dilucidar la fisiopatología de la respuesta anafiláctica y, por lo tanto, guiar las estrategias de control y mitigación.

Más aún, la sola presencia de anticuerpos antifármaco (ADA) no es necesariamente predictiva de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad. Para determinar la relevancia clínica de estos anticuerpos es típicamente requerida una correlación con respuestas clínicas. La determinación del mecanismo subyacente, sin embargo, sigue siendo de interés porque la anafilaxis con confirmación de la participación IgE tiene ciertas implicaciones pronósticas para exposiciones repetidas y también para potenciales opciones terapéuticas de mitigación.

### 3.2.2. Síndrome de liberación de citoquinas

El síndrome de liberación de citoquinas es un complejo sintomático causado por la rápida liberación de citoquinas pro inflamatorias por células inmunes (Stebbins et ál. 2007; Stebbins et ál. 2013). Aunque el síndrome de liberación de citoquinas no está directamente relacionado con la inmunogenicidad, la manifestación clínica de dicho síndrome se puede sobreponer a anafilaxis y otras reacciones adversas inmunológicamente relacionadas. Distinguir este complejo sintomático de otros tipos de reacciones adversas es potencialmente útil para propósitos de mitigación del riesgo. Aunque los mecanismos subyacentes puedan no ser comprendidos en su totalidad, en algunos casos el mecanismo parece estar relacionado a la reactividad cruzada de células que activan receptores expresados en la superficie, los cuales son el objetivo de la proteína terapéutica (por ejemplo, CD28 expresado en células T). En la fase temprana del desarrollo clínico debe realizarse una evaluación basada en el riesgo, enfocada en el mecanismo de acción de la proteína terapéutica, así como en resultados de evaluaciones en animales e in vitro para determinar la necesidad de analizar niveles de citoquinas antes y después de la dosis (Los modelos animales en algunos casos pueden ser poco predictivos del comportamiento clínico, cuando se usen deberá definirse con claridad el valor agregado de la prueba y su potencial extrapolación en humanos). En caso de un evento adverso clínico, tal evaluación contribuye a la evidencia para apoyar el diagnóstico clínico del síndrome de liberación de citoquinas y contribuir a distinguirlo de otras reacciones medicamentosas agudas (por ejemplo, anafilaxis. Ver parte II, numerales 1 y 2).

### 3.2.3. Reacciones de infusión

Las proteínas terapéuticas pueden provocar un amplio rango de efectos agudos: desde leves reacciones sintomáticas hasta reacciones repentinas y fatales que en el pasado han sido frecuentemente agrupadas como “reacciones de infusión o de administración”. Aunque el término implica cierta relación temporal no está bien definido y pueden abarcar un amplio rango de eventos clínicos, incluida la anafilaxis y otros eventos que pueden no estar directamente relacionados con respuestas de anticuerpos, como el síndrome de liberación de citoquinas. En ausencia de una definición consensuada del término “reacción de infusión”, la categorización de ciertos eventos adversos como este, sin más detalles, es problemática y no se recomienda. Por lo tanto, es importante que los solicitantes describan detalladamente la temporalidad, la duración y las señales y síntomas específicos observados luego de la administración de un medicamento biológico y proveer información sobre estudios de los mecanismos de acción que puedan facilitar la estrategia de mitigación.

### 3.2.4. Reacciones no agudas

La anafilaxis, el síndrome de liberación de citoquinas y otras reacciones agudas están relacionadas temporalmente con la administración de proteínas terapéuticas. La hipersensibilidad retardada (como la enfermedad del suero) y las respuestas inmunes secundarias a formación de complejos inmunes tienen típicamente una manifestación subaguda. Como resultado, la asociación entre la administración del medicamento biológico y reacciones no agudas puede ser más difícil de establecer y la evaluación del mecanismo subyacente probablemente requiera el análisis de complejos inmunes circulantes y activación del complemento. Los signos clínicos pueden incluir fiebre, brotes, artralgia, mialgia, hematuria, proteinuria, serositis, complicaciones del sistema nervioso central, anemia hemolítica, frente a una continua respuesta de anticuerpos al medicamento biológico (Hunley et ál. 2004; Goto et ál. 2009). Cuando se sospecha de una reacción como esta, la evaluación de laboratorio de complejos inmunes circulantes puede ayudar a confirmar el diagnóstico. La necesidad y el nivel de detalle de las evaluaciones de laboratorio dependerán de cada situación individual.

### 3.2.5. Reactividad cruzada a proteínas endógenas

Un ADA puede tener consecuencias severas, si inhibe y reacciona cruzadamente con contrapartes endógenas no redundantes de la proteína terapéutica o proteínas relacionadas (Macdougall et ál. 2012; Seidl et ál. 2012). Si la proteína endógena es redundante en cuanto a la función biológica, la inhibición de las proteínas terapéuticas y endógenas puede no producir un síndrome clínico obvio hasta que el sistema se estrese, porque no todas las funciones biológicas de una proteína endógena pueden ser conocidas o completamente caracterizadas (Stanley et ál. 1994; Bukhari et ál. 2011). Incluso, las consecuencias a largo plazo del uso de tales anticuerpos pueden no ser conocidas. Una consecuencia adicional de la reactividad cruzada a proteínas endógenas resulta en respuestas de anticuerpos a una proteína terapéutica cuya contraparte endógena está en una superficie celular o de una citoquina endógena expresada en una membrana. Tales anticuerpos pueden unirse de manera cruzada a los respectivos receptores de la superficie celular o a proteínas, causando liberación de citoquinas u otras manifestaciones de activación celular.

Para las proteínas terapéuticas con contraparte endógena que son críticas para el desarrollo normal de los fetos o los neonatos, la neutralización de tales proteínas endógenas, derivada de anticuerpos generados contra proteínas terapéuticas que reaccionan

cruzadamente con una contraparte endógena, tiene el potencial de impactar negativamente el desarrollo del feto o del neonato, cuando estas respuestas inmunes son generadas o estimuladas durante el embarazo o la lactancia. Como parte de la evaluación del riesgo, los solicitantes deben considerar la potencial transmisión de anticuerpos al feto a través de la placenta o a través de la leche humana, en neonatos. Así pues, es necesario evaluar el riesgo del desarrollo de anticuerpos neutralizantes luego de la administración de tales proteínas terapéuticas a una mujer en edad fértil, a la luz del potencial beneficio. Aún más, se ha de evaluar en población pediátrica el riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes frente a proteínas endógenas críticas para el crecimiento y desarrollo más allá del período neonatal.

Aunque los estudios en animales pueden proveer información útil sobre las posibles consecuencias de la inhibición de una proteína endógena, particularmente en relación con proteínas altamente conservadas evolutivamente, dichos estudios no son considerados predictivos de la probabilidad de una respuesta inmune en humanos a una proteína terapéutica. Inclusive, diferencias en la medida de la duración y extensión de la transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta puede limitar la utilidad de los estudios en animales para evaluar los efectos intrauterinos de anticuerpos que reaccionan cruzadamente con contrapartes endógenas de la proteína terapéutica.

## **4. RECOMENDACIONES PARA LA MITIGACIÓN DEL RIESGO DE INMUNOGENICIDAD EN LA FASE CLÍNICA DEL DESARROLLO DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS**

Dada la variedad de factores que pueden afectar la inmunogenicidad, la evaluación del riesgo y las estrategias de control y mitigación dependerán del programa de desarrollo individual y deberán considerarse en la etapa más temprana de desarrollo del producto y en cada etapa subsecuente. La extensión de la información de seguridad a nivel de la inmunogenicidad, requerida en el premercado y en el posmercado variará, dependiendo de la potencial severidad de las consecuencias de tales respuestas inmunes y la probabilidad de su ocurrencia. Para evaluar la relevancia clínica de las respuestas inmunes, esta guía provee las siguientes recomendaciones:

### **4.1. Ensayos para Anticuerpos Antifármacos (ADA)**

Los solicitantes deben implementar inmunoensayos sensibles adecuados a la totalidad del programa de desarrollo del producto. Se debe realizar una valoración concomitante de los niveles de la proteína terapéutica en la muestra, para valorar el potencial de la presencia del producto de interferir con la detección de anticuerpos en el ensayo. Se usará la abreviatura del inglés ADA, que corresponde a Antidrug Antibodies.

### **4.2. Consideraciones sobre las muestras de anticuerpos para productos específicos**

Se deben recolectar muestras para la detección de ADA que sirvan de línea base y la frecuencia y duración del muestreo posterior a la línea base deben reflejar el uso anticipado o temprano del producto. Es apropiado hacer un muestreo más frecuente durante la iniciación y el uso temprano de un producto nuevo para patologías que requieren administración crónica del mismo; un muestreo menos frecuente puede ser apropiado luego de un uso prolongado. Los muestreos repetidos deben tener lugar, por lo general, durante períodos de duración suficientes para determinar si estas respuestas son persistentes, neutralizantes y asociadas con secuelas clínicas. Las muestras para la evaluación de anticuerpos deben tomarse antes de la administración del medicamento biológico.

Adicionalmente, es necesaria una programación preestablecida de toma de muestras y muestreos no programados asociados con sospechas de eventos adversos de tipo inmunológico para el establecimiento de la relevancia clínica de los ADA. El solicitante debe presentar un plan de toma de muestras para la detección de ADA en la fase poscomercialización en los casos en los que se obtuvieron resultados positivos al final del ensayo, de forma que se analice la importancia clínica de los mismos, si existiera. La toma de muestras poscomercialización en pacientes que participaron en el ensayo precomercialización deberá contar con consentimiento informado. Igualmente, las muestras de suero usadas en ensayos clínicos, para evaluaciones posteriores, deben ser almacenadas en condiciones apropiadas, siguiendo procedimientos estandarizados.

### **4.3. Dosificación**

Para los primeros ensayos en humanos debe adoptarse una aproximación conservadora, en un escenario médico apropiado con acceso inmediato a cuidados de apoyo en el caso de un evento adverso serio como la anafilaxis, con un apropiado esquema de dosificación escalonada en pacientes individualmente y según las cohortes de dosificación. El diseño del ensayo debe incluir criterios preestablecidos de escalamiento de dosis e intervalos adecuados de tiempo entre las cohortes de dosificación y, según sea apropiado para la farmacocinética y farmacodinámica del producto, entre individuos dentro de una cohorte de dosificación, con el fin de evaluar toxicidades antes de administrar las dosis subsecuentes o incluir individuos adicionales. La necesidad de tal aproximación dependerá de las circunstancias individuales. Aparte de los primeros ensayos en humanos, puede haber otras situaciones en las que una aproximación conservadora similar puede estar indicada, por ejemplo: cambios en la ruta de administración, cambios en la formulación o cambios en el sistema de cierre del envase. En la medida en que el desarrollo del producto progresa, las estrategias de dosificación y los parámetros de seguridad pueden ser modificados con base en la experiencia clínica con el producto u otros productos de la misma clase.

Debido a que puede ser difícil predecir la incidencia de aparición de anticuerpos específicos contra el producto, en diferentes escenarios de los ensayos clínicos, los regímenes de dosis en ensayos subsecuentes deben estar basados en riesgo y tomar en cuenta lo siguiente: información de los ensayos iniciales; el potencial de que se presente reactividad cruzada a proteínas endógenas y la predicción de sus efectos; la severidad de los efectos de la neutralización de la proteína terapéutica (por ejemplo tratamiento que salva vidas vs. tratamiento adyuvante); parámetros clínicos que afectan la inmunogeni-



cidad en distintas poblaciones de pacientes; lo adecuado de la propuesta de seguimiento de la seguridad (Koren et ál. 2008).

Las dosis altas de proteínas terapéuticas no superan de manera uniforme respuestas de anticuerpos neutralizantes con alta titulación y/o sostenidas y pueden impactar la seguridad, por ejemplo, pueden precipitar enfermedad mediada por complejos inmunes o causar otras toxicidades. Lo apropiado de tal estrategia de escalamiento de dosis depende del producto específico, la magnitud de la respuesta de anticuerpos y la indicación de la enfermedad. Antes de la implementación del escalamiento de dosis, debe desarrollarse un protocolo que defina evaluaciones específicas de seguimiento a la seguridad y reglas para suspenderla, con el fin de superar la respuesta de anticuerpos.

#### 4.4. Eventos adversos

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes o la presencia sostenida de títulos de anticuerpos puede conducir a la pérdida de eficacia o al aumento del riesgo de una reacción adversa. En algunas situaciones de alto riesgo (por ejemplo, evaluación de un producto con una contraparte endógena no redundante), se recomienda por razones de seguridad la evaluación en tiempo real de anticuerpos durante un ensayo clínico. Las evaluaciones en tiempo real implican análisis de las muestras lo más pronto posible después de la toma de las mismas, antes de almacenarlas y antes de suministrar dosis adicionales. La necesidad de un seguimiento tan intensivo dependerá de las circunstancias individuales.

Se recomienda al solicitante el estudio de mecanismos subyacentes e identificar cualquier factor crítico contribuyente cuando se observen respuestas inmunes clínicamente relevantes, con el fin de facilitar el desarrollo y adopción de estrategias potenciales de control y mitigación, incluida la modificación de la formulación del producto y la selección de pacientes de alto riesgo.

En algunos casos, los solicitantes pueden escoger explorar premedicación, desensibilización y procedimientos de inducción de inmunotolerancia como potenciales estrategias de mitigación. Dados los riesgos asociados con la desensibilización o los procedimientos de inducción de inmunotolerancia y el riesgo potencial de que la premedicación enmascare signos y síntomas tempranos de eventos adversos, lo apropiado de dichos procedimientos dependerá de la naturaleza de la indicación específica, la población de pacientes objetivo y el estado de desarrollo.

#### 4.5. Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones

- En los casos en los que se realicen estudios de inmunogenicidad comparativos (por ejemplo aquellos que comparan los eventos adversos inmunológicamente relacionados, incidencia de anticuerpos, título o actividad neutralizante al producto antes y después de los cambios en el proceso de manufactura), se deben proporcionar los argumentos y criterios con el fin de justificar las diferencias en la incidencia o severidad de la respuesta inmune que pueden constituir diferencias inaceptables en la seguridad del producto.

- La necesidad, extensión y tiempo de los estudios clínicos de inmunogenicidad en el contexto de la evaluación de los efectos de un cambio en la manufactura dependerá de factores como el grado de comparabilidad analítica entre el proceso antes y después del cambio de manufactura, hallazgos de estudios informativos comparativos en animales y la incidencia y consecuencias clínicas de respuestas inmunes al producto antes del cambio de manufactura. Por ejemplo, si la consecuencia clínica de una respuesta inmune es severa (como cuando el producto es una contraparte terapéutica de una proteína endógena con una función biológica crítica no redundante o se sabe que provoca anafilaxis) probablemente se requerirá mayor evaluación de la inmunogenicidad.

- En relación con proteínas competidoras, lo anterior aplicará para determinar la extensión y tiempo de los estudios de inmunogenicidad.

- En el caso de las proteínas terapéuticas competidoras se requiere que la similaridad de la eficacia y seguridad sean claramente deducidas desde las características físico-químicas, actividad biológica/potencia y los perfiles PK y/o PD del competidor y el producto de referencia o estándar farmacopeico de referencia (en lo que se refiere a la fase de caracterización físico-química).

#### 4.6. Seguimiento poscomercialización

El seguimiento robusto de la seguridad posmercado es un componente importante para garantizar la seguridad y efectividad de las proteínas terapéuticas.

Los riesgos de seguridad raros, pero potencialmente serios (por ejemplo, efectos adversos relacionados con la respuesta inmune), pueden no ser detectados durante las pruebas clínicas realizadas antes de la aprobación, porque el tamaño de la población expuesta puede no ser lo suficientemente grande para valorarlos. En algunos casos, puede ser necesario evaluar tales riesgos a través de la vigilancia posmercado o estudios específicos o ensayos clínicos.

Debido a que algunos aspectos de la seguridad posmercado son específicos para cada producto, los solicitantes deben presentar un plan de seguimiento posmercado de la seguridad. Se recomienda que en el marco de los Planes de Gestión de Riesgo (PGR) se realice un análisis de los resultados de la evaluación y caracterización de la inmunogenicidad en pacientes colombianos, como es el caso de la valoración de anticuerpos antifármaco (ADA). La presentación de esta valoración y otros datos de seguridad posmercado dependen de factores como:

- Factores relacionados con la enfermedad como su prevalencia, vulnerabilidad de los pacientes, disponibilidad de alternativas terapéuticas, duración de los tratamientos, etc.
- Los hallazgos de inmunogenicidad precomercialización, incluyendo el impacto sobre la seguridad y eficacia.

- La experiencia de inmunogenicidad con proteínas terapéuticas similares o de la misma clase terapéutica, incluyendo las proteínas producidas con procesos de producción semejantes.

### 5. FACTORES ESPECÍFICOS DE LOS PACIENTES Y LOS PRODUCTOS QUE AFECTAN LA INMUNOGENICIDAD

#### 5.1. Factores específicos de los pacientes que afectan la inmunogenicidad

Los factores que se describen a continuación relacionados con los pacientes pueden incrementar o disminuir el potencial riesgo asociado con una respuesta inmune. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se cambie de una población de pacientes con unas características a una población con otras características y debe realizarse una nueva evaluación de riesgo para cada nueva población de pacientes con características diferentes que se considere tratar.

##### 5.1.1. Estado inmunológico y competencia del paciente

Los pacientes que están inmunosuprimidos pueden tener menor riesgo de presentar respuestas inmunes a las proteínas terapéuticas que los voluntarios sanos con respuestas inmunes intactas. Por ejemplo, el 95% de pacientes de cáncer inmunocompetentes generaron anticuerpos neutralizantes al factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF); pero solo el 10% de pacientes con cáncer inmunocomprometidos lo hicieron en respuesta al GM-CSF (Raghammar et ál. 1994). Los agentes inmunosupresores pueden disminuir la respuesta inmune a proteínas terapéuticas. Por ello, los agentes que matan linfocitos activados por antígenos y/o que provocan la actividad de células T reguladoras, como el metrotexato, han mostrado tener un efecto sustantivo en la inmunogenicidad de anticuerpos monoclonales u otros anticuerpos que son co-administrados (Baert et ál. 2003).

En contraste con los pacientes inmunosuprimidos, los pacientes con un sistema inmune activado (por ejemplo, pacientes con algunas infecciones o con enfermedades autoinmunes) pueden tener respuestas aumentadas. La generación de una respuesta inmune también puede estar afectada por la edad del paciente, particularmente en los rangos de edad extremos (LeMaout et ál. 1997; PrabhuDas et ál. 2011; Cuenca et ál. 2013; Goronzy and Weyand 2013). Se debe tener particular cuidado en relación con la inmunogenicidad y las respuestas inmunes en los estudios que evalúan productos terapéuticos nuevos en voluntarios sanos (Li et ál. 2001; Stebbings et ál. 2007; Colombel et ál. 2010; Garces et ál. 2013).

En el desarrollo de proteínas terapéuticas, debe darse una razón fundamental para apoyar la selección de la población de estudio apropiada, especialmente para los primeros estudios con humanos. La potencial influencia de medicamentos concomitantes en los ADA debe ser tomada en cuenta durante todas las etapas de desarrollo clínico.

##### 5.1.2. Sensibilización anterior / historia de alergias

La exposición previa a una proteína terapéutica o a una proteína estructuralmente similar puede conducir a anticuerpos preexistentes detectados en la línea de base. Esta es una preocupación particular en pacientes que reciben un producto de reemplazo como factores de coagulación o terapia de reemplazo de enzimas, los cuales pueden tener anticuerpos a un producto anterior o pueden reaccionar de manera cruzada a un producto análogo.

La sensibilización a los excipientes o a impurezas relacionadas con el proceso de producción del medicamento biológico puede también predisponer al paciente a una consecuencia clínica adversa. Por ejemplo, los productos originados por fuentes transgénicas pueden contener proteínas alergénicas foráneas como proteínas lácteas o proteínas de huevo de pollo.

Dado que la historia del paciente puede no capturar toda la exposición previa que pudiera haber generado una respuesta de anticuerpos preexistente o predecir la anafilaxia, se debe considerar, cuando sea apropiado, hacer exámenes para determinar la preexistencia de anticuerpos, como por ejemplo anticuerpos inhibidores o neutralizantes en terapias de reemplazo de factores.

Para la selección de pacientes a incluir en los estudios clínicos, se recomienda realizar un examen de la historia de alergias relativas a la fuente de material de las proteínas terapéuticas (por ejemplo, las producidas en huevos transgénicos de gallina vs. células de mamíferos). Debe considerarse si es apropiada la realización de pruebas de laboratorio o clínicas adicionales antes de la administración, a la luz de la evaluación riesgo/beneficio general.

##### 5.1.3. Vía de administración, dosis y frecuencias de administración

La vía de administración puede afectar el riesgo de sensibilización. En general, las vías de administración intradérmica, subcutánea y por inhalación están asociadas con un incremento de la inmunogenicidad en comparación con las vías intramusculares o intravenosas (IV). La vía IV es considerada como la que menos probabilidad tiene de generar una respuesta inmune. Junto con la vía de administración, la dosis y la frecuencia también pueden afectar la inmunogenicidad (Rosenberg and Worobec 2004). Por ejemplo, en algunas circunstancias, una dosis baja administrada de manera intermitente puede ser más inmunogénica que una dosis mayor administrada sin interrupción. Es importante notar que los efectos de la dosis y la frecuencia en el desarrollo de ADA pueden estar afectados por otros factores como la ruta de administración, el origen del producto, y factores relacionados con el producto que influyen en la inmunogenicidad.

Se debe considerar la inmunogenicidad en la selección de una vía de administración apropiada, especialmente para las proteínas terapéuticas de alto riesgo (por ejemplo, contrapartes terapéuticas de proteínas endógenas no redundantes) en primera dosificación en humanos.

Los cambios en la vía de administración o dosificación durante el desarrollo de productos pueden estar asociados con los cambios en el perfil de inmunogenicidad, y deben obtenerse datos de seguridad clínica para justificar dichos cambios.

#### 5.1.4. Estado Genético

Los factores genéticos pueden modular la respuesta inmune a un medicamento biológico. En particular, algunos haplotipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) pueden predisponer a los pacientes al desarrollo de respuestas no deseadas de anticuerpos a productos específicos (Hoffmann et ál. 2008). Si es apropiado y factible, los estudios de mapeo HLA pueden ayudar a definir un subconjunto de la población de pacientes en mayor riesgo. Por otra parte, los polimorfismos genéticos en genes de citoquinas pueden regular positiva o negativamente la respuesta inmune (Donnelly et ál. 2011).

Se recomienda la evaluación de los factores genéticos que pueden modular la respuesta inmune a un medicamento biológico en circunstancias en las que un subgrupo de pacientes tratados pierde el beneficio clínico del tratamiento o experimentan eventos adversos severos. Por ejemplo, el subgrupo de pacientes que generan anticuerpos neutralizantes a productos de IFN-beta tienen más probabilidades de poseer distintos haplotipos HLA (Hoffmann et ál. 2008). Por lo tanto, el conocimiento de la susceptibilidad exacerbada de los pacientes con este tipo de haplotipos HLA puede permitir medidas para prevenir este tipo de respuestas o para búsqueda de otras opciones de tratamiento.

#### 5.1.5. Estado de inmunotolerancia a la proteína endógena

Los seres humanos no son igualmente inmunotolerantes a todas las proteínas endógenas. Por lo tanto, el nivel de la inmunotolerancia a una proteína endógena afecta la capacidad de una proteína terapéutica contraparte de una proteína endógena para revertir dicha tolerancia. La inmunotolerancia células T y B proteína-específicas depende de muchos factores, entre los que destacan la abundancia de la proteína endógena: la inmunotolerancia es más débil para las proteínas de baja abundancia y más fuerte para las altas abundancias (Weigle 1980; Goodnow 1992; Haribhai et ál. 2003).

El sistema inmune humano no es totalmente tolerante a las proteínas endógenas de baja abundancia, como las citoquinas y factores de crecimiento, para las cuales los niveles séricos pueden estar en el rango de nanogramos (ng) / mililitro (ml) a picogramos (pg) / ml. Este aspecto cobra relevancia por la presencia de autoanticuerpos a las citoquinas y factores de crecimiento en individuos sanos; el desarrollo de anticuerpos a citoquinas inflamatorias; y la reducción de la tolerancia a las proteínas endógenas por la administración de proteínas terapéuticas recombinantes exógenas (Hermeling et ál. 2004; Rosenberg y Worobec 2004; Rosenberg y Worobec 2005; Koren et ál. 2008).

Cuando se pretende usar una proteína terapéutica de origen humano para el reemplazo de una proteína endógena ausente o deficiente, los pacientes con mutaciones genéticas que confieren un fenotipo que no expresa la proteína (*knock out*) pueden responder a la proteína terapéutica como si fuera un neoantígeno o pueden estar ya sensibilizados como el resultado de una exposición previa a una proteína terapéutica u otras proteínas provenientes de otras fuentes. Tales respuestas pueden anular la eficacia de la terapia de reemplazo.

Para un producto terapéutico que es una contraparte de una proteína endógena, se recomienda investigar el nivel de inmunotolerancia a la proteína endógena antes de iniciar un ensayo clínico considerando riesgos relevantes como: si el estudio clínico implica el uso en humanos por primera vez, si la proteína endógena tiene una función fisiológica no redundante y si las respuestas inmunes a la proteína endógena han sido detectadas en el contexto de una enfermedad autoinmune. Las evaluaciones sugeridas incluyen:

- Cuantificación o recolección de información sobre el nivel de proteína endógena en el suero en el estado estable, así como en condiciones específicas que puedan generar su producción (Weigle 1980).
- Evaluación o recolección de información sobre la presencia de anticuerpos pre-existentes en individuos sanos y en poblaciones de pacientes y sobre la frecuencia y el rol de dichos anticuerpos en enfermedades autoinmunes (Bonfield et ál. 2002; Hellmich et ál. 2002).
- Evaluación de la inmunogenicidad, activación de células inmunes, respuestas inflamatorias y liberación de citoquinas en los estudios relevantes en animales para obtener tendencias y proveer directrices en evaluaciones de la seguridad clínica. (La valoración de la información de modelos animales considerando su valor agregado o su correlación con el comportamiento en humanos, aunque en parte II este asunto se deja claro). (Koren 2002). Ver también la parte II numeral 5.
- En pacientes que requieren terapias de reemplazo de factores/enzimas, debe considerarse fuertemente la evaluación de muestras de los tejidos del paciente para la detección de proteínas endógenas o péptidos (por ejemplo material inmunológico que reacciona de manera cruzada –CRIM–), así como mutaciones genéticas y alelos HLA (según sea apropiado) con el fin de predecir mejor el desarrollo de respuestas inmunes a la terapia de reemplazo y para evaluar la necesidad de estrategias de mitigación de la inducción de la tolerancia (Pandey et ál. 2013).
- Según sea apropiado, evaluar la extensión de polimorfismos, incluyendo polimorfismos de nucleótido único en poblaciones de pacientes relevantes para identificar la posible alteración funcional de la proteína terapéutica (Jefferis and Lefranc 2009; Viel et ál. 2009; Pandey et ál. 2013). Es importante señalar que no siempre los polimorfismos inducen una actividad funcional distinta.

### 5.2. Factores específicos de los productos que afectan la inmunogenicidad

Existen factores específicos de los productos que pueden aumentar o disminuir el potencial de una respuesta inmune y los riesgos asociados con la misma. El solicitante debe considerar hacer una evaluación de la inmunogenicidad cuando se hacen cambios a factores específicos de los productos.

#### 5.2.1. Origen del producto (humano o foráneo)

Las respuestas inmunes a proteínas no humanas (es decir foráneas) son esperadas y, como se explicó previamente, pueden ser anticipadas para proteínas humanas endógenas. Más aún, los desajustes entre las secuencias de una proteína endógena del paciente y las secuencias de la proteína terapéutica, causados por polimorfismos que ocurren naturalmente, son un factor de riesgo para el desarrollo de respuestas inmunes al medicamento biológico (Viel et ál. 2009). Sin embargo, la velocidad de desarrollo de la respuesta, su potencia (título) y persistencia pueden depender de varios factores, incluidos los siguientes: exposición ambiental previa o continua y la modalidad de tal exposición; la presencia en el producto de factores inductores de inmunidad como agregados de producto y auxiliares de formulación activos; y la actividad inmunomoduladora inherente al producto (ver parte I, numeral 5.2.6.). Por ejemplo, la exposición ambiental a proteínas bacterianas de bacterias comensales o patógenas en la piel o en el intestino pueden predisponer la generación de respuestas inmunes cuando tales proteínas bacterianas (tanto recombinantes como derivadas naturalmente) son usadas como terapéuticas.

En relación con proteínas que se derivan de fuentes naturales, pueden desarrollarse anticuerpos no solo contra la proteína terapéutica deseada, sino contra otros componentes proteicos foráneos potencialmente presentes en el producto. Inclusive, tales proteínas foráneas pueden contener regiones de homología hacia proteínas humanas endógenas. La capacidad de una proteína foránea para romper la tolerancia e inducir respuestas de anticuerpos al factor humano homólogo debe ser evaluada en el ensayo clínico. Por ejemplo, durante el tratamiento con un producto de trombina bovina, la respuesta inmune al factor V de coagulación bovino, presente incidentalmente en el producto, condujo al desarrollo de anticuerpos que reaccionaron de manera cruzada con el factor V humano y resultó en un sangrado amenazante de la vida en algunos pacientes (Kessler and Ortel 2009).

En relación con los anticuerpos monoclonales, el origen del producto es un factor importante que puede influenciar la inmunogenicidad. Aunque los anticuerpos de ratones han mostrado provocar, de manera robusta, reacciones inmunes en humanos en comparación con los anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados y humanos, debe notarse que estos últimos también pueden provocar inmunogenicidad en altas proporciones dependiendo del régimen de dosis y la población de pacientes (Singh 2011). De hecho, algunos anticuerpos humanos desarrollados al usar fagos desplegados pueden generar respuestas ADA significativas.

Es más, formatos estructurales novedosos, incluyendo las proteínas de fusión, anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos (bivalentes o tetravalentes), fragmentos de cadena única, anticuerpos de dominio único y anticuerpos de ingeniería específica con mutaciones en las regiones constantes o variables, pueden provocar respuestas inmunes, dado que dichas estructuras novedosas pueden crear neoantígenos o exponer epítopes crípticos. Adicionalmente, mutaciones de sitios específicos en regiones constantes pueden crear alotipos novedosos y el uso de un proceso in vitro de maduración de la afinidad puede resultar en idiotipos novedosos. La comprensión de la inmunogenicidad incrementada asociada con ciertos productos de anticuerpos requerirá una caracterización más completa de la respuesta ADA, como por ejemplo la identificación del epítopo/epítopes (Singh 2011).

Se debe evaluar el potencial inmunogénico de las impurezas de producto y de proceso, incluidos los contenidos proteicos y no proteicos y, con base en dicha evaluación, el solicitante debe diseñar un programa de pruebas. Adicionalmente, si la proteína foránea a la que se quiera dar un uso terapéutico tiene regiones que mantienen una fuerte homología con proteínas endógenas humanas, se debe realizar una evaluación de anticuerpos a la proteína homóloga humana además de la evaluación de anticuerpos a la proteína terapéutica foránea.

Al desarrollarse los ensayos para evaluar la inmunogenicidad de nuevos productos relacionados con anticuerpos, se deben incorporar los controles apropiados en el ensayo para determinar si la respuesta ADA está dirigida hacia nuevos epítopes.

#### 5.2.2. Estructura Molecular Primaria / Modificaciones postraslacionales.

Las secuencias primarias, las estructuras de alto orden, el origen de las especies y el peso molecular de las proteínas terapéuticas son factores importantes que pueden contribuir a la inmunogenicidad. El análisis de la secuencia primaria puede revelar diferencias en la secuencia potencialmente inmunogénicas en las proteínas que de otra manera están relativamente conservadas entre humanos y animales. En algunos casos, epítopes no humanos pueden inducir la respuesta de células T o promover la generación de epítopes humorales (anticuerpos) frente a secuencias humanas conservadas (Dalum et ál. 1997). Según el numeral 5.1.4 de la parte I, es importante notar que las proteínas terapéuticas de origen humano pueden provocar respuestas inmunes en subgrupos de pacientes con haplotipos HLA particulares, así como en pacientes cuya secuencia de aminoácidos de la proteína endógena difiere de aquella de la proteína terapéutica, incluso en un solo nucleótido.

Los análisis avanzados adicionales de las secuencias primarias también pueden probablemente detectar epítopes de unión a HLA de la clase II en proteínas humanas no polimórficas. Tales epítopes pueden provocar y activar células T regulatorias, las cuales refuerzan la autotolerancia, o, por el contrario, pueden activar células T ayudantes (Th) cuando la inmunotolerancia a las proteínas endógenas no es robusta (Barbosa and Celis 2007; Tatarewicz et ál. 2007; De Groot et ál. 2008; Weber et ál. 2009). Sin embargo, si se considera apropiado, la ingeniería de los cambios de la secuencia primaria para eliminar epítopes reconocidos por células Th inmunogénicas o la adición de epítopes reconocidos por células T tolerogénicas debe hacerse de manera cautelosa porque estas modificaciones pueden alterar atributos críticos de calidad del producto como la agregación, la desaminación y la oxidación y pueden por lo tanto alterar la estabilidad y la inmunogenicidad del producto.



En consecuencia, deben realizarse evaluaciones y pruebas extensivas de los atributos críticos del producto, después de tales cambios. Las consideraciones sobre la secuencia primaria son especialmente importantes en la evaluación de la inmunogenicidad de las proteínas de fusión porque pueden provocarse respuestas inmunes a neoantígenos formados en la región de unión (Miller et ál. 1999) y pueden luego extenderse a segmentos conservados de la molécula. Las proteínas de fusión formadas por una proteína foránea y una endógena son de particular cuidado por la capacidad de la proteína foránea de inducir a una respuesta de células T frente a la proteína endógena. De manera similar, las proteínas de bioingeniería comprenden la introducción de secuencias que no se encuentran normalmente en la naturaleza y por lo tanto puede contener neoepítomos. Estos epítomos tienen el potencial amplio de provocar respuestas inmunes o pueden, en su lugar, interactuar con alelos HLA que se encuentran solo en un subgrupo de pacientes con el fin de inducir respuestas inmunes. (Kimchi-Sarfaty et ál. 2013).

Las modificaciones químicas de las proteínas terapéuticas, tales como la oxidación, la desaminación, la modificación aldehídica y la deiminación, pueden provocar respuestas inmunes por ejemplo al modificar la secuencia primaria, causar formación de agregados o alterar el procesamiento y la presentación de antígenos. Es importante tener en cuenta que tales cambios pueden estar bien controlados durante la manufactura y el almacenamiento, pero pueden ocurrir in vivo en un contexto de un pH relativamente alto del entorno in vivo o en entornos inflamatorios y pueden causar pérdida de la actividad, así como provocar respuestas inmunes. La evaluación de los medicamentos biológicos en el contexto del entorno in vivo para el cual son blanco puede revelar la susceptibilidad a tales modificaciones químicas (Huang et ál. 2005; Demeule et ál. 2006; Makrygiannakis et ál. 2006). La susceptibilidad a las modificaciones de las proteínas terapéuticas y por lo tanto la posibilidad de pérdida de la actividad o la inducción a respuestas inmunes in vivo, deben estimular la reflexión en torno a una ingeniería cuidadosa de las proteínas.

Se recomienda llevar a cabo pruebas con capacidad de evaluar la reactividad a la totalidad de la molécula, así como a sus distintos componentes. Se debe otorgar especial cuidado a las secuencias primarias escogidas para el desarrollo de las proteínas terapéuticas en general y especialmente a las que son contrapartes de proteínas endógenas, dados los potenciales polimorfismos de las proteínas endógenas a través de las poblaciones humanas.

Las respuestas ADA a las moléculas de fusión o versiones de ingeniería de proteínas terapéuticas deben evaluarse por medio de ensayos que sean capaces de determinar la reactividad a la totalidad de la molécula, así como a sus distintos componentes. Las respuestas inmunes dirigidas al producto proteico intacto pero que no sean reactivas a alguna de las proteínas asociadas pueden tener como blanco epítomos novedosos en la región de fusión (o bisagra).

La evaluación de proteínas terapéuticas en el medio in vivo en el que funcionan (por ejemplo, en ambientes inflamatorios o a pH fisiológico) puede revelar susceptibilidades a las modificaciones (por ejemplo, agregación o desaminación) que resultan en la pérdida de la eficacia o en la inducción de respuestas inmunes. Esta información puede facilitar la ingeniería del producto para aumentar su estabilidad ante tales circunstancias de estrés. Los solicitantes deben considerar obtener esta información en fases tempranas de diseño y desarrollo del producto.

### 5.2.3. Estructura Cuaternaria: Agregados del Producto y Medición de los Agregados

Los agregados proteicos están definidos como cualquier especie de proteína autoasociada, con monómero definido como la subunidad funcional más pequeña y/o que ocurre naturalmente. Los agregados se clasifican asimismo con base en 5 características: tamaño, reversibilidad/disociación, conformación, modificación química y morfología (Narhi et ál. 2012). Se reconoce desde hace más de medio siglo que los agregados cuyo rango de tamaño va desde un dímero hasta cientos de micrometros (Narhi et ál. 2012), tienen un potencial de provocar respuestas inmunes a proteínas terapéuticas (Gamble 1966). Los mecanismos por los cuales los agregados proteicos pueden provocar o aumentar las respuestas inmunes son los siguientes: unión cruzada extensiva de receptores de células B, causando su eficiente activación (Dintzis et ál. 1989; Bachmann et ál. 1993); aumento del consumo, procesamiento y presencia de antígenos; disparo de las señales de peligro inmunoestimulantes (Seong and Matzinger 2004). Tales mecanismos pueden aumentar el reclutamiento de células T ayudantes necesarias para la generación de anticuerpos IgG cambiados por isótopos, de alta afinidad, que es la respuesta de anticuerpos más frecuentemente asociada con la neutralización de la eficacia del producto (Bachmann and Zinkernagel 1997).

Las potenciales consecuencias clínicas de las respuestas inmunes inducidas por los agregados proteicos pueden depender, en gran medida, de la pérdida o preservación de epítomos nativos en el agregado. Algunos anticuerpos generados por los agregados que contienen proteínas nativas pueden unirse a la proteína monomérica así como al agregado, con el potencial de inhibir o neutralizar la actividad del producto. En contraste, algunos anticuerpos a proteínas desnaturalizadas/degradadas se unen únicamente a material agregado, pero no a monómeros de proteínas nativas, como en el caso de las primeras preparaciones de inmunoglobulina humana intravenosa (IVIG) (Barandun et ál. 1962; Ellis and Henney 1969). Se ha demostrado que las respuestas a los agregados que contienen epítomos degradados causan anafilaxia, pero no inhiben o neutralizan la actividad de la proteína nativa (Ellis and Henney 1969).

Falta información crítica sobre los tipos y cantidades de agregados que se requieren para generar respuestas inmunes en relación con cualquier medicamento biológico (Marszal and Fowler 2012), aunque hay evidencia de que agregados y partículas de altos pesos moleculares y son más potentes para provocar tales respuestas que los agregados de pesos moleculares más bajos (Dintzis et ál. 1989; Bachmann et ál. 1993; Joubert et ál. 2012). Los agregados que se forman y las cantidades que de manera eficiente provocan una respuesta inmune también pueden diferir entre distintos productos y en diversos

escenarios clínicos. Es más, el uso de cualquier método particular para la evaluación de agregados no es suficiente para proporcionar una medida robusta de la agregación de proteínas. Por ejemplo, el uso exclusivo de cromatografía de exclusión de tamaño puede excluir la detección de agregados de altos pesos moleculares que no atraviesan el prefiltro de la columna pero que pueden ser las especies más cruciales en la generación de respuestas inmunes.

Asimismo, ha sido reconocido que partículas subvisibles, que están en el rango de tamaño de 0.1 a 10 micras, tienen un alto potencial de ser inmunogénico, pero no son detectadas por las tecnologías actualmente empleadas (Berkowitz 2006; Roda et ál. 2009; Gross and Zeppezauer 2010; Mahler and Jiskoot 2012). Estos grandes agregados pueden contener miles de millones de moléculas de proteínas y pueden ser homogéneas o heterogéneas (por ejemplo, moléculas de proteínas que se adhieren a partículas de vidrio o de metal).

Es crítico que los fabricantes de proteínas terapéuticas minimicen al máximo la agregación de proteínas. Deben desarrollarse estrategias para minimizar la formación de agregados en las fases tempranas de desarrollo del producto. Esto puede hacerse usando el sustrato de células apropiado, empleando un sistema de purificación robusto que remueva los agregados al máximo y escogiendo la formulación (ver parte I, numeral 5.2.7.) y el sistema de envase/cierre (ver parte I, numeral 5.2.8.) que minimice la agregación durante el almacenamiento. Es particularmente importante que el establecimiento de la fecha de expiración del producto tome en cuenta cualquier aumento en los agregados proteicos asociados con la desnaturalización o degradación durante el almacenamiento.

Deben emplearse métodos que de manera individual o combinada aumenten la detección de agregados proteicos, con el fin de caracterizar distintas especies de agregados en el producto. Los métodos para medir la agregación cambian y mejoran constantemente, lo cual debe ser considerado al escoger uno o más ensayos apropiados. Los ensayos deben estar validados para el uso en evaluaciones rutinarias de liberación de lotes y de estabilidad y deben emplearse varios de ellos para las evaluaciones de comparabilidad. Los estudios en animales pueden ser útiles para identificar especies agregadas que tengan el potencial de ser inmunogénicas, aunque otras consideraciones (cantidad y tipo de agregados, ruta de administración, etc.) pueden determinar hasta qué punto tales especies agregadas constituyen un riesgo clínico.

Debe hacerse una evaluación del rango y los niveles de partículas subvisibles (2 a 10 micras) presentes en los medicamentos biológicos al inicio y durante el tiempo de almacenamiento. Actualmente existen varios métodos calificados para evaluar el contenido de partículas subvisibles que estén en ese rango de tamaño (Mahler and Jiskoot 2012). En la medida en que más métodos se hacen disponibles, los solicitantes deben esforzarse por caracterizar partículas de rangos de tamaño inferiores (0.1-2 micras). Los solicitantes deben realizar una evaluación de riesgo del impacto de estas partículas en el desempeño del medicamento biológico y desarrollar estrategias de control y mitigación con base en esa evaluación, según sea necesario.

### 5.2.4. Glicosilación / Pegilación

La glicosilación puede modular fuertemente la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas. Aunque glico-formas foráneas como los azúcares xenogénicos de mamíferos (mammalian xenogenic sugars) (Chung et ál. 2008; Ghaderi et ál. 2010) o azúcares vegetales (Gomord and Faye 2004) pueden desencadenar respuestas inmunes vigorosas, tanto innatas como adquiridas, la glicosilación de las proteínas con azúcares mamíferas conservadas aumenta la solubilidad del producto y disminuye su agregación e inmunogenicidad. La glicosilación altera de manera indirecta la inmunogenicidad de la proteína al minimizar su agregación, así como al proteger al sistema inmune de los epítomos inmunogénicos (Wei et ál. 2003; Cole et ál. 2004). Se ha encontrado que la pegilación de las proteínas terapéuticas disminuye su inmunogenicidad vía mecanismos similares (Inada et ál. 1995; Harris et ál. 2001), aunque se ha reconocido que las respuestas inmunes al polietilenglicol (PEG) en sí mismas causan pérdida de la eficacia del producto y consecuencias adversas de seguridad (Liu et ál. 2011). También se ha encontrado que anticuerpos antiPEG reaccionan de manera cruzada entre productos pegilados. (Garay et ál. 2012; Schellekens et ál. 2013).

En general, la glicosilación de proteínas con azúcares de mamíferos disminuye su potencial inmunogénico. De igual manera, la pegilación disminuye inmunogenicidad; se recomienda que el ensayo de ADA detecte tanto los anticuerpos antiproteínas como los anticuerpos contra fracciones de PEG u otras entidades de alto peso molecular, por ejemplo, hidroxietilalmidón.

### 5.2.5. Impurezas con actividad coadyuvante

La actividad coadyuvante puede surgir a través de múltiples mecanismos, incluida la presencia de impurezas relacionadas con microbios o células huésped presentes en las proteínas terapéuticas (Verthelyi and Wang 2010; Rhee et ál. 2011; Eon-Duval et ál. 2012; Kwissa et ál. 2012). Estas respuestas inmunes innatas moduladas por las impurezas (IIRMI en inglés), incluidas liposacáridos, glucan beta, proteína de alta movilidad del grupo B1 (HMGB1) y ácidos nucleicos ejercen una actividad inmune incrementada al unirse e inducir señalización por medio de los receptores *toll-like* u otros receptores reconocedores de patrones presentes en las poblaciones celulares de interés (Iwasaki and Medzhitov 2010; Verthelyi and Wang 2010). Esta señalización estimula la maduración de células que presentan antígeno y/o sirve directamente para estimular la producción de anticuerpos de células B.

Es muy importante que los fabricantes minimicen los tipos y cantidades de las impurezas presentes en las proteínas terapéuticas relacionadas con microbios o con células huésped. Se recomienda llevar a cabo pruebas sensibles para evaluar los tipos de respuestas inmunes innatas moduladas por las impurezas (IIRMI) que estén presentes, ya

que inclusive trazas de IIRMI pueden modificar la inmunogenicidad de un medicamento biológico, y se requiere medir los niveles que puedan conducir a respuestas inmunes de relevancia clínica. Si se usan biomarcadores para detectar y comparar la presencia de IIRMI, estos deben ajustarse a los IIRMI que puedan estar presentes en el producto.

Ejemplos de biomarcadores pueden incluir aquellos para liberación de citoquinas y activación de factor de transcripción de poblaciones de células definidas.

#### 5.2.6. Propiedades inmunomoduladoras de las proteínas terapéuticas

La actividad inmunomoduladora de cualquier proteína terapéutica influye de manera crítica no solo en la respuesta inmune dirigida hacia sí misma, sino en las respuestas dirigidas a otras proteínas terapéuticas coadministradas, proteínas endógenas o incluso a drogas de moléculas pequeñas y puede no ser predecible. Por ejemplo, el interferón alfa (Gogas et al. 2006; Tovey and Lallemand), la interleuquina 2 (Franzke et al. 1999) y los factores estimulantes de colonias de granulocitos –GM-CSF, en inglés– (Hamilton 2008) no solo son relativamente inmunogénicos por sí mismos, sino que también se sabe que estimulan la regulación de las respuestas inmunes a las proteínas endógenas y que inducen autoinmunidad clínica. Las proteínas terapéuticas inmunosupresoras pueden en general inhibir la regulación de las respuestas inmunes, aumentando la posibilidad de infecciones serias. Sin embargo, no todas las proteínas terapéuticas inmunosupresoras suprimen las respuestas hacia sí mismas. Por ejemplo, las integrinas y los anticuerpos monoclonales factor de necrosis tumoral (TNF, en inglés) tienden a ser inmunogénicos. Por lo tanto, la inmunogenicidad a tales proteínas terapéuticas debe evaluarse empíricamente.

Se recomienda tener en cuenta las propiedades inmunomoduladoras de las proteínas terapéuticas, sus efectos en las respuestas inmunes hacia sí mismas y su capacidad de inducir autoinmunidad desde las primeras etapas de desarrollo del producto (Franzke et al. 1999; Gogas et al. 2006; Hamilton 2008).

Se debe evitar la vacunación con organismos vivos atenuados cuando la proteína terapéutica del medicamento biológico es inmunosupresora. Se recomienda que antes de aplicar un medicamento biológico se tenga actualizado el estado de vacunación del paciente según estándares de salud nacionales. Esta información deberá ser incluida en los PGR y será verificada en los procesos de vigilancia poscomercialización.

#### 5.2.7. Formulación

Los componentes de formulación se escogen principalmente por su capacidad de preservar la conformación nativa de la proteína terapéutica durante el almacenamiento al prevenir la desnaturalización debida a las interacciones hidrofóbicas, así como al prevenir la degradación química incluida la truncación, oxidación, y desaminación. (Cleland et al. 1993; Shire et al. 2004; Wakankar and Borchardt 2006). Los excipientes de formulación de gran tamaño como la albúmina de suero humano (HSA) pueden afectar la inmunogenicidad de manera positiva o negativa. Aunque los excipientes tales como la HSA, se añaden por su capacidad de inhibir reacciones hidrofóbicas, pueden coagregarse con la proteína terapéutica o formar aductos proteicos cuando esté bajo condiciones subóptimas de almacenamiento (Braun and Alsenz 1997). El polisorbato, un detergente no iónico, es la alternativa al HSA más utilizada. La estabilidad de ambos tipos de excipientes (esto es, HSA y polisorbato) debe tomarse en cuenta para propósitos de la formulación porque son muy susceptibles a las modificaciones (por ejemplo, la oxidación), lo cual puede constituir una amenaza a la integridad del medicamento biológico.

La formulación también puede afectar la inmunogenicidad del producto al alterar el espectro de lixiviables del sistema de cierre del envase. Se ha demostrado que los lixiviables de los tapones de caucho poseen actividad inmune coadyuvante, como se demostró en un experimento en animales (Mueller et al. 2009). Los compuestos orgánicos con actividad inmunológica, así como los metales, pueden haber sido eluidos de materiales del cierre del envase por formulaciones que contienen polisorbato, lo cual lleva a un incremento de la oxidación y la agregación (Seidl et al. 2012).

Se debe evaluar la capacidad de los excipientes para mantener la estabilidad de la proteína. Este análisis tendrá que llevarse a cabo durante la etapa de formulación y estudios de estabilidad.

Por lo tanto, los excipientes deben ser evaluados para determinar su potencial de prevenir la desnaturalización y degradación de las proteínas terapéuticas durante el almacenamiento. Las interacciones entre excipientes y las proteínas terapéuticas deben evaluarse de manera cuidadosa, especialmente en términos de coagregación o formación de aductos de excipientes de proteínas.

La estabilidad de los excipientes debe considerarse de manera cuidadosa al establecer la vida del producto en la estantería. Debe realizarse un análisis completo de los lixiviables y los extraíbles, para evaluar la capacidad de interacción del material de cierre del envase con la proteína terapéutica o su capacidad de modificarla. Debe realizarse una evaluación del riesgo y deben desarrollarse estrategias de control y mitigación del riesgo, según sea necesario.

#### 5.2.8. Consideraciones sobre el sistema de envase/cierre

Las interacciones entre proteínas terapéuticas y el sistema de envase/cierre pueden afectar de manera negativa la calidad del producto y la inmunogenicidad. Estas interacciones son más probables con jeringas prellenadas y materiales que interactúan con la proteína terapéutica durante un período de tiempo prolongado y por lo tanto tienen el potencial de alterar la calidad del producto y su inmunogenicidad. A continuación, se presentan otras consideraciones sobre el sistema envase/cierre, relevantes para la inmunogenicidad.

- Las interfaces de vidrio y de aire pueden desnaturalizar las proteínas y causar agregación en jeringas de vidrio y en viales.

- Se sabe que los viales de vidrio se deslaminan o degradan a pH altos y con formulaciones de citrato, lo cual potencialmente crea partículas de vidrio con capas de proteínas las cuales pueden realzar la inmunogenicidad de la proteína terapéutica (Fradkin et al. 2011).

- Los componentes de las jeringas cubiertas de aceite de silicona, proveen un entorno químico y estructural en el cual las proteínas pueden desnaturalizarse o agregarse.

- Deben realizarse estudios apropiados de estabilidad durante el uso para confirmar que las condiciones necesarias para mantener la calidad del producto y prevenir la degradación están adecuadamente definidas.

- Materiales lixiviados del sistema de envase/cierre pueden ser una fuente de materiales que aumentan la inmunogenicidad, tanto al modificar a la proteína terapéutica o al tener una actividad coadyuvante directa, que incluye lo siguiente:

- Compuestos orgánicos con actividad inmunomoduladora pueden ser eluidos del sistema de envase/cierre por formulaciones que contienen polisorbato: se encontró un compuesto orgánico lixiviado involucrado en la vulcanización en producto formulado con polisorbato cuando las superficies del tapón no estaban cubiertas de teflón (Boven et al. 2005).

- Los metales que oxidan o agregan proteínas terapéuticas o que activan metaloproteínas han sido encontrados en varios productos contenidos en jeringas prellenadas o viales. Por ejemplo, ha sido reportado que el óxido de tungsteno lixiviado del cilindro de la jeringa causa agregación de proteínas (Bee et al. 2009); y que metales lixiviados de los tapones del vial causaron un incremento de la proteólisis de una proteína terapéutica por la activación de una metaloproteína que copurificaba con el producto.

Se recomienda el análisis de los materiales de envase y cierre. Este análisis tendrá que llevarse a cabo durante la etapa de formulación y estudios de estabilidad.

El solicitante debe allegar información detallada sobre la descripción de todas las materias primas usadas en la manufactura del sistema de cierre del envase usado en sus productos. Los solicitantes deben realizar análisis de laboratorio exhaustivos sobre los extraíbles y los lixiviables, usando múltiples técnicas analíticas para evaluar los atributos del sistema de cierre del envase puedan interactuar con la proteína terapéutica o degradarla.

Se deben evaluar los lixiviables de los sistemas envase/cierre elastoméricos de productos inyectables bajo condiciones de almacenamiento en tiempo real.

Deben realizarse pruebas en el producto para detectar lixiviables bajo condiciones de estrés, así como bajo condiciones de almacenamiento en tiempo real, dado que en algunos casos la cantidad de lixiviables aumenta a lo largo del tiempo en temperaturas elevadas. Deben realizarse pruebas sobre la compatibilidad del producto para medir los efectos de los materiales del sistema de cierre y todos los lixiviables sobre la calidad del producto.

#### 5.2.9. Custodia del producto

Debe examinarse la estabilidad de los productos dentro de los empaques primarios que pretenden utilizarse, con su respectivo sistema de cierre, usando protocolos que incluyan condiciones apropiadas durante el uso (por ejemplo, luz, temperatura y agitación) para identificar condiciones y prácticas que puedan causar la desnaturalización y degradación del producto.

Dado que la mayoría de las proteínas terapéuticas se degradan al ser expuestas al calor y a la luz o con la agitación mecánica, los profesionales de la salud y los pacientes deben ser educados sobre el almacenamiento, manejo y administración del producto con el fin de asegurar su calidad. Esta información deberá ser incluida en los PGR y será verificada en los procesos de vigilancia poscomercialización.

Es crítico que la cadena de suministro sea segura. El transporte con control de temperatura y almacenamiento apropiados es de la mayor importancia para preservar la calidad del producto. Por ejemplo, el almacenamiento de una epoyetina alfa, bajo condiciones inapropiadas por vendedores no autorizados se asoció con altos niveles de agregados y aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (Fotiou et al. 2009).

Se recomienda que se siga la guía de manejo en cuanto a transporte y almacenamiento con control de temperatura de la proteína y el manejo adecuado del medicamento, por parte del paciente. Esta información deberá ser incluida en los PGR y será verificada en los procesos de vigilancia poscomercialización.

Los materiales para la educación de los pacientes (por ejemplo, cartillas, videos de aplicación de las proteínas, así como cuidados particulares del producto) deben identificar de manera explícita las condiciones apropiadas de almacenamiento y manejo del producto. La instrucción apropiada del paciente por parte de los cuidadores es vital para asegurar la calidad del producto y para ayudar a minimizar los impactos adversos sobre la calidad del producto durante el almacenamiento y su manejo. Debe asegurarse transporte y almacenamiento con control de temperatura.

## **6. CONCLUSIONES**

Las consecuencias de las respuestas inmunes a las proteínas terapéuticas pueden comprender desde ningún efecto aparente, hasta eventos adversos serios, incluyendo complicaciones que amenazan la vida como la anafilaxia, la neutralización de la eficacia de terapias altamente efectivas o salvavidas o la neutralización de proteínas endógenas con funciones no redundantes. Aunque hay comprensión acerca de los factores de riesgo de la inmunogenicidad relativos a los atributos de calidad del producto y a factores del paciente/protocolo, las respuestas inmunes a las proteínas terapéuticas no pueden predecirse basándose solamente en la caracterización de esos factores, por lo cual deben evaluarse en la clínica. Una aproximación basada en el riesgo, tal y como se delinea en esta guía, provee a los investigadores herramientas para desarrollar proteínas terapéuticas pioneras, y conocidas, para evaluar los cambios en la manufactura y evaluar la potencial necesidad de protocolos que inducen tolerancia cuando la inmunogenicidad tenga consecuencias severas.



## PARTE II

### DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS CONSECUENCIAS ADVERSAS DE RESPUESTAS INMUNES A PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS

#### 1. DIAGNÓSTICO DE LA ANAFILAXIS

El diagnóstico de la anafilaxia se basa en los tres siguientes criterios clínicos, considerando que la anafilaxia es altamente probable cuando uno de estos tres criterios se cumplen (Sampson et al. 2006):

1.1. Comienzo agudo de una enfermedad (después de minutos o varias horas) con participación de la piel, el tejido mucoso o ambos (por ejemplo, ampollas generalizadas, prurito o enrojecimiento, labios, lengua o úvula inflamados) y **al menos uno de los siguientes**:

1.1.1. Compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea, broncoespasmo con sibilancias, estridor, flujo espiratorio con picos reducidos, hipoxemia).

1.1.2. Baja presión arterial o síntomas asociados de disfunción de órganos diana (por ejemplo, hipotonía –colapso–, síncope, incontinencia).

1.2. Dos o más de los siguientes cuando ocurran rápidamente luego de una exposición a un probable alérgeno para el paciente (minutos o varias horas después):

1.2.1. Participación de tejido mucoso de la piel (por ejemplo, ampollas generalizadas, enrojecimiento con prurito, hinchazón de labios, lengua y o úvula).

1.2.2. Compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea, broncoespasmo con sibilancias, estridor, flujo espiratorio con picos reducidos, hipoxemia).

1.2.3. Presión baja o síntomas asociados (por ejemplo, hipotonía –colapso–, síncope, incontinencia).

1.2.4. Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal con calambres, vómito).

1.3. Presión arterial baja luego de una exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos o varias horas después):

1.3.1. En infantes o niños: baja presión arterial sistólica (específica para la edad) o una reducción de la misma de más del 30%.

1.3.2. Adultos: presión arterial de menos de 90 mm Hg o una reducción mayor al 30% de la línea de base para esa persona.

Aunque ninguno de los criterios clínicos es 100% sensible o específico, se cree que estos criterios probablemente capturan más del 95% de los casos de anafilaxia (Sampson et al. 2006).

#### Pruebas de laboratorio para evaluar la anafilaxia:

Actualmente, no existen pruebas de laboratorio específicas o sensibles para confirmar el diagnóstico clínico de la anafilaxia. Pueden ser útiles las pruebas en la piel y pruebas de diagnóstico in vitro para determinar el nivel de anticuerpos IgE específicos dirigidos contra la proteína terapéutica, la liberación de mediadores o la activación de basófilos, pueden ser útiles para caracterizar la patofisiología subyacente y pueden proveer percepciones que permitan establecer posibles estrategias de mitigación (Simons 2010; Lee and Vadas 2011). Sin embargo, los resultados de pruebas no validadas deben ser interpretados con cuidado. La relevancia clínica de los resultados positivos de pruebas no validadas pueden ser inciertas durante el desarrollo del producto.

#### 2. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

Los anticuerpos monoclonales específicos para receptores de la superficie de la célula o las citoquinas que se expresan en las membranas de las células, así como los anticuerpos que se desarrollan en pacientes y que se unen a los receptores de las superficies de las células tienen el potencial de aumentar la actividad antagonista intrínseca y exacerbar las toxicidades relacionas con las infusiones. Se recomiendan evaluaciones in vitro de la capacidad de tales proteínas terapéuticas para mediar la activación celular, incluida la proliferación y la liberación de citoquinas en la sangre humana completa o en células mononucleares de sangre periférica.

Para productos con el potencial de incurrir en síndrome de liberación de citoquinas, también puede ser recomendable una dosis inicial más baja que la obtenida mediante cálculos tradicionales y tasas de infusión más lentas, cuando sea aplicable (Duff 2006). Los niveles de proteínas C reactivas y citoquinas antes y después de la administración, tales como TNF-alfa, IL-2, IL6, IL-10, y IFN- $\gamma$ , así como ciertas señales y síntomas clínicos, tales como elevación aguda de la temperatura corporal, eritema e hipotensión pueden servir como marcadores una respuesta proinflamatoria relacionada con liberación de citoquinas.

Datos de estudios en animales y evaluaciones in vitro pueden proveer información para guiar el desarrollo de proteína terapéuticas con el potencial de inducir liberación de citoquinas. Aunque los datos de los estudios en animales y de las evaluaciones in vitro pueden ser mutuamente complementarios, generalmente no son totalmente predictivos de la ocurrencia o resultado clínico. En consecuencia, es imperativo que se ejerza la mayor cautela en el desarrollo clínico de productos con el potencial de mediar la unión cruzada de receptores (Ver parte I numerales 3.2.1 y 3.2.2). Aunque los modelos tradicionales en animales usados para las pruebas de toxicología (por ejemplo, ratas, ratones, perros y monos *Cynomolgus*) raramente demuestran abiertamente toxicidades relacionadas con activación de linfocitos o liberación de citoquinas, marcadores específicos relacionados con la activación de células T y liberación de citoquinas pueden medirse en estudios toxicológicos de rutina, siempre y cuando el fármaco sea farmacológicamente activo en las especies de prueba.

Estos datos pueden luego ser útiles para predecir el potencial de estos agentes para inducir desde el punto de vista clínico un síndrome de liberación de citoquinas o para evaluar la actividad de agentes de segunda generación que han sido modificados para reducir su nivel de activación de células T. Por ejemplo, la producción de citoquinas puede ser medida en muestras de sangre obtenidas de animales tratados durante pruebas de farmacocinética o estudios generales de toxicología, siempre y cuando la cantidad de muestras obtenidas no comprometa la salud de los animales, o la capacidad de evaluar parámetros toxicológicos de punto final, a la terminación del estudio.

Cuando la evaluación de la liberación de citoquinas se incluye en los ensayos con animales, se recomienda la medición de un panel de citoquinas que sea tan amplio como sea posible y que incluya IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF-alfa, así como otras citoquinas relevantes que indiquen síndrome de liberación de citoquinas. (Hsu et al. 1999; Norman et al. 2000). Evaluaciones in vitro de la activación celular, incluida la proliferación y la liberación de citoquinas en células mononucleares de sangre humana total o periférica, constituyen herramientas importantes de evaluación que pueden ayudar a superar las limitaciones conocidas de los animales para modelar estímulos activadores sobre algunos subgrupos de células T (Stebbins et al. 2007; Hellwig et al. 2008; Findlay et al. 2011; Romer et al. 2011; Stebbins et al. 2013). El impacto del enlazamiento cruzado de receptores celulares provocado por el producto debe considerarse en tales estudios. Los signos de activación celular *in vitro* deben tomarse como una indicación de que el producto tiene el potencial de inducir toxicidades en la clínica, independientemente de los hallazgos negativos de los estudios con animales.

#### 3. RESPUESTAS INMUNES NO AGUDAS

Las respuestas de hipersensibilidad tipo III, incluidas aquellas mediadas por complejos inmunes y células T (en la vieja literatura, respuestas de hipersensibilidad retardada), son relativamente raras en relación con las proteínas terapéuticas y se requiere que exista un alto nivel de sospecha clínica para el diagnóstico (Dharnidharka et al. 1998; Hunley et al. 2004; Gamarra et al. 2006; Goto et al. 2009). Los signos y síntomas de deposición de complejos inmunes pueden incluir fiebre, erupción, artralgia, mialgia, hematuria, proteinuria, serositis, complicaciones del sistema nervioso central y anemia hemolítica. Los complejos inmunes compuestos de anticuerpo y proteína terapéutica, han sido responsables del desarrollo de glomerulonefritis y síndrome nefrótico en pacientes bajo tratamiento de inducción de la tolerancia (con factor IX y glucosidasa alfa) de cara a títulos altos y de respuesta de anticuerpos sostenida (Dharnidharka et al. 1998; Hunley et al. 2004). Existen reportes de casos de enfermedades de complejo inmune con respuestas inmunes a anticuerpos monoclonales (Gamarra et al. 2006; Goto et al. 2009) y situaciones en las que grandes dosis de anticuerpos monoclonales que tienen como blanco niveles altos de antígeno multivalente circulante pueden incrementar la probabilidad de depósitos de complejos inmunes (Gonzalez and Waxman 2000).

Si los pacientes desarrollan signos o síntomas que sugieran una enfermedad de complejo inmune deben realizarse las valoraciones de laboratorio apropiadas para determinar si hay complejos inmunes circulantes y activación del complemento. Asimismo debe suspenderse la administración del medicamento biológico. En algunas situaciones, el desarrollo de terapias que inducen la tolerancia y que eliminan la respuesta de anticuerpos pueden ser apropiadas antes de realizar más intentos del tratamiento.

Esta información deberá ser incluida en los PGR y serán verificados en los procesos de vigilancia poscomercialización.

#### 4. RESPUESTAS DE ANTICUERPOS A LAS PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS

Los anticuerpos contra las proteínas terapéuticas se clasifican como neutralizantes y no neutralizantes. Los anticuerpos neutralizantes se unen a distintos dominios funcionales de la proteína terapéutica y evitan su actividad. Por ejemplo, los anticuerpos contra enzimas terapéuticas pueden unirse tanto al sitio catalítico, bloqueando la catálisis del sustrato o al dominio de unión, previniendo la captación de la enzima en la célula. En circunstancias poco comunes, los anticuerpos neutralizantes pueden actuar como transportadores y aumentar la vida media del producto y prolongar su efecto terapéutico. Tal y como se discute en la sección 3 de la parte I de esta guía, los anticuerpos no neutralizantes se unen a áreas de la proteína terapéutica distintas a los dominios funcionales y pueden presentar una variedad de efectos en la seguridad y la eficacia –eliminación aumentada o retardada de la proteína terapéutica, lo cual puede sugerir consideraciones de cambio de dosis, inducción de anafilaxia, disminución de la eficacia del producto al causar la captación de la proteína terapéutica en las células que expresan FcR y no en las células que son su blanco y facilitación de la diseminación de epítopes, permitiendo el surgimiento de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, pueden no tener ningún efecto aparente en eficacia o seguridad.

Con la administración de proteínas no humanas se espera el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y en pacientes que reciben terapias de reemplazo de factor/enzimas para tal proteína terapéutica que parece foránea. Sin embargo, un anticuerpo neutralizante de una proteína terapéutica que reacciona de manera cruzada con una proteína endógena no siempre aparece en situaciones en las que el factor endógeno es defectuoso o faltante debido a una mutación genética, como en el caso de la hemofilia A o las enfermedades de depósito lisosomal. Los anticuerpos neutralizantes pueden desarrollarse en individuos sanos contra algunas proteínas endógenas normales porque la tolerancia inmune a algunas proteínas endógenas no es robusta y puede romperse por un homólogo de la proteína terapéutica con provocación suficiente. Por ejemplo, voluntarios sanos tratados con proteínas tipo trombopoietinas (TPO), escalaron una respuesta de anticuerpos neutralizantes a la terapia, que neutralizó de manera reactiva cruzada TPO endógena, induciendo un estado prolongado de trombocitopenia en esos individuos que antes estaban sanos (Li et al. 2001). Por lo tanto, el tratamiento con contraparte terapéutica de proteínas endógenas que cumplen una función única o proteínas endógenas presentes

en baja cantidad debe realizarse con la máxima precaución. El anticuerpo neutralizante contra la proteína terapéutica también puede ser catastrófico cuando neutraliza la eficacia de una terapia salvavida como las enzimas terapéuticas para los desórdenes de depósito lisosomal y en tales circunstancias debe considerarse la inducción a la tolerancia inmune. (Wang et al. 2008).

La pérdida de la eficacia de los anticuerpos monoclonales en los pacientes, causada por las respuestas inmunes al anticuerpo monoclonal pueden ser altamente problemáticas y las consecuencias clínicas no deben minimizarse. Los solicitantes deben considerar desarrollar terapias de inducción de la tolerancia inmune en esos pacientes.

Tal y como se discute en el numeral 3.2.5 de la parte I, si una proteína endógena es redundante en la función biológica (por ejemplo, interferones tipo I), la neutralización de la proteína terapéutica y la endógena puede no producir aparentemente un síndrome clínico obvio. Sin embargo, los efectos más sutiles del bloqueo de factores endógenos, aunque redundantes en algunas funciones, puede no ser aparentes hasta que el sistema esté estresado, dado que no todas las funciones biológicas de un factor pueden ser conocidas o caracterizadas completamente.

Aún más, los efectos de la persistencia por largo tiempo de anticuerpos neutralizantes, como se ha observado, por ejemplo, en un porcentaje pequeño de pacientes con anticuerpos contra IFN-beta (Bellomi et al. 2003), no sería deducido de seguimiento de corto plazo y debe ser estudiado en plazos más largos. Generalmente, para los productos suministrados crónicamente, deben recolectarse y evaluarse los datos de inmunogenicidad de un año o más al menos que una duración más corta pueda ser justificada científicamente. Sin embargo, una evaluación de más largo plazo debe estar garantizada, dependiendo de la frecuencia y severidad de las consecuencias. En algunos casos, estos estudios pueden hacerse en el escenario posmercado.

En algunas circunstancias, se debe hacer seguimiento en serie a las respuestas de anticuerpos, independientemente del efecto clínico aparente, hasta que los niveles regresen a la línea de base. Aún más, para los pacientes en los cuales el medicamento biológico parece perder la eficacia, independientemente de la duración del curso de tratamiento, es importante que se realice una evaluación para determinar si la pérdida de eficacia está mediada por anticuerpos.

Se recomienda considerar la profilaxis mediante inducción de tolerancia, antes o durante el tratamiento, en los pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes a proteínas terapéuticas salvavida o que están en alto riesgo de desarrollarlos (Wang et al. 2008; Mendelsohn et al. 2009; Messinger et al. 2012). Dado el grado de supresión inmune de dichos tratamientos, aunque sea bastante menor que el del régimen terapéutico para revertir una respuesta de anticuerpos en marcha, debe realizarse un monitoreo cuidadoso de la seguridad durante la duración del protocolo.

## 5. UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS EN ANIMALES

Las evaluaciones de inmunogenicidad en animales se realizan para ayudar en la interpretación de resultados de los estudios en animales (por ejemplo, estudios de toxicología) y en el diseño de estudios clínicos y no clínicos subsecuentes. Dichas evaluaciones son generalmente limitadas en su capacidad de predecir la *incidencia* de las respuestas inmunes humanas a las proteínas terapéuticas, pero pueden ser útiles para describir las consecuencias de las respuestas de anticuerpos particularmente cuando una proteína evolutivamente conservada, endógena no redundante es inhibida por anticuerpos que reaccionan cruzadamente y que se generan en contra de su contraparte en la proteína terapéutica. Cuando estén disponibles, los modelos en animales, incluidos los ratones hiper-inmunizados o ratones knock out pueden usarse para analizar las principales consecuencias de la inhibición de proteínas endógenas. Un caso particular es el de las proteínas endógenas que son vitales para el desarrollo del embrión o del feto y cuya eliminación es letal para el embrión. En tales situaciones el uso de ratones copia (knock-out) condicionales puede ser útil para evaluar las potenciales consecuencias de los anticuerpos neutralizantes. Así como sucede en los estudios con humanos, debe dársele consideración a la transmisión potencial de anticuerpos a neonatos en desarrollo a través de la leche materna.

En contraste con las proteínas que median funciones biológicas únicas, los modelos en animales generalmente no son útiles para predecir las consecuencias de las respuestas inmunes a las proteínas terapéuticas que son contraparte de proteínas endógenas con funciones biológicas redundantes. Los ratones transgénicos con genes que codifican proteínas humanas, ratones humanizados (por ejemplo, ratones inmunodeficientes con sistemas inmunes humanos) y modelos en ratones con enfermedades humanas se están desarrollando cada vez más y pueden ser considerados para lidiar con múltiples asuntos clínicos, incluida la inmunogenicidad.

Además de los estudios en animales apropiados, deben considerarse análisis in vitro e in silico que puedan complementar los estudios en animales, con el fin de dilucidar aún más el riesgo de inmunogenicidad.

### PARTE III

#### DETALLES ADICIONALES SOBRE LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD

## 1. MODELOS PREDICTIVOS NO-CLÍNICOS

Las proteínas terapéuticas muestran, en la mayoría de los casos, diferencias según la especie. Así, las proteínas humanas serán reconocidas como proteínas antigénicas cuando se usan en animales de experimentación. Por esta razón, el valor predictivo de los modelos con animales de experimentación, para la evaluación de inmunogenicidad, es considerado bajo. Sin embargo, caso a caso se podrá establecer un análisis de la inmunogenicidad como parte de los estudios de toxicidad a dosis repetidas, lo cual favorece la interpretación de tales estudios.

Algunas situaciones donde los estudios de inmunogenicidad, con el uso de animales de experimentación, pueden ser considerados:

Los estudios en modelos animales pueden ayudar en reducción del potencial inmunogénico durante el desarrollo del proceso de producción, la formulación y la ruta de administración de una proteína terapéutica.

Como se menciona en estos lineamientos, una respuesta inmune frente a la proteína terapéutica puede causar reacciones autoinmunes, contra la proteína endógena. El solicitante deberá discutir cualquier experiencia relevante sobre las consecuencias de inducción de una respuesta inmune a la proteína endógena o su ausencia/disfunción en modelos animales. A su vez deben ser consideradas las respuestas tanto humoral como celular. Los estudios en animales pueden ser considerados en ausencia de estos datos.

El desarrollo de tecnologías in vitro e in vivo, por ejemplo, modelos transgénicos en ratones, pueden ser útiles en la evaluación del potencial inmunogénico de una proteína terapéutica.

## 2. DESARROLLO DE ENSAYOS PARA LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL Y CELULAR

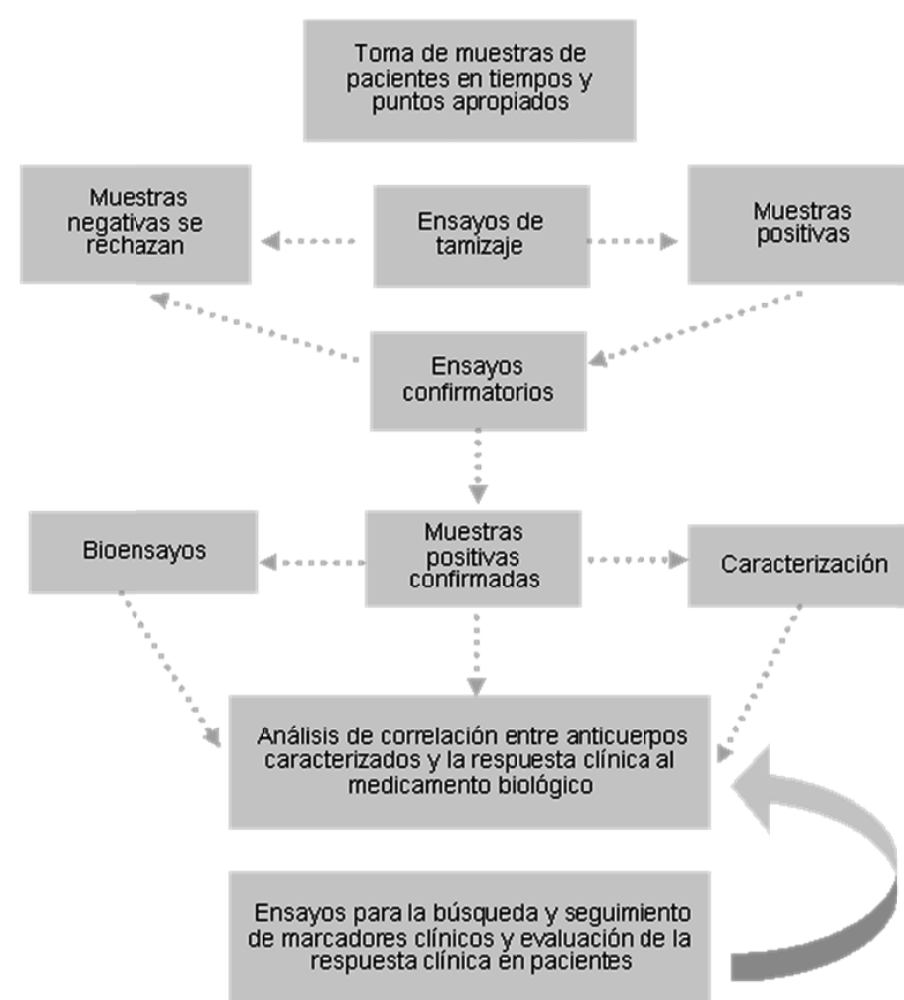
La inmunogenicidad no deseada inducida por proteínas biológicas puede incluir respuesta inmune tanto humoral, como celular. Por lo tanto, es muy importante seleccionar y/o desarrollar ensayos y estrategias para la evaluación de tales respuestas inmunes. La mayor parte del esfuerzo por lo general es enfocado en la detección de anticuerpos y en su caracterización, dado que es técnicamente factible y frecuentemente, relacionada con la seguridad clínica y la eficacia. Sin embargo, las respuestas mediadas por células son claramente importantes y su evaluación también tiene que ser considerada.

### 2.1. Ensayos estratégicos

Es esencial la adopción de una estrategia apropiada para identificar la inmunogenicidad no deseada frente a productos biológicos. Por lo general debería incluir un ensayo para la identificación de anticuerpos en muestras/pacientes positivos, procedimientos de inmunohistoquímica analíticos para confirmar la presencia de anticuerpos y determinar la especificidad de anticuerpo y bioensayos funcionales para la evaluación de la capacidad neutralizante de dichos anticuerpos. Además, se requerirán ensayos para evaluar y caracterizar el impacto clínico de anticuerpos (y posiblemente, de otros componentes de la respuesta inmunes o si estos son detectados/inducidos). Como se menciona en los lineamientos, conviene incluir datos apropiados en la línea de base de todos los pacientes.

Se sugiere seguir este flujograma:

### Estrategia para la Detección y Caracterización de Anticuerpos



### 2.2. Ensayos para la detección de anticuerpos

**2.2.1. Ensayos de tamizaje:** Los ensayos de tamizaje deben diseñarse de manera que estén sesgados hacia la detección de muestras de falsos positivos dado que esas muestras pueden eliminarse después usando el ensayo confirmatorio. Las características deseables



de un ensayo de tamizaje son la sensibilidad, la especificidad, la precisión, la reproducibilidad y la robustez. Un ensayo de tamizaje debería ser capaz de detectar anticuerpos inducidos contra la proteína terapéutica en todas las muestras/pacientes positivas, aunque son inevitables los resultados falsos positivos y los falsos negativos.

**2.2.2. Ensayo para elucidar la especificidad y confirmar la presencia de anticuerpos:** Estos ensayos son necesarios para la eliminación de muestras/pacientes falsas positivas después del tamizaje inicial. Es necesario considerar tanto las limitaciones como las características del ensayo de selección.

**2.2.3. Ensayos de neutralización:** La evaluación de la capacidad de neutralización de los anticuerpos por lo general requiere el empleo de bioensayos. El ensayo debe ser seleccionado o desarrollado acorde con la naturaleza del producto biológico. Los bioensayos son usados para medir la potencia de productos biológicos. Por ejemplo, ensayos de liberación pueden ser adaptados para evaluar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, estos, con frecuencia, requieren refinación para tener información óptima en la capacidad neutralizante de los anticuerpos detectados.

**2.2.4. Validación de ensayos:** Los ensayos tienen que ser validados según el objetivo planteado. Los estudios de validación deben ser conducidos estableciendo que las respuestas correspondan con los analíticos relevantes, sobre la base de la exactitud, la precisión, la sensibilidad, la especificidad y la robustez. Los ensayos también deben ser validados para mostrar qué efectos son causados por los reactivos o por la presencia de otras sustancias en las muestras, que pueden afectar desfavorablemente los resultados obtenidos. Lo anterior debe ser analizado con una completa gama de diluciones de las muestras.

El producto biológico residual presente en la sangre de los pacientes puede combinarse con el anticuerpo inducido y, por ende, reducir la cantidad de anticuerpo perceptible en los ensayos. Esto puede afectar los ensayos de manera diferente, dependiendo del ensayo y de las características de anticuerpo. Si esto ocurre, puede ser analizado/resuelto usando distintas aproximaciones, por ejemplo, buscando disociar los complejos inmunes con ácido, quitando el exceso de biológico por la adsorción de fase sólida y/o usando un ensayo que permita una dilución suficiente de la muestra. Tales aproximaciones deben ser validadas según la eficacia y adoptados caso a caso, según necesidades. En algunos casos este problema puede ser abordado considerando el tiempo entre la administración del biomedicamento y el momento de la toma de muestra para la evaluación del anticuerpo.

Otra aproximación estadística, sugerida por la FDA, para calcular los puntos de corte para los ensayos de inmunogenicidad basado en las tasas de falsos positivos esperadas, lo cual ayuda a la gestión de la tasa de falsos negativos del ensayo, por ejemplo, para los ensayos de tasa de tamizaje se pide una tasa del 5% de falsos positivos y para los ensayos confirmatorios y de neutralización una tasa de 1% de falsos positivos. La tasa de falsos positivos para el ensayo confirmatorio es mucho más baja que la tasa para los ensayos de tamizaje dado que es un ensayo secundario. La tasa de falsos negativos para los ensayos de neutralización es mucho más baja que para los ensayos de tamizaje por que las muestras evaluadas en el ensayo de neutralización han sido ya confirmadas a través del antígeno específico ADA. La confirmación de positividad normalmente requiere ensayos repetidos, frecuentemente usando un método de ensayo diferente.

**2.2.5. Estandarización y materiales de referencia:** Los ensayos deben ser estandarizados y esto requiere la identificación y/o el desarrollo de materiales de referencia apropiados, así como del empleo de estándares biológicos relevantes. Los materiales de referencia y estándares, son esenciales para la calibración del ensayo y su posterior validación. Lo anterior es fundamental para ensayos usados en investigaciones/estudios sobre inmunogenicidad no deseada, lo cual está estrechamente asociado con la interpretación del ensayo y con la apropiada diferenciación de anticuerpos positivos, respecto a muestras negativas para el anticuerpo de interés.

### 2.3. Caracterización de anticuerpos frente a proteínas terapéuticas

Si los anticuerpos son detectados en pacientes bajo terapia, es necesario su estudio a fin de establecer su importancia clínica. Esto normalmente implica una evaluación inmunológica y/o biológica de las características de los anticuerpos e investigar los efectos de los anticuerpos (u otras respuestas inmunes inducidas) sobre el producto terapéutico. Podrían realizarse estudios in vitro, pero quizá se requiera de una evaluación clínica de los pacientes que reciben la terapia, considerando los criterios normativos.

**2.3.1. Características del anticuerpo:** Si se inducen anticuerpos en pacientes, el suero o las muestras de suero o plasma, tienen que ser caracterizadas en términos del contenido de anticuerpo (concentración/título) y otros criterios, que tienen que ser considerados caso a caso según el producto biológico, el tipo de pacientes tratados, el objetivo del estudio y posiblemente, otros factores. Estos pueden incluir la clase de anticuerpo y la subclase (isotipos), la afinidad y la especificidad. Los anticuerpos presentes en las muestras positivas confirmadas, deben ser analizados a nivel de la especificidad para la proteína activa y diferenciarse de los anticuerpos, que se unen a componentes relacionados con el producto o relacionados con el proceso de producción. Los anticuerpos pueden ser inducidos contra todo y frente a cualquiera de los componentes del biomedicamento. Es también útil analizar la reactividad cruzada con otros productos basados en la proteína particular, así como (si es posible y relevante) frente a la proteína endógena.

La capacidad neutralizante de los anticuerpos presentes en las muestras positivas tiene que ser establecida en su correlación con la posible reducción en la respuesta clínica esperada con el producto biológico. Debería anotarse que la neutralización de la actividad no necesariamente tiene correlación con el contenido de anticuerpo, por ejemplo, las muestras que contienen cantidades significativas o elevadas de anticuerpos con capacidad de unión, pueden fallar en neutralizar la actividad biológica. Esto puede

depender del producto, pero debe ser determinado empíricamente, de ahí que la inmunogenicidad deba ser estudiada, también y especialmente, durante la comercialización y uso del bioterapéutico. El tamizaje de muestras con anticuerpos neutralizantes por medio de ensayos de neutralización cruzada, frente a otros productos basados en la misma proteína y con la proteína endógena, es importante para elucidar posibles implicaciones sobre la eficacia clínica y la seguridad del bioterapéutico.

## 3. DETALLES DE LOS MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD

### 3.1. Ensayos para anticuerpos

**3.1.1. Ensayos de tamizaje:** dada la necesidad de incorporar un número significativamente alto de muestras, es indispensable el empleo de un ensayo con el alto rendimiento y automatización apropiada. La selección de métodos incluye inmunoensayos como ensayos de radioinmunoprecipitación y ensayos de resonancia de plasmón superficial. Todos los procedimientos detectan la interacción de antígeno-anticuerpo (unión), pero pueden diferenciarse en sus principios científicos/técnicos. Los inmunoensayos constituyen un grupo importante de ensayos basados en una variedad de sistemas de detección y formatos. Estos incluyen: ensayos de unión directos, ensayos de captura (sandwich) y competitivos usando radioligandos, enzimas, moléculas fluorescentes, quimioluminiscentes o sistemas de detección de luminescencia electroquímica.

**3.1.2. Ensayos para el establecimiento de la especificidad y confirmación de anticuerpos positivos:** Diferentes ensayos pueden ser usados para este propósito y se requiere un número de muestras pequeño para el análisis. Para confirmar la especificidad, es aconsejable seleccionar un ensayo basado en una exposición diferente científica/técnicamente, respecto al ensayo de tamizaje. Pueden ser usados los inmunoensayos competitivos y los ensayos de resonancia de plasmón superficial. Los inmunoensayos analíticos como immunoblot y el análisis de radioinmunoprecipitación ofrecen la ventaja que pueden ser usados para preservar la especificidad de los anticuerpos reportados, así como la confirmación de la positividad del anticuerpo.

**3.1.3. Ensayo de neutralización:** Los bioensayos tienen que ser seleccionados usando una aproximación basada en el producto. Por lo general, una sola concentración de los biológicos es seleccionada para el ensayo y las diluciones de cada muestra evaluadas, a nivel del efecto inhibitorio de la respuesta analizada. Esto permite a una respuesta de dosis de neutralización para ser determinada y calcular la capacidad neutralizante la capacidad (“título”) para cada muestra. En algunos casos los bioensayos neutralizantes, pueden ser usados directamente como ensayos ‘confirmatorios’ después del tamizaje, pero esto debe ser determinado caso a caso.

**3.1.4. Ensayos para la evaluación de la respuesta inmune mediada por células:** La estrategia para evaluar respuestas mediadas por células inmunes inducidas por biológicos, es generalmente menos clara que para respuestas humorales. Los ensayos tienen que ser desarrollados o seleccionados caso a caso. En la mayoría de los casos, el desarrollo de una respuesta de IgG madura implica una participación de la respuesta de células T ayudantes. Los ejemplos de los ensayos para detectar/evaluar la respuesta mediada por células son ensayos de estimulación/proliferación de células T y métodos de producción/liberación de citoquinas (por ejemplo, IL2, IL4, IFN-g). Estos implican el uso de preparaciones de células T cocultivadas con otros tipos de células, por ejemplo, con células dendríticas.

Procedimientos como el Elispot y la citometría de flujo son usados en estos ensayos. En algunos casos pueden ser útiles los estudios donde se evalúa la respuesta inmune mediada por célula. Los ensayos para células B de memoria (y algunas veces para células T de memoria) pueden aportar información útil sobre la naturaleza de la respuesta inmune y pueden contribuir a la predicción de desarrollo de problemas de inmunogenicidad. Los estudios que usan péptidos o proteínas de gran longitud (dependiendo de los ensayos y del objetivo de los ensayos) y metodologías como el Elispot, pueden ser usados para estos estudios. En algunos casos investigaciones más complejas de inmunidad mediada por célula, por ejemplo, que impliquen el estudio de células T reguladoras, pueden ser valiosas. La necesidad de tales investigaciones debe ser decidida caso a caso dependiendo de los objetivos y del propósito de los estudios.

### 3.2. Características de los ensayos

Los ensayos tienen que ser seleccionados, optimizados y analizados según el objetivo del uso de la proteína. La importancia y las exigencias de características del ensayo, dependen del uso. Por ejemplo, un ensayo de gran sensibilidad puede no ser requerido si no es necesario para la detección de anticuerpos inducidos por un producto biológico en particular en pacientes que están recibiendo terapia. El desarrollo de ensayos innecesariamente sensibles para tales anticuerpos sería inadecuado sobre todo si esta sensibilidad solo puede ser alcanzada sacrificando otras características deseables como son, la especificidad y la robustez.

La adopción del ensayo más simple y conveniente para todas las exigencias, es normalmente un acercamiento válido al ensayo de tamizaje (en particular cuando el alto rendimiento es importante). Sin embargo, es necesario asegurar que esto no compromete otras etapas de la evaluación de la inmunogenicidad. Por ejemplo, el ELISA directo, con un antígeno directamente inmovilizado sobre la superficie del plato, es frecuentemente el ensayo más simple, pero puede ser asociado con una muy alta incidencia de falsos positivos. En tales casos, es necesario adoptar un ensayo más complejo, por ejemplo, la electroquimioluminiscencia- ECL o métodos como la resonancia de plasmón superficial-SPR, a fin de limitar los falsos positivos. Se pueden encontrar resultados falsos negativos en los ensayos de tamizaje, debido al enmascaramiento de epítopes; puede usarse una estrategia que implique el uso de ensayos que evitan el enmascaramiento específico del epítopo particular.

### 3.3. Estandarización, materiales de referencia y ensayos de validación

Es imprescindible para todos los ensayos un anticuerpo positivo como material/control de estándar/referencia, para demostrar la respuesta de ensayo y puede ser usado para fines de calibración. De ser posible debería ser una preparación humana con un contenido significativo de un anticuerpo que está disponible en la cantidad suficiente para un empleo rutinario. Debería ser almacenado de manera apropiada (normalmente liofilizado) y bien caracterizado. Los preparativos de referencia para los bioensayos de neutralización deberían tener una actividad de neutralización significativa, pero es también útil incluir una preparación de anticuerpo no neutralizante, al menos en los estudios de validación. Sin embargo, en varios casos, una suficiente cantidad de antisuero humano no puede estar disponible para permitir una preparación de referencia apropiada. En tales casos, la combinación o mezcla de muestras, es por lo general, el mejor acercamiento evitando además problemas relacionados con las características específicas de una muestra de un solo donante.

En caso de que el suero humano no esté disponible en las cantidades requeridas, aún como una mezcla de varias muestras, el empleo de un suero de animal de referencia es la única opción realista. Sin embargo, este tiene que ser seleccionado con cuidado y su uso es más limitado que para preparaciones de referencia de origen humano; por ejemplo, procedimientos inmunohistoquímicos, que implican el empleo de un reactivo tipo inmunoglobulina antihumana, no responderá de manera confiable a anticuerpos no humanos y las respuestas en todos los ensayos puede ser diferente en sus características de aquellas respuestas a anticuerpos humanos en muestras humanas.

La calibración de inmunoensayos es problemática dado que la inmunoglobulina presente en estándares y muestras es heterogénea en estructura, especificidad y avidéz. Esto hace que la comparación directa válida entre muestras y materiales de referencia, sea muy difícil. Esto implica que la calibración de tales ensayos debería ser realizada usando un acercamiento aceptable, válido, claramente descrito. Frecuentemente la mejor opción, está en reportar los datos del inmunoensayo como un título basado en un procedimiento estándar que permita calcular este valor.

Los ensayos biológicos para evaluar la capacidad de neutralización de anticuerpos deberían ser calibrados usando preparados o muestras de referencia, si están disponibles. Esto permite la expresión de la actividad neutralizante en términos de unidades significativas de actividad biológica del producto/preparación y también proporciona información relevante para la validación del ensayo. Si dichos estándares no están disponibles, tienen que ser establecidas preparaciones propias (in-house). En muchos casos es útil expresar la capacidad de neutralización de las muestras en términos del volumen de muestra requerida para neutralizar una actividad biológica del producto, por ejemplo, en mL de suero / IU del biológico.

Es también muy útil preparar un panel de materiales de referencia que contienen diferentes cantidades de anticuerpos y anticuerpos con características diferentes, que pueden ser usadas para caracterizar/validar ensayos y que pueden servir como indicadores de funcionamiento del ensayo. De ser posible, se debería incluir uno o varios preparativos con un contenido bajo del anticuerpo (cerca del límite de detección mínimo) y anticuerpos de baja avidéz.

Los estándares/controles negativos son necesarios para establecer líneas de base para caracterizar/validar los ensayos. La línea de base del ensayo para individuos normales (sanos) debe ser fácilmente determinada por la medición de respuesta al ensayo, usando muestras obtenidas de un número apropiado de individuos y analizando si se obtiene un valor estadísticamente válido como background. Sin embargo, este resultado puede no representar la respuesta de base del ensayo con muestras obtenidas de la población de pacientes, que por lo tanto tendrían que ser establecidas separadamente, usando muestras pretratamiento de pacientes, o de alguna otra población válida y relevante. En cualquier caso, las muestras de algún individuo/paciente pueden contener anticuerpos preexistentes (pretratamiento) o posiblemente otras sustancias que producen respuestas significativas positivas en los ensayos, por lo cual la selección de pacientes es necesaria para asegurar que los datos de postratamiento pueden ser interpretados correctamente.

Los reactivos usados en estos ensayos necesitan ser cualificados y aceptados con ciertas especificaciones, al menos para los que son considerados como más importantes.

#### REFERENCIAS

- “Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products”, emitida en agosto de 2014 por las siguientes entidades: Center for Drug Evaluation and Research (CDER) y Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la Agencia Sanitaria de Estados Unidos, Food And Drug Administration (FDA), adscrita al U.S. Department of Health and Human Services.
- “Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins” emitida en diciembre de 2007 por el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la Agencia Sanitaria Europea, European Medicines Agency -EMA- (Documento Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006).
- Bachmann, M. F., U. H. Rohrer, et al. (1993). “The influence of antigen organization on B cell responsiveness”. *Science* 262(5138): 1448-1451.
- Bachmann, M. F. and R. M. Zinkernagel (1997). “Neutralizing antiviral B cell responses”. *Annu Rev Immunol* 15: 235-270.
- Baert, F., M. Noman, et al. (2003). “Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn’s disease”. *N Engl J Med* 348(7): 601-608.
- Barandun, S., P. Kistler, et al. (1962). “Intravenous administration of human gamma-globulin”. *Vox Sang* 7: 157-174.

- Barbosa, M. D. and E. Celis (2007). “Immunogenicity of protein therapeutics and the interplay between tolerance and antibody responses”. *Drug Discov Today* 12(15-16): 674-681.
- Bee, J. S., S. A. Nelson, et al. (2009). “Precipitation of a monoclonal antibody by soluble tungsten”. *J Pharm Sci* 98(9): 3290-3301.
- Bellomi, F., C. Scagnolari, et al. (2003). “Fate of neutralizing and binding antibodies to IFN beta in MS patients treated with IFN beta for 6 years”. *J Neurol Sci* 215(1-2): 3-8.
- Berkowitz, S. A. (2006). “Role of analytical ultracentrifugation in assessing the aggregation of protein biopharmaceuticals”. *AAPS J* 8(3): E590-605.
- Bonfield, T. L., D. Russell, et al. (2002). “Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis”. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27(4): 481-486.
- Boven, K., S. Stryker, et al. (2005). “The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes”. *Kidney Int* 67(6): 2346-2353.
- Braun, A. and J. Alsenz (1997). “Development and use of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) for the detection of protein aggregates in interferon-alpha (IFN-alpha) formulations”. *Pharm Res* 14(10): 1394-1400.
- Bretthauer, R. K. and F. J. Castellino (1999). “Glycosylation of *Pichia pastoris*-derived proteins”. *Biotechnol Appl Biochem* 30 (Pt 3): 193-200.
- Brooks, D. A., J. J. Hopwood, et al. (1998). “Immune response to enzyme replacement therapy: clinical signs of hypersensitivity reactions and altered enzyme distribution in a high titre rat model”. *Biochim Biophys Acta* 1407(2): 163-172.
- Bukhari, N., L. Torres, et al. (2011). “Axonal regrowth after spinal cord injury via chondroitinase and the tissue plasminogen activator (tPA)/plasmin system”. *J Neurosci* 31(42): 14931-14943.
- Chung, C. H., B. Mirakhor, et al. (2008). “Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose”. *N Engl J Med* 358(11): 1109-1117.
- Cleland, J. L., M. F. Powell, et al. (1993). “The development of stable protein formulations: a close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation”. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 10(4): 307-377.
- Cole, K. S., J. D. Steckbeck, et al. (2004). “Removal of N-linked glycosylation sites in the V1 region of simian immunodeficiency virus gp120 results in redirection of B-cell responses to V3”. *J Virol* 78(3): 1525-1539.
- Colombel, J. F., W. J. Sandborn, et al. (2010). “Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease”. *N Engl J Med* 362(15): 1383-1395.
- Cuenca, A. G., J. L. Wynn, et al. (2013). “Role of innate immunity in neonatal infection”. *Am J Perinatol* 30(2): 105-112.
- Dalum, I., M. R. Jensen, et al. (1997). “Induction of cross-reactive antibodies against a self protein by immunization with a modified self protein containing a foreign T helper epitope”. *Mol Immunol* 34(16-17): 1113-1120.
- De Groot, A. S., L. Moise, et al. (2008). “Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide “Tregitopes””. *Blood* 112(8): 3303-3311.
- Demeule, B., R. Gurny, et al. (2006). “Where disease pathogenesis meets protein formulation: renal deposition of immunoglobulin aggregates”. *Eur J Pharm Biopharm* 62(2): 121-130.
- Dharnidharka, V. R., C. Takemoto, et al. (1998). “Membranous glomerulonephritis and nephrosis post factor IX infusions in hemophilia B”. *Pediatr Nephrol* 12(8): 654-657.
- Dintzis, R. Z., M. Okajima, et al. (1989). “The immunogenicity of soluble haptened polymers is determined by molecular mass and hapten valence”. *J Immunol* 143(4): 1239-1244.
- Disis, M. L., V. Goodell, et al. (2004). “Humoral epitope-spreading following immunization with a HER-2/neu peptide based vaccine in cancer patients”. *J Clin Immunol* 24(5): 571-578.
- Donnelly, R. P., H. Dickensheets, et al. (2011). “Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection”. *Trends Immunol* 32(9): 443-450.
- Duff, E. G. o. P. O. C. T. C. P. G. W. (2006). Expert Group on Phase One Clinical Trials: Final Report. G. W. Duff.
- Ellis, E. F. and C. S. Henney (1969). “Adverse reactions following administration of human gamma globulin”. *J Allergy* 43(1): 45-54.
- Eon-Duval, A., H. Broly, et al. (2012). “Quality attributes of recombinant therapeutic proteins: an assessment of impact on safety and efficacy as part of a quality by design development approach”. *Biotechnol Prog* 28(3): 608-622.
- Findlay, L., D. Eastwood, et al. (2011). “Comparison of novel methods for predicting the risk of pro-inflammatory clinical infusion reactions during monoclonal antibody therapy”. *J Immunol Methods* 371(1-2): 134-142.
- Fotiou, F., S. Aravind, et al. (2009). “Impact of illegal trade on the quality of epoetin alfa in Thailand”. *Clin Ther* 31(2): 336-346.
- Fradkin, A. H., J. F. Carpenter, et al. (2011). “Glass particles as an adjuvant: a model for adverse immunogenicity of therapeutic proteins”. *J Pharm Sci* 100(11): 4953-4964.
- Franzke, A., D. Peest, et al. (1999). “Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer”. *J Clin Oncol* 17(2): 529-533.



- Gamarra, R. M., S. D. McGraw, et al. (2006). “Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab”. *J Emerg Med* 30(1): 41-44.
- Gamble, C. N. (1966). “The role of soluble aggregates in the primary immune response of mice to human gamma globulin”. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 30(5): 446-455.
- Garay, R. P., R. El-Gewely, et al. (2012). “Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents”. *Expert Opin Drug Deliv* 9(11): 1319-1323.
- Garcés, S., J. Demengeot, et al. (2013). “The immunogenicity of anti-TNF therapy in immunemediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis”. *Ann Rheum Dis* 72(12): 1947-1955.
- Ghaderi, D., R. E. Taylor, et al. (2010). “Implications of the presence of N-glycolyl-neuraminic acid in recombinant therapeutic glycoproteins”. *Nat Biotechnol* 28(8): 863-867.
- Gogas, H., J. Ioannovich, et al. (2006). “Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon”. *N Engl J Med* 354(7): 709-718.
- Gomord, V. and L. Faye (2004). “Posttranslational modification of therapeutic proteins in plants”. *Curr Opin Plant Biol* 7(2): 171-181.
- Gonzalez, M. L. and F. J. Waxman (2000). “Glomerular deposition of immune complexes made with IgG2a monoclonal antibodies”. *J Immunol* 164(2): 1071-1077.
- Goodnow, C. C. (1992). “Transgenic mice and analysis of B-cell tolerance”. *Annu Rev Immunol* 10: 489-518.
- Goronzy, J. J. and C. M. Weyand (2013). “Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines”. *Nat Immunol* 14(5): 428-436.
- Goto, S., H. Goto, et al. (2009). “Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura”. *Int J Hematol* 89(3): 305-309.
- Gross, P. C. and M. Zeppezauer (2010). “Infrared spectroscopy for biopharmaceutical protein analysis”. *J Pharm Biomed Anal* 53(1): 29-36.
- Hamilton, J. A. (2008). “Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity”. *Nat Rev Immunol* 8(7): 533-544.
- Haribhai, D., D. Engle, et al. (2003). “A threshold for central T cell tolerance to an inducible serum protein”. *J Immunol* 170(6): 3007-3014.
- Harris, J. M., N. E. Martin, et al. (2001). “Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics”. *Clin Pharmacokinet* 40(7): 539-551.
- Hellmich, B., E. Csernok, et al. (2002). “Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty’s syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus”. *Arthritis Rheum* 46(9): 2384-2391.
- Hellwig, K., S. Schimrigk, et al. (2008). “Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy”. *Arch Neurol* 65(5): 656-658.
- Hermeling, S., D. J. Crommelin, et al. (2004). “Structure-immunogenicity relationships of therapeutic proteins”. *Pharm Res* 21(6): 897-903.
- Hintermann, E., M. Holdener, et al. (2011). “Epitope spreading of the anti-CYP2D6 antibody response in patients with autoimmune hepatitis and in the CYP2D6 mouse model”. *J Autoimmun* 37(3): 242-253.
- Hoffmann, S., S. Cepok, et al. (2008). “HLA-DRB1\*0401 and HLA-DRB1\*0408 are strongly associated with the development of antibodies against interferon-beta therapy in multiple sclerosis”. *Am J Hum Genet* 83(2): 219-227.
- Hsu, D. H., J. D. Shi, et al. (1999). “A humanized anti-CD3 antibody, HuM291, with low mitogenic activity, mediates complete and reversible T-cell depletion in chimpanzees”. *Transplantation* 68(4): 545-554.
- Huang, L., J. Lu, et al. (2005). “In vivo deamidation characterization of monoclonal antibody by LC/MS/MS”. *Anal Chem* 77(5): 1432-1439.
- Hunley, T. E., D. Corzo, et al. (2004). “Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease”. *Pediatrics* 114(4): e532-535.
- Inada, Y., M. Furukawa, et al. (1995). “Biomedical and biotechnological applications of PEGand PM-modified proteins”. *Trends Biotechnol* 13(3): 86-91.
- Iwasaki, A. and R. Medzhitov (2010). “Regulation of adaptive immunity by the innate immune system”. *Science* 327(5963): 291-295.
- Jefferis, R. and M. P. Lefranc (2009). “Human immunoglobulin allotypes: possible implications for immunogenicity”. *MAbs* 1(4): 332-338.
- Joubert, M. K., M. Hokom, et al. (2012). “Highly aggregated antibody therapeutics can enhance the in vitro innate and late-stage T-cell immune responses”. *J Biol Chem* 287(30): 25266-25279.
- Kessler, C. M. and T. L. Ortel (2009). “Recent developments in topical thrombins”. *Thromb Haemost* 102(1): 15-24.
- Kimchi-Sarfaty, C., T. Schiller, et al. (2013). “Building better drugs: developing and regulating engineered therapeutic proteins”. *Trends Pharmacol Sci* 34(10): 534-548.
- Koren, E. (2002). “From characterization of antibodies to prediction of immunogenicity”. *Dev Biol (Basel)* 109: 87-95.
- Koren, E., H. W. Smith, et al. (2008). “Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products”. *J Immunol Methods* 333(1-2): 1-9.
- Kwissa, M., H. I. Nakaya, et al. (2012). “Distinct TLR adjuvants differentially stimulate systemic and local innate immune responses in nonhuman primates”. *Blood* 119(9): 2044-2055.
- Lee, J. K. and P. Vadas (2011). “Anaphylaxis: mechanisms and management”. *Clin Exp Allergy* 41(7): 923-938.
- LeMaoult, J., P. Szabo, et al. (1997). “Effect of age on humoral immunity, selection of the B-cell repertoire and B-cell development”. *Immunol Rev* 160: 115-126.
- Li, J., C. Yang, et al. (2001). “Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin”. *Blood* 98(12): 3241-3248.
- Liu, Y., H. Reidler, et al. (2011). “A double antigen bridging immunogenicity ELISA for the detection of antibodies to polyethylene glycol polymers”. *J Pharmacol Toxicol Methods* 64(3): 238-245.
- Macdougall, I. C., S. D. Roger, et al. (2012). “Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights”. *Kidney Int* 81(8): 727-732.
- Mahler, H. C. and W. Jiskoot (2012). *Analysis of Aggregates and Particles in Protein Pharmaceuticals*.
- Makrygiannakis, D., E. af Klint, et al. (2006). “Citruination is an inflammation-dependent process”. *Ann Rheum Dis* 65(9): 1219-1222.
- Marszal, E. and E. Fowler (2012). “Workshop on predictive science of the immunogenicity aspects of particles in biopharmaceutical products”. *J Pharm Sci* 101(10): 3555-3559.
- Mendelsohn, N. J., Y. H. Messinger, et al. (2009). “Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe’s disease”. *N Engl J Med* 360(2): 194-195.
- Messinger, Y. H., N. J. Mendelsohn, et al. (2012). “Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease”. *Genet Med* 14(1): 135-142.
- Miller, L. L., E. L. Korn, et al. (1999). “Abrogation of the hematological and biological activities of the interleukin-3/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor fusion protein PIXY321 by neutralizing anti-PIXY321 antibodies in cancer patients receiving high-dose carboplatin”. *Blood* 93(10): 3250-3258.
- Mueller, R., A. Karle, et al. (2009). “Evaluation of the immuno-stimulatory potential of stopper extractables and leachables by using dendritic cells as readout”. *J Pharm Sci* 98(10): 3548-3561.
- Murphy, K. (2011). *The Humoral Immune Response*. Janeway’s Immunobiology. New York, Garland Science Publishing. 8th: 367-408.
- Narhi, L. O., J. Schmit, et al. (2012). “Classification of protein aggregates”. *J Pharm Sci* 101(2): 493-498.
- Norman, D. J., F. Vincenti, et al. (2000). “Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors”. *Transplantation* 70(12): 1707-1712.
- Pandey, G. S., C. Yanover, et al. (2013). “Polymorphisms in the F8 gene and MHC-II variants as risk factors for the development of inhibitory anti-factor VIII antibodies during the treatment of hemophilia a: a computational assessment”. *PLoS Comput Biol* 9(5): e1003066.
- Pandey, G. S., C. Yanover, et al. (2013). “Endogenous factor VIII synthesis from the intron 22-inverted F8 locus may modulate the immunogenicity of replacement therapy for hemophilia A”. *Nat Med* 19(10): 1318-1324.
- PrabhuDas, M., B. Adkins, et al. (2011). “Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines”. *Nat Immunol* 12(3): 189-194.
- Ragnhammar, P., H. J. Friesen, et al. (1994). “Induction of anti-recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor (Escherichia coli-derived) antibodies and clinical effects in nonimmunocompromised patients”. *Blood* 84(12): 4078-4087.
- Rhee, E. G., J. N. Blattman, et al. (2011). “Multiple innate immune pathways contribute to the immunogenicity of recombinant adenovirus vaccine vectors”. *J Virol* 85(1): 315-323.
- Roda, B., A. Zattoni, et al. (2009). “Field-flow fractionation in bioanalysis: A review of recent trends”. *Anal Chim Acta* 635(2): 132-143.
- Romer, P. S., S. Berr, et al. (2011). “Preculture of PBMCs at high cell density increases sensitivity of T-cell responses, revealing cytokine release by CD28 superagonist TGN1412”. *Blood* 118(26): 6772-6782.
- Rosenberg, A. S. and A. Worobec (2004). “A Risk-Based Approach to Immunogenicity Concerns of Therapeutic Protein Products, Part 2: Considering Host-Specific and ProductSpecific Factors Impacting Immunogenicity”. *BioPharm International*.
- Rosenberg, A. S. and A. Worobec (2005). “A Risk-Based Approach to Immunogenicity Concerns of Therapeutic Protein Products, Part 3: Effects of Manufacturing Changes in Immunogenicity and the Utility of Animal Immunogenicity Studies”. *BioPharm International*.

• Sampson, H. A., A. Munoz-Furlong, et al. (2006). “Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium”. J Allergy Clin Immunol 117(2): 391-397.

• Schellekens, H., W. E. Hennink, et al. (2013). “The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction”. Pharm Res 30(7): 1729-1734.

• Seidl, A., O. Hainzl, et al. (2012). “Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetin alfa during primary packaging as a cause of immunogenicity”. Pharm Res 29(6): 1454-1467.

• Seong, S. Y. and P. Matzinger (2004). “Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses”. Nat Rev Immunol 4(6): 469-478.

• Shire, S. J., Z. Shahrokh, et al. (2004). “Challenges in the development of high protein concentration formulations”. J Pharm Sci 93(6): 1390-1402.

• Simons, F. E. (2010). “Anaphylaxis”. J Allergy Clin Immunol 125(2 Suppl 2): S161-181.

• Singh, S. K. (2011). “Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics”. J Pharm Sci 100(2): 354-387.

• Stanley, E., G. J. Lieschke, et al. (1994). “Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology”. Proc Natl Acad Sci U S A 91(12): 5592-5596.

• Stebbings, R., D. Eastwood, et al. (2013). “After TGN1412: recent developments in cytokine release assays”. J Immunotoxicol 10(1): 75-82.

• Stebbings, R., L. Findlay, et al. (2007). ““Cytokine storm” in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics”. J Immunol 179(5): 3325-3331.

• Tatarewicz, S. M., X. Wei, et al. (2007). “Development of a maturing T-cell-mediated immune response in patients with idiopathic Parkinson’s disease receiving r-metHuGDNF via continuous intraputamin infusion”. J Clin Immunol 27(6): 620-627.

• Tovey, M. G. and C. Lallemand (2010). Adjuvant Activity of Cytokines. Methods in Molecular Biology. G. Davies, Springer Science.

• Verthelyi, D. and V. Wang (2010). “Trace levels of innate immune response modulating impurities (IIRMI)s synergize to break tolerance to therapeutic proteins”. PLoS One 5(12): e15252.

• Viel, K. R., A. Ameri, et al. (2009). “Inhibitors of factor VIII in black patients with hemophilia”. N Engl J Med 360(16): 1618-1627.

• Wakankar, A. A. and R. T. Borchardt (2006). “Formulation considerations for proteins susceptible to asparagine deamidation and aspartate isomerization”. J Pharm Sci 95(11): 2321-2336.

• Wang, J., J. Lozier, et al. (2008). “Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment”. Nat Biotechnol 26(8): 901-908.

• Weber, C. A., P. J. Mehta, et al. (2009). “T cell epitope: friend or foe? Immunogenicity of biologics in context”. Adv Drug Deliv Rev 61(11): 965-976.

• Wei, X., J. M. Decker, et al. (2003). “Antibody neutralization and escape by HIV-1”. Nature 422(6929): 307-312.

• Weigle, W. O. (1980). “Analysis of autoimmunity through experimental models of thyroiditis and allergic encephalomyelitis”. Adv Immunol 30: 159-273.

(C. F.).

MINISTERIO DE MINAS Y ENERGÍA

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 4 0934 DE 2016

(septiembre 28)

por la cual se efectúa un nombramiento provisional.

El Ministro de Minas y Energía en uso de sus facultades legales y en especial de las que le confiere el artículo 61 de la Ley 489 de 1998, la Ley 909 de 2004, el Decreto 1338 del 18 de junio de 2015, y

CONSIDERANDO:

Que revisada la Planta de Personal del Ministerio de Minas y Energía, se constató que el siguiente empleo se encuentra vacante y es necesario proveerlo:

Número de empleos		Denominación	Código	Grado	Dependencia	Tipo de vacancia	Nombre del servidor de carrera titular
1	Uno	Secretario Ejecutivo	4210	17	Subdirección Administrativa y Financiera	TEMPORAL	Ana Milena Guañarita

Que la Subdirección de Talento Humano, en virtud del artículo 24 de la Ley 909 de 2004, realizó la verificación de los funcionarios de carrera administrativa que cumplen con los requisitos para ser encargados en el empleo citado anteriormente.

Que por lo anterior es procedente proveer mediante nombramiento provisional un (1) empleo de Secretario Ejecutivo 4210-17, de la Subdirección Administrativa y Financiera, Despacho del Secretario General.

Que revisados los documentos que soportan la hoja de vida del señor Fabio León Raigoza Osorio, identificado con cédula de ciudadanía número 79387115 de Bogotá, se constató que cumple con los requisitos establecidos en la normativa vigente para desempeñar el empleo de Secretario Ejecutivo 4210-17, de la Subdirección Administrativa y Financiera, Despacho del Secretario General.

Que en mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. Nombrar en provisionalidad al señor Fabio León Raigoza Osorio, identificado con cédula de ciudadanía número 79387115 de Bogotá, en el empleo de Secretario Ejecutivo 4210-17, de la Subdirección Administrativa y Financiera, Despacho del Secretario General, mientras la doctora Ana Milena Guañarita, titular del empleo se encuentre en encargo, de conformidad con lo expuesto en la parte motiva de la presente resolución.

Artículo 2°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su expedición.

Publíquese, comuníquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 28 de septiembre de 2016.

El Ministro de Minas y Energía,

Germán Arce Zapata.  
(C. F.).

MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 18884 DE 2016

(septiembre 28)

por la cual se determina el procedimiento para el cálculo del percentil 30 en cada entidad territorial certificada de acuerdo con los resultados de las pruebas de Estado, y la determinación de los establecimientos educativos que lo superan de acuerdo con los resultados de las pruebas Saber 2015.

El Viceministro de Educación Superior, encargado de las Funciones del Despacho de la Ministra de Educación Nacional, en ejercicio de sus facultades legales, en particular las conferidas por el artículo 148 de la Ley 115 de 1994, el artículo 5° de la Ley 715 de 2001, el artículo 2.3.1.3.3.7 del Decreto 1075 de 2015 y el Decreto 1393 de 2016, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 67 de la Constitución Política establece que la educación es un derecho y servicio público con función social, del cual son responsables el Estado, la sociedad y la familia. Así mismo, dispone que el Estado es el responsable de velar por una educación de calidad, por el cumplimiento de sus fines y por la mejor formación moral, intelectual y física de los educandos, así como de garantizar el adecuado cubrimiento del servicio y asegurar a niños, niñas, jóvenes y adultos las condiciones necesarias para su acceso y permanencia en el sistema educativo.

Que el artículo 68 Superior dispone la posibilidad de que los particulares presten el servicio educativo, en las condiciones establecidas por el Legislador.

Que de acuerdo con lo establecido por la Ley 1753 de 2015, por la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018 “Todos por un nuevo país”, Colombia tiene como propósito ser el país más educado de América Latina en el año 2025, por lo cual el Gobierno nacional, en ejercicio de las competencias constitucionales y legales a él asignadas, debe establecer medidas que procuren el mejoramiento de la calidad educativa del país.

Que en la búsqueda de calidad en la educación, es deber del Estado reglamentar los estándares mínimos que regirán la prestación del servicio educativo y asegurar su plena observancia, de conformidad con el principio de progresividad.

Que de acuerdo con lo establecido en el artículo 27 de la Ley 715 de 2001, en el Capítulo 3, Título 1, Parte 3, Libro 2 del Decreto 1075 de 2015, Único Reglamentario del Sector Educación, se encuentran reglamentados los tipos de contratos que pueden celebrar las entidades territoriales certificadas que demuestren insuficiencia o limitaciones en los establecimientos educativos oficiales de su jurisdicción para la prestación de servicio público educativo.

Que entre los tipos contractuales que pueden celebrar las referidas entidades territoriales se encuentran los contratos de prestación del servicio público educativo, para lo cual, además de tener que cumplirse los requisitos generales establecidos en el Decreto 1075 de 2015, se debe conformar o actualizar el banco de oferentes de que trata el artículo 2.3.1.3.3.4 de dicha normativa.

Que el numeral 2 del artículo 2.3.1.3.3.7 del Decreto 1075 de 2015 establece que los aspirantes a ser habilitados en el banco de oferentes deberán cumplir, entre otros, los requisitos de experiencia e idoneidad que allí mismo se establecen, como es el de acreditar que su establecimiento educativo obtuvo en las últimas pruebas de Estado Saber 3°, 5°, 9° y 11 “puntajes superiores al percentil 35 en las áreas de lenguaje y matemáticas, entre los establecimientos educativos de su respectiva entidad territorial certificada en educación”.

Que para transitar hacia lo dispuesto en tal norma, se estableció un régimen particular para el año 2017, en el inciso 2° del parágrafo del artículo 2.3.1.3.3.11 del Decreto 1075 de 2015, de la siguiente manera: “En el año 2017, solamente podrán celebrar contratos para la prestación de servicio educativo las personas habilitadas en el Banco de Ofere-



*rentes cuyos establecimientos educativos hubieren obtenido en las pruebas de Estado Saber 3°, 5°, 9° y 11 del año 2015, según corresponda, puntajes superiores al percentil 30 de los establecimientos educativos de su respectiva entidad territorial certificada en educación, de acuerdo con los resultados publicados por el Icfes”.*

Que mediante oficio de salida 20162100291392 y radicado del Ministerio de Educación Nacional 2016-ER-140987 del 3 de agosto del 2016, el Icfes remitió la información de los resultados de las pruebas Saber de los grados 3°, 5°, 9° y 11 del año 2015 por establecimiento educativo.

Que en razón de lo anterior, y considerando las diferencias entre los establecimientos educativos en cuanto a los grados y niveles formativos que ofrece, es necesario establecer el procedimiento para la determinación del percentil 30 en cada entidad territorial certificada, para efectos de la conformación y actualización de los bancos de oferentes de que trata el artículo 2.3.1.3.3.9 del Decreto 1075 de 2015 y propender por una contratación del servicio educativo con criterios de calidad.

Que en mérito de lo expuesto,

#### RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto.* La presente resolución tiene como objeto establecer el procedimiento para el cálculo del percentil 30 en las pruebas de Estado Saber 3°, 5°, 9 y 11 en cada entidad territorial certificada, como requisito que deben acreditar los propietarios de establecimientos educativos privados para poder ser parte del banco de oferentes de las entidades territoriales certificadas en educación que acuden a la estrategia de contratación de la prestación del servicio educativo.

Artículo 2°. *Ámbito de aplicación.* La presente resolución se aplicará a las entidades territoriales certificadas que requieran conformar o actualizar el banco de oferentes, para la contratación de la prestación del servicio educativo en 2017.

Artículo 3°. *Base del cálculo.* La información se obtendrá de los últimos resultados informados por el Icfes, correspondientes a las pruebas de Estado Saber 3°, 5°, 9° y 11 practicadas en el año 2015 en las áreas de matemáticas y lenguaje.

Parágrafo 1°. En caso de inconformidad respecto de los resultados obtenidos e informados por el Icfes, las instituciones educativas podrán surtir el proceso establecido por dicha entidad para su revisión.

Parágrafo 2°. El establecimiento educativo que no cuente con información en la base de datos entregada por el Icfes de las Pruebas Saber 2015, no será incluido en el cálculo del percentil 30. No se tendrá en cuenta información distinta a la remitida por el Icfes.

Artículo 4°. *Procedimiento para el cálculo del percentil 30.* Para cada entidad territorial certificada, el percentil 30 de las Pruebas Saber 2015 será calculado por el Ministerio de Educación Nacional, atendiendo el siguiente procedimiento:

1. Con base en los promedios oficialmente informados por el Icfes, de cada una de las pruebas presentadas por los establecimientos educativos en las áreas de matemáticas y lenguaje, se realiza la ordenación de 1 a 100 de dicho puntaje por cada entidad territorial certificada en educación.

2. Teniendo en cuenta dicha ordenación, se identifica el percentil 30 para la entidad territorial certificada en educación.

3. Se considera que un establecimiento educativo ha superado el percentil 30 en los siguientes eventos:

a) Si el grado académico más alto ofrecido por el establecimiento educativo supera el percentil 30 en las áreas de matemáticas y lenguaje, según la información reportada por el Icfes.

b) Si en el promedio de los percentiles de las pruebas de Estado Saber 2015 de cada área –matemáticas y lenguaje– presentadas por el establecimiento educativo supera el percentil 30.

Artículo 5°. *Publicación.* El Icfes, previa verificación, realizará la publicación del listado de establecimientos educativos no oficiales que superaron el percentil 30 de acuerdo con las reglas establecidas en el presente acto administrativo. Dicha publicación podrá hacerla en su plataforma web o en la página del Ministerio de Educación Nacional.

Artículo 6°. *Reclamaciones.* El término para presentar reclamaciones contra el listado de establecimientos educativos no oficiales que superan el percentil 30, es de diez (10) días hábiles contados a partir del día siguiente a la publicación.

Dicha reclamación deberá ser presentada ante el Ministerio de Educación Nacional que será la entidad responsable de resolverla, dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a su presentación.

Artículo 7°. *Banco de oferentes.* Una vez se encuentre en firme el listado de establecimientos educativos no oficiales que superan el percentil 30, en las Pruebas Saber 2015 en las áreas de matemáticas y lenguaje, las entidades territoriales certificadas podrán actualizar o conformar si no lo tuvieron el banco de oferentes, conforme a los criterios y etapas establecidas en el artículo 2.3.1.3.3.4 y siguientes del Decreto 1075 de 2015.

Artículo 8°. *Vigencia.* La presente resolución rige a partir de su publicación.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 28 de septiembre de 2016.

El Viceministro de Educación Superior, encargado de las funciones del Despacho de la Ministra de Educación Nacional,

Francisco Javier Cardona Acosta.  
(C. F.).

## MINISTERIO DE TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES

### RESOLUCIONES

#### RESOLUCIÓN NÚMERO 0001772 DE 2016

(septiembre 27)

*por la cual se declara abierto el procedimiento de selección objetiva número 008 de 2016 cuyo objeto es el otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico a nivel nacional en la banda SHF, en los segmentos atribuidos al servicio radioeléctrico fijo para su operación mediante enlaces de comunicación punto a punto, en el rango de 3.7 GHz a 29.5 GHz, de conformidad con el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF).*

El Ministro de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, en ejercicio de sus facultades legales, y en especial las previstas en la Ley 1341 de 2009, el Decreto 4169 de 2011, los Decretos 2618 de 2012, 1078 de 2015 y las Resoluciones 2118 de 2011 y 1588 de 2012, y

#### CONSIDERANDO:

Que la Constitución Política de Colombia en su artículo 75 dispone que “El espectro electromagnético es un bien público inenajenable e imprescriptible sujeto a la gestión y control del Estado”, por lo cual su uso debe responder al interés general.

Que la Ley 1341 de 2009, artículo 4°, numeral 7 establece que es función del Estado intervenir en el sector de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones para “Garantizar el uso adecuado del espectro radioeléctrico (...)”.

Que de conformidad con el artículo 11 de la Ley 1341 de 2009, el uso del espectro radioeléctrico requiere permiso previo, expreso y otorgado por el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones.

Que de conformidad con el artículo 18 de la Ley 1341 de 2009, es función del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, entre otras, reglamentar las condiciones y requisitos para el otorgamiento de licencias, permisos y registros para el uso o explotación de los derechos del Estado sobre el espectro radioeléctrico y los servicios del sector de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones.

Que de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 72 de la Ley 1341 de 2009, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones debe determinar si existe un número plural de interesados en la banda de frecuencias correspondiente y, en caso tal, adelantar mecanismos de selección objetiva, previa convocatoria pública, para el otorgamiento de los respectivos permisos, así como exigir las garantías correspondientes.

Que de conformidad con el numeral 1 del artículo 7° del Decreto-ley 4169 de 2011, se encuentran dentro de las funciones del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones la de asignar y gestionar el espectro radioeléctrico, con el fin de fomentar la competencia, el pluralismo informativo, el acceso no discriminatorio y evitar prácticas monopolísticas, sin perjuicio de las funciones que sobre los servicios de televisión estén asignadas a otras entidades.

Que mediante la Resolución número 442 de 2013, expedida por la Agencia Nacional del Espectro (ANE), en cumplimiento del artículo 1° del Decreto-ley 4169 de 2011, actualizó y adoptó el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF), que posteriormente fue actualizado mediante la Resolución ANE número 14 del 15 de enero de 2014 (Planes de canalización), la Resolución ANE número 418 del 14 de julio de 2014 (que incluyó un Plan de Canalización en 18 GHz) y la Resolución ANE número 441 de 1° de julio de 2016 (que actualizó el CNABF).

Que el artículo 2.2.2.1.1.1 del Decreto 1078 de 2015, dispone que el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, previamente al inicio del proceso de selección objetiva para otorgar permisos para el uso del espectro radioeléctrico, determinará si existe pluralidad de oferentes. Para el efecto, publicará durante tres (3) días hábiles en su página web, la intención de otorgar espectro.

Que teniendo en cuenta lo preceptuado en el artículo 4° de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, mediante documento denominado “Aviso de Convocatoria Pública número 008 del 30 de agosto de 2016”, publicado en el siguiente hipervínculo: [http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202\\_avisos\\_convocatoria\\_publica\\_008\\_2016\\_microondas.pdf](http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202_avisos_convocatoria_publica_008_2016_microondas.pdf), el cual convocó a los interesados en participar en el presente procedimiento de selección objetiva para que presentaran manifestaciones de interés dentro de los tres (3) días hábiles siguientes al término de publicación de la convocatoria.

Que la entidad dentro del plazo señalado recibió diferentes manifestaciones de interés para las bandas de frecuencias de que trata la presente resolución, las cuales se encuentran publicadas en el siguiente hipervínculo: [http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202\\_manifestaciones\\_interes\\_pso\\_008\\_2016\\_microondas.pdf](http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202_manifestaciones_interes_pso_008_2016_microondas.pdf), lo que permite concluir la existencia de pluralidad de interesados para la asignación de permisos para el uso del espectro en dichas bandas, de conformidad con el artículo 6° de la Resolución número 2118 de 2011.

Que el artículo 2.2.2.1.1.2 del Decreto 1078 de 2015, dispone que el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, podrá ordenar el inicio del procedimiento de selección objetiva mediante acto administrativo motivado, que debe publicarse en su página web, el cual señalará el objeto de la selección objetiva, las frecuencia(s) y/o

banda(s) de frecuencias en las que se otorgarán los permisos, su localización geográfica, los usos o aplicaciones permitidas en ellas, las contraprestaciones a que haya lugar, el contenido de la solicitud, el estudio técnico que lo soporte, los requisitos específicos requeridos para cada banda y/o frecuencia, los criterios de selección y el cronograma respectivo.

Que la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011, modificada por la Resolución número 1588 de 2012, estableció las condiciones, los requisitos y el trámite para otorgar permisos para el uso de espectro radioeléctrico, exceptuando las bandas de frecuencias atribuidas o identificadas para la operación y prestación de los servicios de IMT y radiodifusión sonora, en desarrollo del artículo 2.2.2.1.1.3 del Decreto 1078 de 2015, en consonancia con lo proveído en la sentencia de la Corte Constitucional C-403 de 2010.

Que surtida la etapa previa de verificación de existencia de pluralidad de interesados en la asignación de espectro en la banda de SHF, en los segmentos atribuidos al servicio radioeléctrico fijó para su operación mediante enlaces de comunicación punto a punto, en el rango de 3.7 GHz a 29.5 GHz, para la cual se convocó, la entidad considera procedente dar apertura al procedimiento de selección objetiva número 008 de 2016, teniendo en cuenta los requisitos y condiciones establecidos en las Resoluciones números 2118 de 2011 y 1588 de 2012 y los que se establecen en el presente acto administrativo.

Que la Resolución 917 de 2015, modificada por las Resoluciones 2410 de 2015, 162 de 2016 y 1090 de 2016, determina las garantías para cubrir riesgos en materia de telecomunicaciones y de servicios postales.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto.* Declarar abierto el procedimiento de selección objetiva **número 008 de 2016**, para el otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico a nivel nacional, en la banda de **SHF**, en los segmentos atribuidos al servicio radioeléctrico fijo para su operación mediante enlaces de comunicación punto a punto, en el rango de **3.7 GHz a 29.5 GHz, a partir de las 8:30 a. m., del día 28 de septiembre de 2016.**

Artículo 2°. *Hora y fecha límite para entrega de solicitudes.* La entrega de las solicitudes para el otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico a nivel nacional, en la banda de **SHF** en los segmentos atribuidos al servicio radioeléctrico fijo para su operación mediante enlaces de comunicación punto a punto, en el rango de **3.7 GHz a 29.5 GHz**, se podrá realizar en las instalaciones del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones a partir de la hora y fecha de apertura señaladas en el artículo anterior y hasta las **4:30 p. m., del día 3 de octubre de 2016.**

Para efectos de las solicitudes enviadas a través de correo electrónico, se tendrá en cuenta la hora de recibo del correo electrónico que contenga la solicitud, por lo que se aceptarán todas aquellas recibidas desde las **8:30 a. m., del día 28 de septiembre de 2016 hasta las 11:59 p. m., del 3 de octubre de 2016.**

Artículo 3°. *Cronograma.* El cronograma de ejecución del presente procedimiento de selección objetiva es el siguiente:

Actividad	Fechas	Días hábiles	Lugar
Apertura proceso de selección	28 de septiembre de 2016 a las 08:30 a. m.	4	<b>Publicación página web:</b> <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>
Fecha límite de entrega de solicitudes	3 de octubre de 2016		<b>Recepción de Solicitudes:</b> <b>MinTIC - Grupo de Gestión de la Información</b> Carrera 8 entre Calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, Primer Piso, Bogotá D.C. <b>Hasta las 4:30 p. m., del 03/10/2016</b> <b>E-mail:</b> <a href="mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co">seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co</a> <b>Hasta las 11:59 p. m., del 03/10/2016</b>
Fecha límite para encontrarse al día en obligaciones financieras con el FONTIC	30 de septiembre de 2016	N/A	Subdirección Financiera - Grupo de Cartera Carrera 8 entre Calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, Primer Piso, Bogotá D.C.
Evaluación de solicitudes y <u>Solicitud de requerimientos</u>	4 al 7 de octubre de 2016	4	MinTIC
Aclaración de las solicitudes Nota: El Ministerio TIC podrá solicitar aclaraciones sobre el cumplimiento de los requisitos de las solicitudes, las cuales deberán ser resueltas por los solicitantes en un término máximo de cinco (5) días hábiles contados a partir del día siguiente de la fecha de la solicitud	5 al 14 de octubre de 2016	8	MinTIC Las solicitudes de requerimiento se enviarán al correo electrónico registrado en la solicitud.
Publicación informe preliminar de evaluación	18 al 20 de octubre de 2016	3	Auto de Trámite: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>
Presentación de observaciones al primer informe preliminar de evaluación por parte de los solicitantes	19 al 21 de octubre de 2016	3	<b>Grupo de Gestión de la Información</b> Carrera 8 entre Calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, Primer Piso, Bogotá D.C. <b>Hasta las 4:30 p. m., del 21/10/2016</b> <b>E-mail:</b> <a href="mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co">seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co</a> <b>Hasta las 11:59 p. m., del 21/10/2016</b>

Actividad	Fechas	Días hábiles	Lugar
Respuesta del Ministerio de TIC a las observaciones presentadas	20 al 24 de octubre de 2016	3	MinTIC Las respuestas a las observaciones se enviarán al correo electrónico registrado en la solicitud.
Publicación del informe final de evaluación del Ministerio de TIC	25 de octubre de 2016	1	Auto de Trámite: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>
Estudio y Asignación de frecuencias NOTA: solicitud de aclaraciones técnicas (el Ministerio de TIC o la ANE podrán solicitar aclaraciones sobre los aspectos técnicos, las cuales deberán ser resueltas por los solicitantes en un término máximo de cinco (5) días hábiles, contados a partir de la fecha de la solicitud correspondiente).	26 de octubre al 12 de diciembre de 2016	31	MinTIC – ANE  Las solicitudes de requerimiento se enviarán al correo electrónico registrado en la solicitud.
Expedición de las resoluciones de otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico.	8 de noviembre al 16 de diciembre de 2016	27	MinTIC
Publicación del informe definitivo de asignación	21 de diciembre de 2016	1	Auto de Trámite: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>

Artículo 4°. *Contenido y requisitos de las solicitudes.* La presentación, condiciones y requisitos de las solicitudes de participación se efectuarán de acuerdo con las reglas previstas en el artículo octavo de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011 modificado por el artículo tercero de la Resolución número 1588 del 16 de julio de 2012 y aquellas disposiciones que la modifiquen, sustituyan o deroguen, adjuntando los documentos de carácter jurídico y técnico allí exigidos, teniendo en cuenta que **los formatos: básico de solicitud, descripción de redes e información técnica de equipos no son subsanables** y deben venir completamente diligenciados con la firma del representante legal. Dichos formatos se encuentran publicados en el siguiente hipervínculo <http://www.mintic.gov.co/portal/604/w3-article-6202.html>

Las solicitudes deberán ser foliadas en orden consecutivo ascendente, presentadas y radicadas en la ciudad de Bogotá D. C., en la Carrera 8 entre calles 12 y 13 – Edificio Murillo Toro, Primer Piso en el Grupo de Gestión de la Información o enviadas al correo electrónico [seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co](mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co) debidamente identificadas como **“Solicitud Procedimiento de Selección Objetiva número 008 de 2016”**.

Las solicitudes para el otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico se deben acoger sin excepción al CNABF vigente, respetando los anchos de banda y las distancias mínimas que se especifican en los diferentes planes de distribución de canales contenidos en el mismo.

Parágrafo 1°. Con el fin de agilizar el proceso de revisión técnica, administrativa y disminuir el tiempo de entrega de frecuencias en este proceso de selección objetiva y teniendo en cuenta la gran cantidad de frecuencias que requiere el sector, es necesario que para todas las solicitudes sin excepción se relacionen cada uno de los enlaces solicitados de acuerdo con los campos descritos en los siguientes Anexos según aplique, teniendo en cuenta la información que se adjunta en cada una de las hojas de cada anexo, así;

**ANEXO 1.** Solicitudes Nuevas de MICROONDAS, Tabla de información administrativa

**ANEXO 2.** Solicitudes de Modificación de MICROONDAS Tabla de información administrativa

**ANEXO 3.** Solicitudes de Cancelación de MICROONDAS, Tabla de información administrativa

Dichos Anexos se encuentran publicados en el siguiente hipervínculo <http://www.mintic.gov.co/portal/604/w3-article-6202.html> y deben ser entregados en medio magnético CD, USB o archivo Excel adjunto mediante correo electrónico. Cabe aclarar que los enlaces que sean relacionados en los formatos deben coincidir con los enlaces relacionados en los anexos en mención y estos serán los únicos analizados dentro del presente proceso de selección objetiva.

Esta información, para el caso del rango comprendido entre 12 GHz y 29.5 GHz debe ser entregada con toda la documentación que hace parte de la solicitud máximo el **3 de octubre de 2016**, de acuerdo con el cronograma establecido en la presente resolución. Para el rango comprendido entre 3.7 GHz y 12 GHz dicho listado podrá entregarse junto con el estudio de ocupación de frecuencias que se describe en el artículo quinto.

Parágrafo 2°. La solicitud deberá indicar si el permiso de uso del espectro radioeléctrico se destinará al desarrollo de Proyectos de Telecomunicaciones Sociales, cuya calificación con tal connotación, se hará por parte del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, conforme a los criterios que este establezca para el efecto.

Solo a partir de la calificación del proyecto como de telecomunicaciones sociales, el titular del permiso tendrá derecho a los beneficios que tal régimen otorgue.

Parágrafo 3°. Todo interesado, por el hecho de participar en este proceso, se obliga a hacer un uso racional del espectro, lo mismo que a realizar solicitudes que realmente correspondan con necesidades justificadas, con el fin de no incidir en conductas contrarias a la buena fe que debe primar en las actuaciones ante la Administración ni hacer que esta incurra en desgastes administrativos que afecten el principio de eficacia de la función administrativa y el servicio público a que están obligadas las entidades públicas.

Artículo 5°. *Estudios de ocupación de frecuencias.* Para las solicitudes que se encuentren en el rango de 3.7 GHz a 12 GHz, es necesario adjuntar los estudios de ocupación de frecuencias que soportan la viabilidad técnica del enlace con las frecuencias solicitadas



por los interesados. Los estudios de ocupación de frecuencias y la información de los **Anexos 1, 2 y 3** en los casos que aplique, relacionada con estos enlaces, se deben presentar en formato digital, debidamente referenciado con el número de red y nombres de las estaciones, y entregado en medio magnético, archivo adjunto mediante correo electrónico y opcionalmente en medio físico, **a más tardar el 25 de octubre de 2016, a las 4:30 p. m., en el Grupo de Gestión de la Información**, ubicado en la Carrera 8 entre calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, primer piso, en la ciudad de Bogotá, **o hasta las 11:59 p. m., al correo de [seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co](mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co)**, los cuales deben contar con las características y especificaciones que se detallan a continuación:

1. Fecha de realización del estudio, que debe ser igual o posterior al 31 de agosto de 2016.
2. Coordenadas geográficas (Datum WGS84).
3. Elevación de las estaciones conectantes donde se va a instalar el enlace (msnm).
4. Bandas de frecuencias de medición.
5. Ancho de banda del canal solicitado (MHz).
6. Plan de distribución de canales solicitados de acuerdo con el CNABF vigente.
7. Acimuts específicos del enlace (grados).
8. Altura de instalación de la antena del enlace referida al suelo.

El estudio de ocupación de frecuencias en la medida de lo posible debe realizarse a una altura similar a la estimada para la instalación de la antena, en las frecuencias de transmisión y recepción donde se pueda observar la banda a la cual pertenece el canal solicitado o por lo menos 60 MHz a cada lado de la frecuencia central solicitada, en cada una de las estaciones conectantes, en polaridad horizontal y vertical en los 360°, en pasos de 10° para antenas de medición con HPBW menor a 30° o en pasos de 30° para antenas de medición con HPBW igual o mayor a 30°. Se deben tomar muestras adicionales para las frecuencias de transmisión y recepción en el acimut específico, a  $\pm 10^\circ$  y a  $\pm 20^\circ$  en cada uno de las estaciones conectantes, en polaridad horizontal y vertical.

Adicionalmente, al canal solicitado para el enlace, el adjudicatario debe presentar como mínimo tres canales alternativos con el mismo tipo de estudio, preferiblemente en bandas diferentes. La frecuencia asignada podrá ser cualquiera de las cuatro opciones presentadas.

Los resultados de los estudios presentados deben incluir: imágenes en las que se muestren las mediciones de espectro, descripción técnica de la medición (nivel de referencia (dBm), valores por división (dB y MHz), RBW(kHz), VBW (kHz), SPAN(MHz) y altura de la antena de medición referida al suelo), también deben relacionar las especificaciones de los instrumentos (Tipo de antena, ganancia de antena (dBi), HPBW H/V de la antena (grados), ganancia del amplificador (dB), pérdidas de los cables (dB)). El estudio debe ser avalado por un ingeniero electrónico o de telecomunicaciones o por una empresa con la capacidad técnica para tal fin.

Parágrafo 1°. Para los enlaces solicitados en el rango de frecuencias **12 GHz a 29.5 GHz**, el interesado podrá optar o no por la presentación del estudio de ocupación de frecuencias. No obstante, el interesado deberá presentar, adicionalmente al canal solicitado para el enlace, como mínimo **tres** canales alternativos, los cuales deben ser acordes con el diseño de su red y, preferiblemente, en bandas diferentes. La frecuencia asignada podrá ser cualquiera de las **cuatro** opciones presentadas.

Si dos o más solicitudes de asignación de frecuencias de diferentes interesados llegaren a causar interferencia entre sí, la ANE evaluará los **tres** canales alternativos sugeridos por cada operador. En el caso que una solicitud de asignación de frecuencias presentada sea evaluada como no viable, incluso después de haber sido analizadas las **cuatro** opciones presentadas por el interesado, la ANE podrá solicitar información sobre la misma y requerir la presentación del estudio de ocupación de frecuencias.

Parágrafo 2°. Todo enlace asignado bajo el presente proceso de selección objetiva, comprendido en el rango de frecuencias **12 GHz a 29.5 GHz** y que genere interferencia a otro enlace previamente asignado, deberá apagarse en las siguientes 24 horas, a partir de la notificación que realice el Ministerio TIC, previo informe que para este propósito, remitirá a la ANE. Para efectos de lo anterior, el asignatario interferido deberá informar por escrito a la ANE, adjuntando los soportes que respalden su manifestación.

El asignatario interferente tendrá un plazo no superior a veinte (20) días hábiles a partir de la notificación anterior, para solicitar al Ministerio TIC la modificación del acto administrativo que previamente otorgó el permiso para el uso del espectro radioeléctrico, adjuntando para tal fin, el respectivo estudio de ocupación de frecuencias y la información adicional que el Ministerio TIC y la ANE requieran. En caso que no haya manifestación de interés en el sentido de modificar el acto administrativo dentro del plazo antes indicado, el Ministerio TIC entenderá que el asignatario interferente ha desistido de su asignación y procederá a la terminación del permiso otorgado mediante acto administrativo motivado.

En aquellos casos en que el interesado opte por no presentar estudio de ocupación de frecuencias para solicitudes en el rango de **12 GHz a 29.5 GHz** y la implementación del enlace de lugar a interferencias perjudiciales, no se generará para el asignatario interferido o interferente derecho a reclamación alguna ni responsabilidad a cargo del Estado. El asignatario interferente se hace responsable por eventuales daños o perjuicios que la interferencia cause a terceros.

Artículo 6°. *Verificación del cumplimiento de requisitos.* Una vez recibidas las solicitudes presentadas por los interesados, se realizará la verificación de cada uno de los documentos aportados con la solicitud, de acuerdo con lo preceptuado en los artículos 3° y 12 de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011 o las demás normas que los modifiquen, sustituyan o adicionen.

En caso de requerirse el envío, aclaración o corrección de alguno de los documentos exigidos en el presente procedimiento de selección objetiva, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones o la Agencia Nacional del Espectro, de acuerdo con su competencia solicitarán, mediante comunicación que se enviará al correo electrónico declarado por el solicitante en el “Formato básico de solicitud” y en los **Anexos 1, 2 y 3**, Hoja “Tabla de Información Administrativa”, que se subsane en el término de cinco (5) días hábiles, contados a partir del día siguiente a la fecha de envío del requerimiento, según cronograma descrito en el artículo tercero del presente acto administrativo. Así mismo, toda comunicación se efectuará a través de los correos electrónicos suministrados por el solicitante.

Parágrafo. Si el solicitante no responde el requerimiento de envío aclaración o corrección en el plazo establecido en este artículo, se entenderá que desiste de la correspondiente solicitud.

Artículo 7°. *Del registro TIC.* Quienes resulten seleccionados para ser titulares del permiso para el uso del espectro radioeléctrico en el presente proceso, deberán contar con el Registro TIC, en caso de no contar con el mismo tiene plazo **hasta el 31 de octubre de 2016** para efectuar el respectivo registro.

Parágrafo. Los participantes deberán realizar la actualización de datos por medio de Registro de TIC conforme al artículo 2.2.1.3.1 del Decreto 1078 de 2015 el cual indica que “*Los registrados están obligados a actualizar, aclarar o corregir la información contenida en el Registro de TIC, dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a la fecha en que se produzca un cambio en la misma, o cuando el Ministerio lo requiera. (...)*”.

Artículo 8°. *Criterios de selección.* Se asignarán los permisos para el uso del espectro radioeléctrico a los solicitantes que se encuentren al día en sus obligaciones para con el Fondo de TIC, con corte al trimestre inmediatamente anterior a la fecha de asignación, para los casos en que sea pertinente. El plazo máximo para demostrar tal situación es el fijado en el artículo tercero de la presente resolución. Las solicitudes que cumplan con todos los requisitos jurídicos y técnicos se someterán a los siguientes criterios para la asignación del permiso para el uso del espectro radioeléctrico, conforme a lo dispuesto en el artículo 13 de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011 o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

8.1. Se otorgarán los permisos para el uso del espectro radioeléctrico siempre que la disponibilidad de espectro lo permita y que al menos dos (2) solicitudes de diferentes interesados no coincidan en cuanto a frecuencias y ubicación.

8.2. Para el caso en que se presenten dos (2) o más solicitudes de diferentes interesados que coincidan en frecuencia y ubicación, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, atendiendo el criterio de optimización en el uso del espectro radioeléctrico como recurso escaso, contemplará soluciones que consideren la posibilidad de asignar una frecuencia equivalente técnicamente a la inicialmente solicitada con el fin de lograr una asignación óptima del espectro. Para tal fin, la administración enviará al correo electrónico declarado por el solicitante en el “Formato básico de solicitud” y en los **Anexos 1, 2 y 3**, Hoja “Tabla de Información Administrativa” o por correo físico una propuesta de solución a los solicitantes coincidentes, la cual deberá ser aceptada o rechazada, dentro del término de **tres (3) días hábiles**, contados a partir del día siguiente a la fecha de su envío. Si el solicitante no atiende el requerimiento dentro del plazo señalado, se entenderá que ha desistido de su solicitud.

8.3 En el evento de no encontrarse una solución factible o de no llegarse a un acuerdo entre los coincidentes, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones procederá a dar prioridad en la asignación a aquella(s) solicitud(es) que demuestre(n) dependencia del uso del recurso con servicios de telecomunicaciones que se provean al público.

Aquella(s) solicitud(es) que demuestre(n) dependencia del uso del recurso con servicios públicos diferentes a los de telecomunicaciones tendrá(n) prioridad en el otorgamiento del permiso sobre las solicitudes para el uso privado del espectro.

Para determinar la dependencia del uso del recurso con servicios de telecomunicaciones que se proveen al público o con otros servicios públicos diferentes a los de telecomunicaciones, se tendrá en cuenta la correspondencia con el objeto social definido en el Certificado de Existencia y Representación Legal del solicitante.

8.4 De persistir la situación de igualdad en las condiciones de asignación, se realizará un sorteo entre los solicitantes, utilizando el método de balotas numeradas, las cuales, determinarán a un único ganador a quien se le asignará el permiso para el uso del espectro radioeléctrico. El sorteo se realizará en presencia de los coincidentes, previa convocatoria efectuada mediante comunicación escrita.

8.5 La metodología utilizada en la asignación de solicitudes coincidentes será registrada en un acta suscrita por los solicitantes y los delegados del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, la cual, servirá de fundamento para proceder a otorgar los permisos respectivos.

Artículo 9°. *Otorgamiento del permiso.* Una vez concluida la evaluación, y atendidas las observaciones presentadas al Informe Preliminar de Evaluación, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones procederá de conformidad con el artículo 14 de la Resolución número 2118 de 2011, modificado por el artículo 5° de la Resolución número 1588 de 2012 o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen, en consonancia con el cronograma establecido en el artículo cuarto de la presente resolución.

Artículo 10. *Constitución de garantías.* De conformidad con el artículo 2.2.2.1.1.5 del Decreto 1078 de 2015, la Resolución 917 de 2015, modificada por las Resoluciones 2410 de 2015, 162 de 2016 y 1090 de 2016, o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen, el asignatario debe aportar una garantía para respaldar el cumplimiento en el

pago de las contraprestaciones que se deben pagar a favor del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones/Fondo de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones.

En las garantías deberá constar el número de la resolución mediante la cual se realiza la asignación.

Parágrafo. Las condiciones específicas para la presentación de garantías se consignarán en el acto administrativo de otorgamiento o modificación del permiso para el uso del espectro radioeléctrico particular.

Artículo 11. *Estudio y anexo técnico.* En concordancia con lo dispuesto en los artículos 2.2.2.1.1.2 del Decreto 1078 de 2015 y 2° de la Resolución número 2118 de 2011 y las demás normas que los sustituyan, adicionen o modifiquen, para el presente proceso, el Ministerio, una vez estudiadas las manifestaciones de interés y la disponibilidad del espectro radioeléctrico, acogió lo establecido en las Resoluciones número 442 de 2013 y número 441 de 2016 expedidas por la ANE, mediante las cuales se actualizó el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias, las Resoluciones número 14 de 2014 y número 418 de 2014, mediante las cuales fueron actualizados los planes de canalización. Dicho Cuadro se tendrá como anexo técnico.

Artículo 12. Para efectos del presente proceso, las condiciones, requisitos o trámites no previstos en la presente resolución, se regirán por lo previsto en la Resolución número 2118 de 2011, modificada por la Resolución número 1588 de 2012, o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

Artículo 13. Se invita a las veedurías ciudadanas a que acompañen al Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones en el desarrollo del presente procedimiento de selección objetiva de conformidad con lo establecido en el artículo 17 de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011 modificada por la Resolución número 1588 de 2012, o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

Artículo 14. Ordenar la publicación de la presente resolución en la página web de la entidad.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 27 de septiembre de 2016.

El Ministro de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones,

David Luna Sánchez.  
(C. F.).

## RESOLUCIÓN NÚMERO 0 001773 DE 2016

(septiembre 27)

por la cual se declara abierto el procedimiento de selección objetiva número 007 de 2016 cuyo objeto es otorgar permisos para el uso del espectro radioeléctrico, a nivel municipal, departamental y nacional, en las bandas de **HF en el rango de 3 a 30 MHz, VHF en el rango de 30 a 300 MHz y UHF en el rango de 300 a 462.5 MHz, exceptuando el rango 452.5 a 459.4 MHz** en los segmentos atribuidos a los servicios radioeléctricos fijo y móvil terrestre de conformidad con el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF).

El Ministro de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, en ejercicio de sus facultades legales, y en especial las previstas en la Ley 1341 de 2009, el Decreto 4169 de 2011, los Decretos 2618 de 2012, 1078 de 2015 y las Resoluciones 2118 de 2011, y 1588 de 2012

### CONSIDERANDO:

Que la Constitución Política de Colombia en su artículo 75 dispone que “El espectro electromagnético es un bien público inenajenable e imprescriptible sujeto a la gestión y control del Estado”, por lo cual su uso debe responder al interés general.

Que la Ley 1341 de 2009, artículo 4°, numeral 7 establece que es función del Estado intervenir en el sector de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones para “Garantizar el uso adecuado del espectro radioeléctrico (...)”.

Que de conformidad con el artículo 11 de la Ley 1341 de 2009, el uso del espectro radioeléctrico requiere permiso previo, expreso y otorgado por el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones.

Que de conformidad con el artículo 18 de la Ley 1341 de 2009, es función del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, entre otras, reglamentar las condiciones y requisitos para el otorgamiento de licencias, permisos y registros para el uso o explotación de los derechos del Estado sobre el espectro radioeléctrico y los servicios del sector de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones.

Que de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 72 de la Ley 1341 de 2009, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones debe determinar si existe un número plural de interesados en la banda de frecuencias correspondiente y, en caso tal, adelantar mecanismos de selección objetiva, previa convocatoria pública, para el otorgamiento de los respectivos permisos, así como exigir las garantías correspondientes.

Que de conformidad con el numeral 1 del artículo 7° del Decreto-ley 4169 de 2011, se encuentran dentro de las funciones del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones la de asignar y gestionar el espectro radioeléctrico, con el fin de fomentar la competencia, el pluralismo informativo, el acceso no discriminatorio y evitar prácticas monopolísticas, sin perjuicio de las funciones que sobre los servicios de televisión estén asignadas a otras entidades.

Que la Resolución número 442 de 2013, expedida por la Agencia Nacional del Espectro – ANE –, en cumplimiento del artículo 1° del Decreto-ley 4169 de 2011, actualizó

y adoptó el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF), que posteriormente fue actualizado mediante la Resolución ANE número 14 del 15 de enero de 2014 (Planes de canalización), la Resolución ANE número 418 del 14 de julio de 2014 (que incluyó un Plan de Canalización en 18 GHz) y la Resolución ANE número 441 de 1° de julio de 2016 (que actualizó el CNABF).

Que el artículo 2.2.2.1.1.1 del Decreto 1078 de 2015, dispone que el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, previamente al inicio del proceso de selección objetiva para otorgar permisos para el uso del espectro radioeléctrico, determinará si existe pluralidad de oferentes. Para el efecto, publicará durante tres (3) días hábiles en su página web, la intención de otorgar espectro.

Que teniendo en cuenta lo preceptuado en el artículo 4° de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, mediante documento denominado: “Aviso de Convocatoria Pública número 007 del 30 de agosto de 2016”, publicado en el siguiente hipervínculo: [http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202\\_avisos\\_convocatoria\\_publica\\_007\\_2016\\_bandas\\_bajas.pdf](http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202_avisos_convocatoria_publica_007_2016_bandas_bajas.pdf), el cual convocó a los interesados en participar en el presente procedimiento de selección objetiva para que presentaran manifestaciones de interés dentro de los tres (3) días hábiles siguientes al término de publicación de la convocatoria.

Que la entidad dentro del plazo señalado recibió diferentes manifestaciones de interés para las bandas de frecuencias de que trata la presente resolución, las cuales se encuentran publicadas en el siguiente hipervínculo: [http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202\\_manifestaciones\\_interes\\_bandas\\_bajas\\_hf\\_vhf\\_uhf\\_pso\\_007\\_2016.pdf](http://www.mintic.gov.co/portal/604/articles-6202_manifestaciones_interes_bandas_bajas_hf_vhf_uhf_pso_007_2016.pdf), lo que permite concluir la existencia de pluralidad de interesados para la asignación de permisos para el uso del espectro en dichas bandas, de conformidad con el artículo 6° de la Resolución número 2118 de 2011.

Que el artículo 2.2.2.1.1.2 del Decreto 1078 de 2015, dispone que el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, podrá ordenar el inicio del procedimiento de selección objetiva mediante acto administrativo motivado, que debe publicarse en su página web, el cual señalará el objeto de la selección objetiva, las frecuencia(s) y/o banda(s) de frecuencias en las que se otorgarán los permisos, su localización geográfica, los usos o aplicaciones permitidas en ellas, las contraprestaciones a que haya lugar, el contenido de la solicitud, el estudio técnico que lo soporte, los requisitos específicos requeridos para cada banda y/o frecuencia, los criterios de selección y el cronograma respectivo.

Que la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011, modificada por la Resolución número 1588 de 2012, estableció las condiciones, los requisitos y el trámite para otorgar permisos para el uso de espectro radioeléctrico, exceptuando las bandas de frecuencias atribuidas o identificadas para la operación y prestación de los servicios de IMT y radiodifusión sonora, de conformidad con el artículo 2.2.2.1.1.3 del Decreto 1078 de 2015, en consonancia con lo proveído en la sentencia de la Corte Constitucional C-403 de 2010.

Que surtida la etapa previa de verificación de existencia de pluralidad de interesados en la asignación de espectro en las bandas de HF en el rango de 3 a 30 MHz, VHF en el rango de 30 a 300 MHz y UHF en el rango de 300 a 462.5 MHz, exceptuando el rango 452.5 a 459.4 MHz, en los segmentos atribuidos a los servicios radioeléctricos fijo y móvil terrestre para las cuales se convocó, la entidad considera procedente dar apertura al procedimiento de selección objetiva número 007 de 2016, teniendo en cuenta los requisitos y condiciones establecidos en las Resoluciones números 2118 de 2011 y 1588 de 2012 y los que se establecen en el presente acto administrativo.

Que la Resolución 917 de 2015, modificada por las Resoluciones 2410 de 2015, 162 de 2016 y 1090 de 2016, determina las garantías para cubrir riesgos en materia de telecomunicaciones y de servicios postales.

En mérito de lo expuesto,

### RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto.* Declarar abierto el procedimiento de selección objetiva **número 007 de 2016**, para otorgar permisos para el uso del espectro radioeléctrico a nivel municipal, departamental y nacional, en las bandas de HF en el rango de 3 a 30 MHz, VHF en el rango de 30 a 300 MHz y UHF en el rango de 300 a 462.5 MHz, exceptuando el rango 452.5 a 459.4 MHz, en los segmentos atribuidos a los servicios radioeléctricos fijo y móvil terrestre, de conformidad con el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF), **a partir de las 8:30 a. m., del día 28 de septiembre de 2016.**

Artículo 2°. *Hora y fecha límite para entrega de solicitudes.* La entrega de las solicitudes para el otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico a nivel municipal, departamental y nacional, en las bandas de frecuencia HF en el rango de 3 a 30 MHz; VHF en el rango de 30 a 300 MHz; y UHF en el rango de 300 a 462.5 MHz, exceptuando el rango 452.5 a 459.4 MHz, en los segmentos atribuidos a los servicios radioeléctricos fijo y móvil terrestre, se realizará en las instalaciones del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones a partir de la hora y fecha de apertura señaladas en el artículo anterior y hasta las **4:30 p. m., del día 3 de octubre de 2016.**

Para efectos de las solicitudes enviadas a través de correo electrónico, se tendrá en cuenta la hora de recibo del correo electrónico que contenga la solicitud, por lo que se aceptarán todas aquellas recibidas desde las **8:30 a. m., del día 28 de septiembre de 2016 hasta las 11:59 p. m., del 3 de octubre de 2016.**

Artículo 3°. *Cronograma.* El cronograma de ejecución del presente procedimiento de selección objetiva es el siguiente:



Actividad	Fechas	Días hábiles	Lugar
Apertura proceso de selección	28 de septiembre de 2016 a las 08:30 a. m.		Publicación página web: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>
Fecha límite de entrega de solicitudes	3 de octubre de 2016	4	Recepción de Solicitudes: MinTIC - Grupo de Gestión de la Información Carrera 8 entre Calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, Primer Piso, Bogotá D.C. Hasta las 4:30 p. m., del 03/10/2016 E-mail: <a href="mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co">seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co</a> Hasta las 11:59 p. m., del 03/10/2016
Fecha límite para encontrarse al día en obligaciones financieras con el FONTIC	30 de septiembre de 2016	N/A	Subdirección Financiera - Grupo de Cartera Carrera 8 entre Calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, Primer Piso, Bogotá D. C.
Evaluación de solicitudes Y Solicitud de requerimientos	4 al 10 de octubre de 2016	5	MinTIC
Aclaración de las solicitudes Nota: El Ministerio TIC podrá solicitar aclaraciones sobre el cumplimiento de los requisitos de las solicitudes, las cuales deberán ser resueltas por los solicitantes en un término máximo de cinco (5) días hábiles contados a partir del día siguiente de la fecha de la solicitud	5 al 18 de octubre de 2016	9	MinTIC Las solicitudes de requerimiento se enviarán al correo electrónico registrado en la solicitud.
Publicación informe preliminar de evaluación	19 al 21 de octubre de 2016	3	Auto de Trámite: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>
Presentación de observaciones al primer informe preliminar de evaluación por parte de los solicitantes	20 al 24 de octubre de 2016	3	Grupo de Gestión de la Información Carrera 8 entre Calles 12a y 12b, Edificio Murillo Toro, Primer Piso, Bogotá D.C. Hasta las 4:30 p. m. del 24/10/2016 E-mail <a href="mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co">seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co</a> Hasta las 11:59 p. m. del 24/10/2016
Respuesta del Ministerio de TIC a las observaciones presentadas	21 al 25 de octubre de 2016	3	MinTIC Las respuestas a las observaciones se enviarán al correo electrónico registrado en la solicitud.
Publicación del informe final de evaluación del Ministerio de TIC	26 de octubre de 2016	1	Auto de Trámite: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>
Estudio y Asignación de frecuencias			
NOTA: solicitud de aclaraciones técnicas (el Ministerio de TIC o la ANE podrán solicitar aclaraciones sobre los aspectos técnicos, las cuales deberán ser resueltas por los solicitantes en un término máximo de cinco (5) días hábiles, contados a partir de la fecha de la solicitud correspondiente)	27 de octubre al 12 de diciembre de 2016	30	MinTIC – ANE Las solicitudes de requerimiento se enviarán al correo electrónico registrado en la solicitud.
Expedición de las resoluciones de otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico.	8 de noviembre al 16 de diciembre de 2016	27	MinTIC
Publicación del informe definitivo de asignación	21 de diciembre de 2016	1	Auto de Trámite: <a href="http://www.mintic.gov.co">www.mintic.gov.co</a>

Artículo 4°. *Contenido y requisitos de las solicitudes.* La presentación, condiciones y requisitos de las solicitudes de participación se efectuarán de acuerdo con las reglas previstas en el artículo octavo de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011 modificado por el artículo tercero de la Resolución número 1588 del 16 de julio de 2012 y aquellas disposiciones que la modifiquen, sustituyan o deroguen, adjuntando los documentos de carácter jurídico y técnico allí exigidos, teniendo en cuenta que **los formatos: básico de solicitud, descripción de redes e información técnica de equipos no son subsanables** y deben venir completamente diligenciados con la firma del representante legal. Dichos formatos se encuentran publicados en el siguiente hipervínculo <http://www.mintic.gov.co/portal/604/w3-article-6202.html>

Las solicitudes deberán ser foliadas en orden consecutivo ascendente, presentadas y radicadas en la ciudad de Bogotá D. C., en la Carrera 8 entre calles 12 y 13 – Edificio Murillo Toro, Primer Piso en el Grupo de Gestión de la Información o enviadas al correo electrónico [seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co](mailto:seleccionobjetivaespectro@mintic.gov.co) debidamente identificadas como **“Solicitud Procedimiento de Selección Objetiva número 007 del 2016”**.

Las solicitudes para el otorgamiento de permisos nuevos y/o modificaciones para el uso del espectro radioeléctrico, se deben acoger sin excepción al CNABF vigente.

Parágrafo 1°. Con el fin de agilizar el proceso de revisión técnica y disminuir el tiempo de entrega de frecuencias en este proceso de selección objetiva y teniendo en cuenta la cantidad de frecuencias que requiere el sector, es necesario que para todas las solicitudes, sin excepción, se relacionen cada una de las redes solicitadas de acuerdo con los campos descritos en el **Anexo 1**, teniendo en cuenta la información que se adjunta en cada una de las hojas del mismo. Así:

**ANEXO 1.** Solicitudes en las Bandas HF, VHF y UHF, Tabla de información administrativa – Hoja “Administrativa”.

Dicho Anexo se encuentra publicado en el siguiente hipervínculo <http://www.mintic.gov.co/portal/604/w3-article-6202.html> y debe ser entregado en medio magnético CD, USB o archivo en Excel adjunto mediante correo electrónico. Cabe aclarar que las redes que sean relacionadas en los formatos deben coincidir con las redes relacionadas en el anexo en mención y estas serán las únicas analizadas dentro del presente proceso de selección objetiva, teniendo en cuenta que las frecuencias allí relacionadas son frecuencias sugeridas y no comprometen la asignación de las mismas. Esta información debe ser entregada con toda la documentación que hace parte de la solicitud, máximo **el día 3 de octubre de 2016**, de acuerdo con el cronograma establecido en la presente resolución.

Parágrafo 2°. La solicitud deberá indicar si el permiso de uso del espectro radioeléctrico se destinará al desarrollo de Proyectos de Telecomunicaciones Sociales, cuya calificación con tal connotación se hará por el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, conforme a los criterios que establezca para el efecto. Solo a partir de la calificación del proyecto como de telecomunicaciones sociales, el titular del permiso tendrá derecho a los beneficios que tal régimen otorgue.

Parágrafo 3°. Todo interesado, por el hecho de participar en este proceso, se obliga a hacer un uso racional del espectro, lo mismo que a realizar solicitudes que realmente correspondan con necesidades justificadas, con el fin de no incidir en conductas contrarias a la buena fe que debe primar en las actuaciones ante la Administración ni hacer que esta incurra en desgastes administrativos que afecten el principio de eficacia de la función administrativa y el servicio público a que están obligadas las entidades públicas.

Artículo 5°. *Verificación del cumplimiento de requisitos.* Una vez recibidas las solicitudes presentadas por los interesados, se realizará la verificación de cada uno de los documentos aportados con ellas, de acuerdo con lo preceptuado en los artículos 3° y 12 de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011 o las que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

En caso de requerirse el envío, aclaración o corrección de alguno de los documentos exigidos en el presente procedimiento de selección objetiva, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones o la Agencia Nacional del Espectro, de acuerdo con su competencia solicitarán, mediante comunicación que se enviará al correo electrónico declarado por el solicitante en el “Formato básico de solicitud” y en el ANEXO 1, Hoja “Administrativa”, que se subsane en el término de cinco (5) días hábiles, contados a partir del día siguiente a la fecha de envío del requerimiento, según cronograma descrito en el artículo tercero del presente acto administrativo. Así mismo, toda comunicación se efectuará a través de los correos electrónicos suministrados por el solicitante.

Parágrafo. Si el solicitante no responde el requerimiento de envío aclaración o corrección en el plazo establecido en este artículo, se entenderá que desiste de la correspondiente solicitud.

Artículo 6°. *Del registro TIC.* Quienes resulten seleccionados para ser titulares del permiso para el uso del espectro radioeléctrico en el presente proceso, deberán contar con el Registro TIC, en caso de no contar con el mismo tiene plazo **hasta el 31 de octubre de 2016** para efectuar el respectivo registro.

Parágrafo. Los participantes deberán realizar la actualización de datos por medio de Registro de TIC conforme al artículo 2.2.1.3.1 del Decreto 1078 de 2015 el cual indica que *“Los registrados están obligados a actualizar, aclarar o corregir la información contenida en el Registro de TIC, dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a la fecha en que se produzca un cambio en la misma, o cuando el Ministerio lo requiera. (...)”*.

Artículo 7°. *Criterios de selección.* Se otorgarán los permisos para el uso del espectro radioeléctrico a los solicitantes que se encuentren al día en sus obligaciones con el Fondo de TIC, con corte al trimestre inmediatamente anterior a la fecha de asignación, para los casos en que sea pertinente. El plazo máximo para demostrar tal situación es el fijado en el artículo tercero de la presente resolución. Las solicitudes que cumplan con todos los requisitos jurídicos y técnicos se someterán a los siguientes criterios para la asignación del permiso para el uso del espectro radioeléctrico, conforme a lo dispuesto en el artículo 13 de la Resolución número 2118 del 15 de septiembre de 2011, o las que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

7.1 Se otorgarán los permisos para el uso del espectro radioeléctrico siempre que la disponibilidad de espectro lo permita y que al menos dos (2) solicitudes de diferentes interesados no coincidan en cuanto a frecuencia y ubicación o área de cobertura.

7.2 Para el caso en que se presenten dos (2) o más solicitudes de diferentes interesados que coincidan en frecuencia y ubicación o área de cobertura, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, atendiendo el criterio de optimización en el uso del espectro radioeléctrico como recurso escaso, contemplará soluciones que consideren la posibilidad de asignar una frecuencia equivalente técnicamente a la inicialmente solicitada, con el fin de lograr una asignación óptima del espectro. Para tal fin, la administración enviará al correo electrónico declarado por el solicitante en el “Formato básico de solicitud” y en el ANEXO 1, Hoja “Administrativa” o por correo físico una propuesta de solución a los solicitantes coincidentes, la cual deberá ser aceptada o rechazada, dentro del término de **tres (3) días hábiles**, contados a partir del día siguiente a la fecha de su envío. Si el solicitante no atiende el requerimiento dentro del plazo señalado, se entenderá que ha desistido de su solicitud.

7.3 En el evento de no encontrar una solución factible o de no llegar a un acuerdo entre los coincidentes, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones procederá a dar prioridad en la asignación a aquella(s) solicitud(es) que demuestre(n) dependencia del uso del recurso con servicios de telecomunicaciones que se suministren al público.

Aquella(s) solicitud(es) que demuestre(n) dependencia del uso del recurso con servicios públicos diferentes a los de telecomunicaciones tendrá(n) prioridad en el otorgamiento del permiso sobre las solicitudes para el uso privado del espectro.

Para determinar la dependencia del uso del recurso con servicios de telecomunicaciones que se proveen al público o con otros servicios públicos diferentes a los de telecomunicaciones se tendrá en cuenta la correspondencia con el objeto social definido en el Certificado de Existencia y Representación Legal del solicitante.

7.4 De persistir la situación de igualdad en las condiciones de asignación, se realizará un sorteo entre los solicitantes, utilizando el método de balotas numeradas, las cuales, determinarán a un único ganador a quien se le asignará el permiso para el uso del espectro radioeléctrico. El sorteo se realizará en presencia de los coincidentes, previa convocatoria efectuada mediante comunicación escrita.

7.5 La metodología utilizada en la asignación de solicitudes coincidentes será registrada en un acta suscrita por los solicitantes y los delegados del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, la cual, servirá de fundamento para proceder a otorgar los permisos respectivos.

Artículo 8°. *Otorgamiento del permiso.* Una vez concluida la evaluación y atendidas las observaciones presentadas al Informe Preliminar de Evaluación, el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones procederá de conformidad con el artículo 14 de la Resolución número 2118 de 2011, modificado por el artículo 5° de la Resolución número 1588 de 2012, y las demás normas que las sustituyan, adicionen o modifiquen, en consonancia con el cronograma establecido en el artículo tercero de la presente resolución.

Artículo 9°. *Constitución de garantías.* De conformidad con el artículo 2.2.2.1.1.5 del Decreto 1078 de 2015, la Resolución 917 de 2015, modificada por las Resoluciones 2410 de 2015, 162 de 2016 y 1090 de 2016, o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen, el asignatario debe aportar una garantía para respaldar el cumplimiento en el pago de las contraprestaciones que se deben pagar a favor del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones/Fondo de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. En las garantías deberá constar el número de la resolución mediante la cual se realiza la asignación.

Parágrafo. Las condiciones específicas para la presentación de garantías se consignarán en el acto administrativo de otorgamiento o modificación del permiso para el uso del espectro radioeléctrico particular.

Artículo 10. *Estudio y anexo técnico.* En concordancia con lo dispuesto en los artículos 2.2.2.1.1.2 del Decreto 1078 de 2015 y 2° de la Resolución número 2118 de 2011, y las demás normas que los sustituyan, adicionen o modifiquen para el presente proceso, el Ministerio, una vez estudiadas las manifestaciones de interés y la disponibilidad del espectro radioeléctrico, acogió lo establecido en las Resoluciones número 442 de 2013 y número 441 de 2016 expedidas por la ANE, mediante las cuales se actualizó el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias, las Resoluciones número 14 de 2014 y número 418 de 2014, mediante las cuales fueron actualizados los planes de canalización. Dicho Cuadro se tendrá como anexo técnico.

Artículo 11. Para efectos del presente proceso, las condiciones, requisitos o trámites no previstos en la presente resolución, se regirán por lo previsto en la Resolución número 2118 de 2011, modificada por la Resolución número 1588 de 2012, o las demás normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

Artículo 12. *Veedurías ciudadanas.* Se invita a las veedurías ciudadanas a que acompañen al Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones en el desarrollo del presente procedimiento de selección objetiva de conformidad con el artículo 17 de la Resolución número 2118 de 2011 o las normas que la sustituyan, adicionen o modifiquen.

Artículo 13. Ordenar la publicación de la presente resolución en la página web de la entidad.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 27 de septiembre de 2016.

El Ministro de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones,

David Luna Sánchez.  
(C. F.).

## SUPERINTENDENCIAS

### Superintendencia Nacional de Salud

#### RESOLUCIONES

#### RESOLUCIÓN NÚMERO 2860 DE 2016

(septiembre 23)

por la cual se determinan las fechas y lugares para la liquidación y el pago de la cuota anual de la tasa vigencia 2016 a cargo de las entidades sometidas a la Inspección, Vigilancia y Control de la Superintendencia Nacional de Salud.

La Secretaría General de la Superintendencia Nacional de Salud, en uso de sus atribuciones conferidas por los Decretos 2462 de 2013, 780 de 2016 y 1255 de 2016, y la delegación otorgada mediante la Resolución 000150 de 2014, y

#### CONSIDERANDO:

Que mediante el artículo 98 de la Ley 488 de 1998, se creó la tasa a favor de la Superintendencia Nacional de salud, y se determinó que las entidades de derecho público o privado y las entidades sin ánimo de lucro, con excepción de las beneficencias y loterías, cuya inspección y vigilancia corresponda a la Superintendencia Nacional de Salud,

cancelarán una tasa anual destinada a garantizar el cumplimiento o desarrollo de las funciones propias de la Superintendencia respecto de tales entidades, y se establecieron los sistemas y métodos para la fijación de la tarifa de la tasa como lo ordena el inciso segundo del artículo 338 de la Constitución Política.

Que el Decreto 780 de 2016 reglamentó el sistema y el método para la fijación de la tasa anual que cancelarán las entidades cuya Inspección, Vigilancia y Control corresponde a la Superintendencia Nacional de Salud.

Que de conformidad con el artículo 2.5.5.2.3 del Decreto 780 de 2016, el Superintendente Nacional de Salud, mediante resolución de carácter general, clasificará a los sujetos sometidos a su supervisión y control según se dediquen exclusiva o principalmente al recaudo de recursos, generación de recursos o prestación de servicios.

Que mediante el artículo 2.5.5.2.8. del Decreto 780 de 2016, se facultó a la Superintendencia Nacional de Salud para exigir el pago de la tasa a los sujetos sometidos a su supervisión y control en una o varias cuotas, en las fechas y de la forma que esta señale.

Que el numeral 16 del artículo 6° del Decreto 2462 de 2013 señala, entre las funciones de la Superintendencia Nacional de Salud, la de “Calcular, liquidar, recaudar y administrar la tasa que corresponda sufragar a las entidades sometidas a su inspección, vigilancia y control, de conformidad con la normativa vigente”.

Que a través del Decreto 1255 de 2016, el Gobierno nacional fijó los costos de la supervisión y control de las entidades vigiladas por la Superintendencia Nacional de Salud, a efectos de determinar la tasa que deben cancelar para el año 2016.

Que mediante Resolución 150 de 2014, expedida por el Superintendente Nacional de Salud, se delegaron funciones en la Secretaría General de la entidad, entre otras, la facultad de ordenar la liquidación y cobro de la tasa.

Que mediante Resolución número 2600 de fecha 7 de septiembre de 2016, la Superintendencia Nacional de Salud clasificó los sujetos de supervisión y control objeto de liquidación de la tasa en la vigencia 2016, teniendo en cuenta lo ordenado por el artículo 2.5.5.2.3. del Decreto 780 de 2016.

En mérito de lo expuesto,

#### RESUELVE:

Artículo 1°. Establecer las siguientes fechas para la liquidación y el pago de la tasa correspondiente a la vigencia del año 2016 a favor de la Superintendencia Nacional de Salud:

#### • Fecha de información de Estados Financieros para liquidación:

31 de diciembre de 2014 y 31 de diciembre de 2015

#### • Fecha de liquidación:

4 de octubre de 2016

#### • Fecha de pago oportuno:

21 de noviembre de 2016

Artículo 2°. El valor de la tasa anual establecida, deberá pagarse generando el recibo para pago en Banco el mismo día de su generación, o mediante PSE, en la página [www.supersalud.gov.co](http://www.supersalud.gov.co), en las fechas establecidas en el artículo 1° de esta resolución.

Artículo 3°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 23 de septiembre de 2016.

El presente documento se emitió en formato electrónico y ha sido firmado digitalmente para garantizar su plena validez jurídica y probatoria. Su impresión será tenida en cuenta como copia del original emitida en medios electrónicos. Consulte el documento firmado digitalmente en <http://www.supersalud.gov.co> vínculo pago tasa.



La Secretaria General,

Sonia Stella Romero Torres.  
(C. F.).

La Imprenta Nacional de Colombia ofrece  
**SERVICIOS DE PREPrensa**  
Contamos con la tecnología y el personal  
competente para desarrollar todos los  
procesos de impresión.

Si quiere conocer más, ingrese a [www.imprenta.gov.co](http://www.imprenta.gov.co)

ImprentaNalCol @ImprentaNalCol

**Servicios DE PREPrensa**

**NACIONAL**



ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS

Instituto Colombiano Agropecuario

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 00013170 DE 2016

(septiembre 27)

por medio de la cual se establecen los requisitos y procedimientos para el registro de autorización de Organismos de Inspección para la ejecución de actividades en el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o en el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina.

El Gerente General del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), en ejercicio de sus atribuciones legales y en especial de las conferidas por la Parte 13 del Decreto número 1071 de 2015, 2141 de 1992 y las Resoluciones ICA 1332 de 2013, 1513 de 2004 y 1332 de 2015,

CONSIDERANDO:

Que la Brucelosis y la Tuberculosis Bovina son enfermedades zoonóticas, que por ser de interés nacional para el país han sido objeto de amplia reglamentación por parte del Instituto Colombiano Agropecuario, toda la cual es de obligatorio cumplimiento para la ciudadanía en general;

Que el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) es la Entidad responsable de velar por la sanidad agropecuaria del país, siendo una de sus principales misiones la prevención de la introducción o propagación de plagas o enfermedades que puedan afectar la ganadería nacional;

Que de igual manera, el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) tiene a su cargo el desarrollo de las actividades de diagnóstico e inspección en campo, ejecutadas dentro de los Programas Nacionales de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y la Tuberculosis Bovina en Colombia;

Que para el desarrollo de sus funciones, el ICA podrá autorizar temporalmente a particulares para que desempeñen actividades en los términos que determine la normatividad vigente y muy especialmente en los artículos 123, 209 y 210 de la Constitución Política de Colombia, en la Ley 101 de 1995, en el Capítulo XVI de la Ley 489 de 1998; en el Acuerdo número 000002 de 2016 del Consejo Directivo del ICA o en aquellos que los modifiquen, deroguen o sustituyan,

RESUELVE:

CAPÍTULO I

Del objeto, campo de aplicación y definiciones

Artículo 1°. *Objeto.* Establecer los requisitos y el procedimiento para obtener el registro como Organismos de Inspección Autorizados dentro del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o en el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina.

Artículo 2°. *Campo de aplicación.* Las disposiciones establecidas en la presente resolución, serán aplicables a todas las personas naturales o jurídicas interesadas en realizar las actividades autorizadas del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina.

Artículo 3°. *Definiciones.* Para efectos de la presente resolución y durante la vigencia del proceso del registro de autorización, se establecen las siguientes definiciones:

3.1. **Autorización:** Reconocimiento y designación oficial de una persona natural o jurídica, como idónea y técnicamente competente para que realice actividades autorizadas, propias de la entidad.

3.2. **Autorización de Terceros en el ICA:** Para todos los efectos jurídicos, técnicos y administrativos; se entiende por autorización de terceros, el procedimiento administrativo mediante el cual se realiza la evaluación, reconocimiento y designación otorgada por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), a una persona natural o jurídica, para realizar actividades, componentes o partes de un proceso misional de la cadena de valor del Instituto, en el marco de las políticas institucionales.

3.3. **Brucelosis por *Brucella abortus*:** Infección que afecta especies susceptibles como la bovina, bufalina, ovina, caprina, porcina y equina.

Se caracteriza por uno o más de los siguientes signos: aborto, retención de placenta, orquitis, epididimitis y, rara vez, la artritis, con excreción del organismo en las secreciones uterinas y en la leche. Es altamente patógena para el hombre y por lo tanto, todos los tejidos infectados como los cultivos y el material potencialmente contaminado deben manejarse bajo condiciones apropiadas de contención.

3.4. **Curso-Taller de Competencia Técnica:** Curso-taller presencial que se realiza a los profesionales Médicos Veterinarios o Médicos Veterinarios Zootecnistas, con el propósito de instruir sobre el componente técnico del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o de la Tuberculosis Bovina, su normatividad, métodos, instructivos, entre otros.

3.5. **Examen de Competencia Técnica:** Evaluación que se realiza a los profesionales médicos Veterinarios o médicos veterinarios zootecnistas que han asistido al curso-taller de competencia técnica, sobre su capacidad y rigor en el cumplimiento de los métodos e

instructivos y aplicación de la normatividad, con el propósito de mostrar sus conocimientos, habilidades, destrezas y aptitudes en la realización de las actividades establecidas por el ICA y así obtener la autorización como inspectores. La competencia técnica del personal vinculado laboralmente al Organismo de Inspección Autorizado podrá ser verificada en cualquier momento durante la ejecución del registro.

3.6. **Informe de Actividades:** Información mensual en la cual se relacionan las actividades autorizadas realizadas por el Organismo de Inspección Autorizado y que es diligenciada en un formato establecido por el ICA.

3.7. **Inspector:** Médico Veterinario o Médico Veterinario Zootecnista, que ha aprobado el examen de competencia técnica según lo establecido por el ICA.

3.8. **Inspector adscrito a un organismo de inspección autorizado:** Médico Veterinario o Médico Veterinario Zootecnista, que hace parte de la planta de personal presentada por un Organismo de Inspección Autorizado que ha aprobado el examen de competencia técnica según lo establecido por el ICA.

3.9. **Laboratorio de Diagnóstico Veterinario Oficial:** Establecimiento del ICA en el cual se realizan procedimientos para análisis de especímenes biológicos de origen animal, como apoyo a los programas de prevención, control, erradicación, investigación aplicada, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y vigilancia de enfermedades animales, entre ellas la zoonosis.

3.10. **Laboratorio autorizado:** Persona natural o jurídica a quien se le reconoce la capacidad para la realización de los métodos analíticos de Rosa de Bengala en suero sanguíneo en especies animales susceptibles o Elisa Indirecta en suero sanguíneo o en suero de leche para el diagnóstico de Brucelosis Bovina.

3.11. **Médico Veterinario Oficial:** Médico veterinario o médico veterinario zootecnista que se encuentra vinculado oficialmente al ICA y realiza actividades de carácter misional.

3.12. **Movilización:** Traslado de animales en el territorio nacional, que debe realizarse cumpliendo los requisitos sanitarios establecidos por el ICA.

3.13. **Organismo de Inspección Autorizado:** Persona natural o jurídica, oficial o particular, que mediante la ejecución de actividades de campo e inspección directa, verifica el cumplimiento o no de los requisitos establecidos en las referencias normativas expedidas por el ICA, sobre la materia objeto de autorización.

3.14. **Predio Certificado como Libre de Brucelosis:** Predio con ganadería bovina, bufalina, ovina, caprina, porcina y/o equina, verificada como 100% negativa a brucelosis producida por *Brucella abortus*, a través de pruebas diagnósticas realizada en la población de especies susceptibles antes mencionadas y que ha sido certificado como libre de la enfermedad por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

3.15. **Predio Certificado como Libre de Tuberculosis Bovina:** Predio con ganadería bovina y/o bufalina, verificada como 100% negativa a tuberculosis bovina, a través de las pruebas diagnósticas y que ha sido certificado como libre de la enfermedad por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

3.16. **Prueba Diagnóstica:** Análisis químico o biológico de muestras o especímenes realizado en un laboratorio con recursos humanos y tecnológicos idóneos para su procesamiento; están dirigidas al apoyo en la identificación, tratamiento, prevención, control o investigación de las enfermedades en animales.

3.17. **Prueba de Tuberculina:** Prueba de hipersensibilidad retardada que se constituye en el método de referencia para la detección de la Tuberculosis bovina.

3.18. **Saneamiento de Predios:** Proceso de erradicación de la Brucelosis y/o de la Tuberculosis Bovina en la población animal susceptible existente en el predio identificado como positivo a la enfermedad, implementando acciones que permitan la interrupción de la transmisión de la misma y eliminando las fuentes de infección del agente en el predio.

3.19. **Tuberculina:** Extracto derivado proteico filtrado y purificado, obtenido del crecimiento de una mycobacteria en un medio de cultivo líquido (PPD: derivado de proteína purificada).

3.20. **Tuberculosis bovina:** Enfermedad infecto-contagiosa, que tiende a evolucionar hacia la forma crónica en el bovino, el hombre y otros animales domésticos y silvestres, causada por la bacteria *Mycobacterium bovis*.

3.21. **Vacunación:** Designa la inmunización efectiva de animales susceptibles mediante la administración, según las instrucciones del fabricante y si procede, conforme a lo estipulado por el Manual Terrestre, de una vacuna que contiene antígenos apropiados contra la enfermedad que se desea controlar.

3.22. **Visita de Seguimiento:** Supervisión realizada en las instalaciones de los Organismos de Inspección Autorizados o en los predios atendidos por estos; para verificar procedimientos técnicos y/o administrativos a solicitud o criterio del ICA.

3.23. **Visita inicial:** Evaluación de inicio realizada en las instalaciones de los Organismos de Inspección solicitantes ante el ICA del registro de autorización, para verificar el cumplimiento de las condiciones y requisitos establecidos en la resolución general para el aval o no del registro.

CAPÍTULO II

De la solicitud y los requisitos

Artículo 4°. *Solicitud.* Todas aquellas personas naturales o jurídicas interesadas en ser autorizadas como Organismos de Inspección dentro del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina en Colombia, deberán presentar solicitud ante la Dirección Técnica de Sanidad Animal de la Subgerencia de Protección Animal del ICA, anexando la siguiente información:

4.1 Comprobante de pago original por concepto de Inscripción al Sistema de Autorización.

4.2 Forma ICA 3-940 “*Solicitud de Participación al Sistema de Autorización*”, debidamente diligenciada y firmada por el interesado para personas naturales o por el representante legal del organismo solicitante, en caso de ser persona jurídica.

4.3 Certificado de Existencia y Representación Legal expedido por la Cámara de Comercio en original, con fecha de expedición no mayor de treinta (30) días a la presentación de la solicitud, en tratándose de personas jurídicas.

4.4 Fotocopia del documento de identificación del interesado para personas naturales o del representante legal del organismo solicitante.

4.5 Organigrama técnico-administrativo, junto con una descripción de la estructura organizacional y de los recursos humanos (profesionales, técnicos y de apoyo) con los cuales cuenta el solicitante.

4.6 Certificación expedida por el revisor fiscal o por contador público, y por el representante legal para personas jurídicas o por el solicitante para personas naturales, en la cual se exprese, en primer término, la vinculación del personal involucrado en el desarrollo de las actividades dentro del alcance de la autorización, al sistema nacional de seguridad social, y en segundo lugar, manifestar encontrarse al día en los pagos por dicho concepto.

4.7 Hoja(s) de vida (Forma ICA 3-941 “*Hoja de Vida del Personal Profesional*”) de mínimo tres (3) médicos veterinarios o médicos veterinarios zootecnistas con examen de competencia técnica aprobado y vigente, sin sanciones o investigaciones en curso por Comvezcol, este último requisito será verificado por el ICA.

4.8 Fotocopia del documento de identificación de cada uno de los Médicos Veterinarios y/o Médicos Veterinarios Zootecnistas, diplomas que acrediten el título profesional, actas de grado, tarjeta profesional o matrícula profesional y certificaciones laborales.

4.9 Una (1) foto digital tamaño 4x4 de cada uno de los médicos veterinarios relacionados.

4.10 Antecedentes judiciales, disciplinarios y fiscales del interesado para personas naturales o del representante legal si es persona jurídica, expedidos por la autoridad competente con fecha de expedición no mayor de treinta (30) días.

4.11 Forma ICA 3-944 “*Registro de Firmas Autorizadas*” debidamente diligenciada donde se encuentren consignadas las firmas de las personas autorizadas para respaldar los documentos objeto de la autorización.

4.12 Forma ICA 3-945 “*Declaración*” donde se declara que la información aportada es veraz y se tiene conocimiento de los documentos relacionados con la actividad a autorizar y la normatividad aplicable.

4.13 Planos y registros fotográficos de la sede, identificando las distintas áreas, así como los de cualquier otra instalación que cumpla alguna función dentro del alcance de la autorización.

4.14 Relación de elementos y equipos de oficina.

4.15 Relación y descripción de los equipos y elementos técnicos.

4.16 Descripción de los medios de transporte y de comunicación disponibles.

Parágrafo 1°. Si el interesado en registrarse como Organismo de Inspección, solicita el registro para los dos programas, deberá realizar el envío por cada uno, de la documentación referida en el presente artículo, en medio magnético (CD-R o USB) el cual deberá marcarse o rotularse con el nombre del organismo solicitante.

Toda la documentación indicada en el presente artículo debe estar en idioma español, en formato PDF, y cada documento deberá enumerarse en orden consecutivo ascendente según el listado aquí referido. Adicional, la información debe presentarse sin tachaduras, borrones o enmendaduras para evitar interpretaciones erróneas, ambiguas o que impidan su evaluación.

Parágrafo 2°. Las formas citadas en el presente artículo se encuentran disponibles en la página del ICA, [www.ica.gov.co](http://www.ica.gov.co), link “*Registro para la Autorización de Organismos de Inspección*”.

Artículo 5°. *Requisitos del personal*. Si el solicitante desea registrarse como autorizado para uno o ambos programas, deberá contar como mínimo con tres (3) inspectores médicos veterinarios o médicos veterinarios zootecnistas, con examen de competencia técnica aprobado según lo establecido en el artículo 14 de la presente resolución. En ningún caso los profesionales pueden figurar como candidatos o autorizados en dos (2) organismos de inspección simultáneamente.

Artículo 6°. *Requisitos sobre documentación y registros internos*. El organismo de inspección solicitante debe contar con un archivo de fácil consulta para el programa al que esté solicitando la autorización y en cuyo contenido debe encontrarse:

6.1 Resolución vigente sobre las medidas sanitarias del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina.

6.2 Instructivos, procedimientos, manuales, evidencias y demás documentos propios del organismo solicitante, para las siguientes actividades:

6.2.1 Control de documentos, manejo de registros y protección de la información confidencial.

6.2.2 Revisión periódica interna de los procesos técnico/administrativos (auditorías internas) que se desarrollen dentro del alcance de la autorización, incluyendo la adopción de acciones correctivas.

6.2.3 Desinfección, lavado y manejo de la dotación del personal.

6.2.4 Manejo de material de riesgo biológico.

6.2.5 Organigrama Técnico-Administrativo.

6.2.6 Funciones y responsabilidades del personal vinculado a la actividad objeto de la autorización.

6.2.7 Procedimiento para Certificación de Predios Libres de Brucelosis y/o de Tuberculosis bovina.

6.3 Copia de los contratos del personal del organismo de inspección solicitante o autorizada donde se relacionen las actividades a desarrollar en el programa para el que fue autorizado y la evidencia de los pagos de la seguridad social.

Parágrafo 1°. El organismo de inspección solicitante debe disponer de todos estos documentos y registros durante la vigencia de la autorización y un año adicional.

Artículo 7°. *Requisitos sobre las instalaciones y el ambiente*. El organismo de inspección solicitante, o autorizado debe contar con una sede de trabajo claramente identificable y verificable por el ICA, la cual debe disponer de las siguientes áreas independientes que correspondan a las requeridas al programa para el que solicita la autorización.

7.1 *Para uno o ambos programas:*

7.1.1. Área administrativa con los siguientes elementos y equipos:

7.1.1.1. Un archivador con llave con el tamaño indicado para el manejo cómodo de la información generada en las actividades a las cuales se refieren la presente resolución.

7.1.1.2. Un computador con las características técnicas que permitan la ejecución de los programas operativos, entre ellos, PDF.

7.1.1.3. Medios de comunicación tales como una línea telefónica fija y/o celular, e internet con cuenta de correo electrónico personal y/o institucional.

7.1.1.4. Dotación de oficina adecuada para el personal vinculado.

7.1.2. Área de Almacenamiento para los elementos de trabajo de campo y oficina.

7.2. *Para el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis:*

7.2.1. Área para el manejo de muestras con las siguientes características:

7.2.1.1. Área de recepción, manejo, empaque y remisión de muestras al laboratorio.

7.2.1.2. Áreas identificadas de acuerdo a las normas vigentes y señalización convencional, tales como los signos de riesgo biológico y aquellas acordes a la actividad que se realiza. La puerta del área de manejo de muestras debe permanecer cerrada y con la señal de acceso restringido a personal no autorizado.

7.2.1.3. Lavamanos.

7.2.1.4. Mesones, paredes y piso con superficies lisas que permitan las rutinas de limpieza. Iluminación con intensidad suficiente para la visualización del trabajo que se realice.

7.2.1.5. Desinfectantes tales como yodados, fenoles o hipoclorito de sodio.

7.2.1.6. Señalización o avisos que indiquen que en las áreas no se consuman alimentos ni tabaco.

7.3. *Para el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina:*

7.3.1. Área para el manejo de la Tuberculina con las siguientes características:

7.3.1.1. Área para la recepción, conservación (refrigeración), manejo y empaque de tuberculina. La puerta del área de manejo de tuberculina debe permanecer cerrada y con la señal de acceso restringido a personal no autorizado.

7.3.1.2. Señalización o avisos que indiquen que en las áreas no se consuman alimentos ni tabaco.

Parágrafo 1°. El organismo de inspección solicitante debe poseer los medios de transporte idóneos para el cabal cumplimiento de la función para la que solicita ser autorizado.

Parágrafo 2°. El Organismo de Inspección, que adelante actividades en zonas diferentes a su sede principal de trabajo, deberá cumplir con lo establecido en el numeral 23.1, que garanticen la calidad de las actividades autorizadas realizadas.

Artículo 8°. *Requisitos sobre equipos y elementos de trabajo*. El organismo de inspección solicitante deberá contar con los siguientes equipos y/o elementos de trabajo, según el programa al que desea autorizarse:

**8.1 Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis bovina:**

8.1.1. Mínimo una (1) Centrifuga.

8.1.2. Un hierro con la letra “B” para la identificación de animales positivos a brucelosis.

8.1.3. Equipo de necropsia constituido como mínimo por: tijeras, hachuela, cuchillo, pinzas, guantes de caucho, overol, peto, gafas de protección y tapabocas.

8.1.4. Agujas calibre 20G x ½ pulgadas o 21G x ½ pulgadas.

8.1.5. Tubos tapa roja en polipropileno al vacío sin anticoagulante mínimo para 7 ml.

8.1.6. Viales o tubos plásticos estériles tipo eppendorf de 1.5 a 2 ml.

8.1.7. Nevera con rango de temperatura de 4°C a 10°C +/- 0.5°C, y termómetro que permita llevar registros diarios de temperatura.

8.1.8. Refrigerantes disponibles para el transporte de las muestras tomadas en campo.

8.1.9. Cavas de icopor de 1½ litros de capacidad para conservación, transporte y envío de muestras serológicas y de leche.

8.1.10. Frascos de vidrio o plástico con buffer formalina al 10% y bolsas tipo nazco para envío de muestras de tejidos al laboratorio del ICA.



8.1.11. Frascos de 20 ml y 250 ml con formalina al 2,5%, para la toma de muestras de leche.

8.1.12. Guardianes para la disposición de elementos cortopunzantes.

**8.2 Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina:**

8.2.1. Nevera con rango de temperatura de 4°C a 10 °C ± 0.5°C, y termómetro que permita llevar registros diarios de temperatura.

8.2.2. Cutímetros (la cantidad debe ser proporcional al número de inspectores adscritos al Organismo de Inspección solicitante).

8.2.3. Aguja calibre 27 x 1½.

8.2.4. Neveras portátiles o cava de icopor de 1½ litros de capacidad para conservación y transporte de la tuberculina.

8.2.5. Refrigerantes disponibles para el transporte de la tuberculina.

8.2.6. Jeringas de 1cc. Insulina o Tuberculina.

8.2.7. Guardianes para la disposición de elementos cortopunzantes.

8.2.8. Bolsas plásticas rojas, para la disposición de material de riesgo biológico (guantes y jeringas).

8.2.9. Tijeras, toallas desechables, guantes de látex, overol, cuchillas o máquina de afeitar, botas de caucho y tapabocas.

**CAPÍTULO III**

De la recepción, evaluación y procedimiento de las solicitudes

Artículo 9°. *Evaluación de las solicitudes.* La Dirección Técnica de Sanidad Animal efectuará la evaluación de la documentación dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a la asignación del número de la radicación de la misma.

Parágrafo 1°. Si surgiera alguna inconsistencia en la solicitud, el Instituto informará al interesado para que subsane las observaciones, en un plazo no mayor de cinco (5) días hábiles contados a partir de la fecha de recibo de la solicitud. Una vez recibida la información referente a las observaciones, el Instituto contará con cinco (5) días hábiles para evaluar la nueva información. La no respuesta del Organismo de Inspección solicitante en el tiempo requerido se entenderá como abandono de la solicitud y se procederá de inmediato a su archivo.

Artículo 10. *Causales para no admisión de las solicitudes.* Será motivo de no admisión de una solicitud la ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos:

10.1. Cuando la solicitud sea firmada por una persona diferente al representante legal si es persona jurídica o del solicitante si es persona natural, siempre y cuando para lo propio no medie autorización por parte de cualquiera de ellos.

10.2. La adulteración, alteración o falsificación de alguno de los documentos requeridos para el proceso.

Artículo 11. *Aceptación de solicitudes.* Aceptada la solicitud y completada la información requerida, la Dirección Técnica de Sanidad Animal (DTSA) informará al Organismo de Inspección interesado la fecha en la cual se llevará a cabo la visita inicial conforme a lo establecido en el artículo 17 de la presente resolución.

Artículo 12. *Curso-taller de competencia técnica.* La DTSA realizará el curso-taller, en los meses de abril y octubre de cada año al cual podrán asistir todos aquellos médicos veterinarios o médicos veterinarios zootecnistas interesados en ser inspectores. La asistencia al citado curso-taller, será requisito obligatorio para la presentación del examen de que habla el artículo 14 de la presente resolución. Los interesados deberán radicar ante el ICA la solicitud para adelantar el curso-taller, a más tardar dentro de los últimos cinco (5) días hábiles del mes anterior al inicio del curso, presentando fotocopia de la Tarjeta Profesional vigente e indicando en la solicitud, la ciudad donde asistirá al curso-taller y el o los programas al cual va a aplicar.

Parágrafo 1°. Las fechas y ciudades en las cuales se adelantarán los cursos-taller de competencia técnica a nivel nacional, serán publicadas en la página del ICA, [www.ica.gov.co](http://www.ica.gov.co), en el link “*Inspectores Inscritos*”, sub-link “*Fechas y ciudades de presentación curso-taller y examen de competencia*”.

Artículo 13. *De la publicación de los profesionales aceptados para la realización del curso-taller.* La Dirección Técnica de Sanidad Animal del Instituto Colombiano Agropecuario, publicará en la página del ICA, [www.ica.gov.co](http://www.ica.gov.co), en el link “*Inspectores Inscritos*”, sub-link “*Listado de profesionales admitidos para la presentación de curso-taller*”, dentro de la primera semana hábil de los meses de abril y octubre, los profesionales admitidos para la realización del curso-taller.

Artículo 14. *Examen de competencia técnica.* El interesado en adelantar el curso taller de competencia técnica que se encuentre en el listado del que trata el artículo inmediatamente anterior, deberá cancelar el costo del examen de competencia técnica conforme a la resolución de tarifas vigentes del Instituto. El examen de competencia técnica consta de la realización de una prueba escrita. La Dirección Técnica de Sanidad Animal, informará las fechas y ciudades de presentación. El examen será aprobado con un puntaje mayor o igual al 90% de respuestas correctas en cada una de las pruebas para cada programa, sin excepciones.

Artículo 15. *Resultados del examen de competencia técnica.* Los resultados del componente escrito serán publicados en la página del ICA, [www.ica.gov.co](http://www.ica.gov.co), link “*Inspectores Inscritos*”, sub-link “*Resultados examen de competencia técnica*”, dentro de los últimos cinco (5) días hábiles de los meses de abril y octubre. El resultado del examen tendrá una validez de dos (2) años, contados a partir de la fecha de la publicación del mismo.

Parágrafo 1°. Los médicos veterinarios o médicos veterinarios zootecnistas que aprueben el examen de competencia técnica, recibirán un Código Único de Identificación, con el cual podrán desempeñar sus actividades al momento de vincularse a un Organismo de Inspección Autorizado.

Parágrafo 2°. Para la revalidación del examen de competencia técnica de los inspectores, el Organismo de Inspección Autorizado con el cual desempeña sus funciones o el inspector como tal, deberá realizar solicitud formal al Instituto. El proceso se llevará a cabo según lo estipulado en los artículos 13, 14 y 15 de la presente resolución.

Artículo 16. *De las obligaciones de los inspectores.* Todo aquel médico veterinario o médico veterinario zootecnista que quede inscrito como inspector deberá cumplir con las siguientes obligaciones:

***16.1 Inspectores adscritos ante el ICA para el Programa Nacional de Brucelosis Bovina.***

16.1.1 Adelantar la toma de muestras de manera adecuada, siguiendo los protocolos y medidas de bioseguridad contempladas en la normatividad vigente.

16.1.2 Adelantar de manera personal la toma de muestras, identificándose siempre con el propietario del predio y/o su delegado.

16.1.3 Diligenciar completamente y de forma veraz los formatos establecidos para la remisión de muestras al laboratorio.

16.1.4 Ser responsable de la cadena de custodia de las muestras desde su toma hasta la entrega al laboratorio autorizado o laboratorio ICA.

16.1.5 Realizar seguimiento permanente a las muestras desde el ingreso al laboratorio hasta la entrega de los resultados.

16.1.6 Identificar a los animales reactores positivos a las pruebas confirmatorias, de acuerdo con la normatividad que para el efecto establece el ICA.

16.1.7 Enviar las muestras oportunamente de acuerdo con el procedimiento establecido en la normatividad vigente del ICA.

16.1.8 Reclamar los resultados del laboratorio oportunamente.

***16.2 Inspectores adscritos ante el ICA para el Programa Nacional de Tuberculosis Bovina.***

16.2.1 Adelantar la aplicación y posteriormente la lectura e interpretación de la reacción a la prueba de tuberculina de manera adecuada, siguiendo los protocolos y medidas de bioseguridad contempladas en la normatividad vigente.

16.2.2 Adelantar de manera personal la aplicación y lectura de la prueba de tuberculina, identificándose siempre con el propietario del predio y/o su delegado.

16.2.3 Diligenciar completamente y de forma veraz las formas establecidas para la emisión de resultados de campo.

16.2.4 Confirmar la veracidad de los datos transcritos de las formas utilizadas en campo al medio digital.

16.2.5 Responder por la adecuada lectura y registro del resultado de la prueba de tuberculina.

16.2.6 Velar por la conservación adecuada de la tuberculina desde su almacenamiento hasta el momento de la aplicación.

Parágrafo 1°. El incumplimiento de alguna de las obligaciones establecidas en el presente artículo, tendrá como resultado la suspensión de la inscripción como inspector. Una vez suspendida la inscripción, el Médico Veterinario o Médico Veterinario Zootecnista será retirado de manera inmediata del listado de inspectores y se notificará al OIA con el cual desempeñe actividades para que tengan conocimiento de la no autorización por parte del ICA para que dicho profesional pueda desempeñar las actividades dentro de los programas aquí referidos.

Artículo 17. *Visita inicial.* Esta visita se realizará con el fin de evaluar si el organismo de inspección solicitante cumple o no con los requisitos señalados en los artículos 6°, 7° y 8° de la presente resolución, para su autorización. La visita será realizada por funcionarios ICA en las instalaciones del solicitante y deberá ser atendida por el representante legal y todos los inspectores que aprobaron el examen de competencia técnica.

Parágrafo. Si durante la visita se evidencia el no cumplimiento de uno o más requisitos contenidos en la presente resolución, el solicitante dispone de diez (10) días calendario, a partir de la realización de la misma, para cumplir con las acciones correctivas y solicitar la nueva visita al ICA. El Instituto informará y realizará la visita en los siguientes quince (15) días calendario. Vencido el plazo establecido sin recibir la nueva solicitud de visita para la verificación de las correcciones de los requisitos, se considerará abandonado el proceso.

Artículo 18. *Pago de la visita inicial.* El pago se realizará una vez la DTSA proporcione instrucciones para la misma y tendrá un costo de acuerdo a la resolución de tarifas vigente del Instituto.

Artículo 19. *Componente práctico.* Una vez se emita concepto favorable de la visita inicial, el Instituto programará una jornada de campo para la toma de muestras en brucelosis, aplicación y lectura de tuberculina, a los inspectores de los OIA. Dicha jornada es de asistencia obligatoria para el otorgamiento del Registro como OIA.

Artículo 20. *Otorgamiento del (de los) registro(s).* Una vez cumplidos a cabalidad los requisitos verificados en la visita inicial, y efectuado el componente práctico establecido en el artículo 19 de la presente resolución, el ICA mediante acto administrativo otorgará el registro como Organismo de Inspección Autorizado indicando el Código Único de Identificación para el desarrollo de las actividades objeto de la presente resolución.

## CAPÍTULO IV

**De la vinculación de inspectores al organismo de inspección autorizado**

Artículo 21. *Vinculación de nuevos inspectores.* En caso de que un Organismo de Inspección Autorizado desee vincular médicos veterinarios o médicos veterinarios zootecnistas adicionales a los aprobados en el proceso de registro de autorización, deberá presentar solicitud escrita dirigida al Director Técnico de Sanidad Animal del ICA teniendo en cuenta lo establecido en los numerales 4.7 y 4.8 de la presente resolución y que cuenten con examen de competencia técnica aprobado y vigente. Cuando la vinculación sea de un inspector que desempeñaba actividades en otro Organismo de Inspección Autorizado, adicional a la solicitud de vinculación, deberá anexarse paz y salvo de terminación de las actividades encargadas por el Organismo de Inspección Autorizado del cual se retira el inspector, debidamente firmado por el representante legal y la solicitud de desvinculación del mismo en el cual indique las razones por las cuales el inspector no seguirá perteneciendo a la planta de personal.

## CAPÍTULO V

**De las causales de modificación del (de los) registro(s) como organismo de inspección autorizado**

Artículo 23. *Causales de modificación.* El representante legal del Organismo de Inspección Autorizado deberá solicitar la modificación del mismo, cuando se presente alguna de las siguientes circunstancias:

23.1. *Apertura y/o cambio de sede:* Si el Organismo de Inspección Autorizado requiere la apertura de una nueva sede o el cambio de la actual, deberá presentar solicitud escrita dirigida al Director Técnico de Sanidad Animal del ICA y cumplir con los requisitos establecidos en los numerales 4.12 a 4.17 y los artículos 6°, 7°, 8°, 17 y 18 de la presente resolución.

23.2. *Modificación y/o actualización de información:* Si el Organismo de Inspección Autorizado requiere realizar o ha realizado modificaciones y/o actualizaciones tales como: representación legal, tipo de sociedad, razón social y/o cambios en la nomenclatura o ubicación (ciudad, municipio) de la sede, deberá informarlo de manera inmediata a la Dirección Técnica de Sanidad Animal del ICA, con los soportes pertinentes para realizar las actualizaciones correspondientes al (a los) registro(s).

23.3. *Concepto desfavorable grave:* El registro de autorización podrá modificarse en aquellos casos en los cuales el ICA emita un concepto desfavorable grave al Organismo de Inspección Autorizado por el actuar de uno de sus inspectores, según lo indicado en el parágrafo 1° del artículo 25 de la presente resolución. En la modificación se incluirá el nombre y las razones de desvinculación del inspector.

## CAPÍTULO VI

**De las visitas de seguimiento técnico-administrativas**

Artículo 24. *Visita de seguimiento.* Durante la vigencia del (de los) registro(s) de autorización, el Organismo de Inspección Autorizado será objeto de visitas de seguimiento en las instalaciones de las sedes de los mismos y/o a los predios por ellos atendidos, con el ánimo de verificar el cumplimiento de las condiciones y requisitos establecidos en la resolución de registro y de las actividades desarrolladas durante su ejecución. Dichas visitas se denominarán y serán realizadas de la siguiente manera:

24.1 *Visita de seguimiento nacional:* realizada a las sedes con previo aviso al Organismo de Inspección Autorizado, mínimo una (1) vez al año por Médicos Veterinarios o Médicos Veterinarios Zootecnistas de la Dirección Técnica de Sanidad Animal. La visita de seguimiento en las sedes debe ser atendida por el representante legal del organismo y no tendrá costo alguno. La visita a los predios se realizará cuando el ICA lo considere pertinente.

24.2 *Visita de seguimiento seccional:* realizada a las sedes sin previo aviso al Organismo de Inspección Autorizado, mínimo dos (2) veces al año por Médicos Veterinarios o Médicos Veterinarios Zootecnistas de la seccional o seccionales donde el Organismo de Inspección Autorizado desarrolla las actividades. Esta visita debe ser atendida por el representante legal o el responsable del manejo de la información del Organismo de Inspección y no tendrá costo alguno. La visita a los predios se realizará cuando el ICA lo considere pertinente.

Parágrafo 1°. En aquellos casos en que alguna dependencia del Instituto requiera realizar una visita de seguimiento al Organismo de Inspección Autorizado, esta deberá ser atendida de acuerdo con el requerimiento para el cual se haya establecido la visita. La copia del acta de visita deberá reposar en el archivo del OIA.

Parágrafo 2°. El ICA tendrá pleno acceso a los archivos, la toma de evidencia fotográfica, videos, fotocopias o escáner de los documentos de los Organismos de Inspección Autorizados para soportar las evidencias encontradas.

Artículo 25. *Resultado de la(s) visita(s) de seguimiento.* Al finalizar las visitas de seguimiento, se levantará un acta en la que se describirán las observaciones realizadas por los funcionarios que realizaron dichas visitas y su correspondiente concepto, que dependiendo del mismo, se clasificará de la siguiente manera:

25.1. *Concepto Favorable:* Se emitirá en el momento en que el Organismo de Inspección Autorizado, cumpla a cabalidad con todas las condiciones establecidas en la presente resolución, en la resolución de registro de autorización y en la normatividad vigente.

25.2. *Concepto Desfavorable:* Se emitirá en el momento en que el Organismo de Inspección Autorizado incumpla con alguno de los requisitos establecidos en la presente resolución, en la resolución de registro de autorización y/o en la normatividad vigente.

En este caso y según la gravedad del concepto, el ICA aplicará las medidas correspondientes. El concepto será clasificado de la siguiente manera:

25.2.1. *Desfavorable Leve:* Se declara cuando se incumplen los requisitos para la realización de los procedimientos, métodos analíticos y/o el seguimiento de los procedimientos operativos de los programas, pero que no afecta la calidad ni la confiabilidad de las muestras o pruebas diagnósticas o el propósito de las actividades autorizadas. Este concepto podrá ser subsanable y cuenta con un término según lo establecido en el artículo 26 de la presente resolución.

25.2.2. *Desfavorable Grave:* Se declara cuando se incumplen los requisitos para la realización de los procedimientos, métodos analíticos, el seguimiento de los instructivos operativos, la normatividad vigente o cualquier actividad relacionada con la autorización, y este incumplimiento pone en riesgo la calidad, la confiabilidad de las muestras o pruebas diagnósticas y la sanidad animal y/o pública. Este concepto no dará lugar a su subsanación y se aplicarán las medidas establecidas en el parágrafo 1° del artículo 25 de la presente resolución.

Parágrafo 1°. La Dirección Técnica de Sanidad Animal al recibir un concepto desfavorable grave, evaluará la situación presentada, donde basados en el desempeño general del Organismo de Inspección Autorizado durante la vigencia del registro de autorización y las actuaciones individuales de los inspectores a él adscritos, se iniciará el trámite inmediato con la correspondiente desvinculación del inspector y/o la cancelación inmediata del registro de autorización del Organismo de Inspección Autorizado.

Artículo 26. *Visita de verificación.* Si durante alguna de las visitas de seguimiento se emite un concepto desfavorable leve, con relación al cumplimiento de uno o más requisitos, el Organismo de Inspección Autorizado dispone de treinta (30) días calendario, a partir de la realización de la misma, para cumplir con las acciones correctivas e informar de ellas al ICA (seccional o nacional, dependiendo del tipo de visita), para que este realice una nueva en los siguientes quince (15) días calendario. Vencido el plazo establecido sin recibir la nueva solicitud, o si efectuada la visita no se subsanaron los hallazgos de la visita de seguimiento, se procederá con la cancelación del registro de autorización de manera inmediata.

## CAPÍTULO VII

**De la supervisión y las actividades autorizadas que ejercerán los organismos de inspección autorizados**

Artículo 27. *Supervisión.* Las actividades autorizadas que ejercerán los Organismos de Inspección Autorizados, están enmarcadas dentro de las medidas sanitarias adoptadas por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) para la Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y la Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina en Colombia a través de las Resoluciones números 1332 de 2013, 1513 de 2004 y 1332 del 2015, o las que las llegaran a modificar o sustituir, además de los instructivos técnicos emitidos como soporte a la normatividad mencionada. El ejercicio de las actividades autorizadas realizadas por los Organismos de Inspección Autorizados está bajo la supervisión de la Dirección Técnica de Sanidad Animal adscrita a la Subgerencia de Protección Animal, con el acompañamiento de las Gerencias Seccionales del ICA donde se encuentren las sedes del organismo y/o este ejecute las actividades de autorización, aplicando un control permanente de la actividad y buscando en todo caso a ampliar la cobertura y mejorar la oportunidad de los servicios de inspección en lo que respecta a la Brucelosis y la Tuberculosis Bovina.

Artículo 28. *Actividades autorizadas a desarrollar al organismo de inspección autorizado.* Las actividades autorizadas según el programa son las siguientes:

**28.1. Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis Bovina.**

**28.1.1. Toma de muestras para la certificación de predios libres de Brucelosis:** Se verificará el cumplimiento de los requisitos exigidos a los productores de especies susceptibles a la enfermedad, para la certificación de predios libres de Brucelosis, según lo establecido en la normatividad vigente y empleando los instructivos del ICA, referidos en el numeral 6.2 de la presente resolución. Para el desarrollo de dicho procedimiento, deberán tramitar, recopilar y gestionar hasta su presentación ante el ICA, los documentos pertinentes, entre los que se incluyen:

28.1.1.1 Solicitud por parte del productor de ingreso al programa de certificación de predios libres de Brucelosis bovina (Forma 3-912 A).

28.1.1.2 Certificado de Registro Sanitario de Predio Pecuario emitido por el ICA (Forma 3-732).

28.1.1.3 Solicitud de Análisis Serológico para Brucelosis bovina (Forma 3-122 A).

28.1.1.4 Reporte de Análisis de Brucelosis (Forma 3-938 A).

28.1.1.5 Registro de Ingreso y Egresos de Animales a Predios Certificados o en Proceso de Certificación como Libres de Brucelosis bovina (Forma 3-089).

28.1.1.6 Las demás que llegasen a implementarse o solicitarse como requisito durante el desarrollo del Programa Nacional.

**28.1.2. Toma de muestras para la movilización especies susceptibles a la enfermedad:** Se realizará el muestreo de las especies susceptibles de acuerdo con lo establecido en la Resolución número 1332 de 2013 o aquellas que la modifiquen, deroguen o sustituyan.

**28.1.3. Saneamiento de predios afectados por Brucelosis:** Se realizará el saneamiento de predios positivos a Brucelosis, de acuerdo con lo establecido en la Resolución número 1332 de 2013 o, aquellas que la modifiquen, deroguen o sustituyan.

**28.1.4. Vacunación contra la Brucelosis:** Se realizará la vacunación contra la Brucelosis bovina de las especies bovina y bufalina de acuerdo con lo establecido en la Resolución número 1332 de 2013 o, aquellas que la modifiquen, deroguen o sustituyan.



## **28.2. Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina.**

28.2.1. Pruebas de Tuberculina para la Certificación de Predios Libres de Tuberculosis bovina: Se verificará el cumplimiento de los requisitos exigidos a los ganaderos para la certificación de predios libres de Tuberculosis bovina, según lo establecido en la normatividad vigente y empleando los instructivos del ICA, referidos en el numeral 6.2 de la presente resolución.

Para el desarrollo de dicho procedimiento, deberán tramitar, recopilar y gestionar hasta su presentación ante el ICA de los documentos de certificación de predios entre los que se incluye:

28.2.1.1 Solicitud por parte del ganadero de ingreso al Programa de Certificación de Predio Libre de Tuberculosis bovina (Forma 3-985).

28.2.1.2 Certificado de Registro Sanitario de Predio Pecuario emitido por el ICA (Forma 3-744).

28.2.1.3 Lista de chequeo para certificación de predios libres de Tuberculosis bovina.

28.2.1.4 Censo actualizado de los animales ubicados en el predio.

28.2.1.5 Registros de ingresos y egresos de animales al predio.

28.2.1.6 Resultados negativos a las pruebas de tuberculina que acrediten la evaluación y verificación del resultado diagnóstico a la enfermedad. (Forma 3-094).

28.2.1.7 Las demás que llegasen a implementarse o solicitarse como requisito durante el desarrollo del Programa Nacional.

**28.2.2. Pruebas de Tuberculina para la movilización de bovinos y bufalinos:** Se realizarán las pruebas de acuerdo con lo establecido en las Resoluciones números 1513 de 2004 y 1332 de 2015 o aquellas que las modifiquen deroguen o sustituyan.

Artículo 29. *Generación y presentación de informes.* El Organismo de Inspección Autorizado deberá realizar el cierre del ejercicio de sus actividades el último día de cada mes, y presentar dentro de los primeros cinco (5) días hábiles del mes siguiente el “Informe Mensual de Actividades” (Forma 3-235 para Brucelosis bovina y 3-012 para Tuberculosis bovina) al ICA y anexando además la “Programación Mensual de Actividades de Brucelosis bovina” (Forma 3- 239) y/o la “Programación Mensual de Actividades de Tuberculosis bovina” (Forma 3-090) del mes siguiente. Estos documentos deberán direccionarse de la siguiente manera:

29.1 Por correo electrónico a la Dirección Técnica de Sanidad Animal.

29.2 Por correo electrónico al líder seccional ICA del Programa de Brucelosis y/o al líder seccional del Programa de Tuberculosis bovina, según corresponda la jurisdicción de sus actividades.

29.3 Por correo electrónico a la Oficina Local donde el Organismo de Inspección Autorizado realice actividades propias de la autorización y a cuya jurisdicción pertenezcan los predios atendidos.

Parágrafo 1°. Las direcciones electrónicas serán informadas oportunamente al Organismo de Inspección tras recibir el registro como autorizado. Todos los informes referidos en este artículo tienen carácter confidencial y no podrán ser divulgados a personas o Entidades diferentes a los destinatarios mencionados en este artículo.

Parágrafo 2°. En caso de error en la elaboración de los informes referidos, el Organismo de Inspección Autorizado debe informar de manera inmediata la situación a cada uno de los destinatarios del mismo y en un término no superior a un (1) día, enviar el informe corregido con la advertencia de que el informe errado se debe eliminar. Los informes iniciales y los corregidos deben ser archivados para efectos de las visitas de seguimiento efectuadas por el Instituto. De los informes referidos, así como de la información que les dio origen, deben existir copias de seguridad, almacenadas en un lugar diferente al computador o al archivo de uso habitual del Organismo de Inspección Autorizado.

Parágrafo 3°. El ICA enviará al correo electrónico registrado del Organismo de Inspección Autorizado, las formas mencionadas en este artículo para el diligenciamiento y presentación del informe mensual de actividades y la programación mensual de actividades.

### **CAPÍTULO VIII**

#### **De las responsabilidades, obligaciones y derechos de los organismos de inspección autorizados**

Artículo 30. *Responsabilidades y obligaciones generales.* Durante la vigencia del registro el Organismo de Inspección Autorizado deberá cumplir con las siguientes responsabilidades y obligaciones:

30.1. Cumplir con las normas, reglamentos y procedimientos que expida el ICA, en lo relacionado con el Sistema de Autorización.

30.2. Realizar directamente las actividades relacionadas con la autorización otorgada, dado que estas no podrán ser delegadas, subcontratadas o sesionadas por ningún motivo.

30.3. Entregar oportunamente a los productores y/o al ICA la documentación pertinente, objeto de las actividades autorizadas al Organismo de Inspección Autorizado.

30.4. Permitir el control, el seguimiento y la supervisión por parte del ICA y poner a su disposición la documentación e información requerida, así como permitir su ingreso e inspección al área administrativa, de almacenamiento, de manejo de muestras y de tuberculina.

30.5. Mantener los registros de:

30.5.1. Los informes mensuales de actividades en los formatos establecidos por el ICA para tal fin.

30.5.2. Solicitudes de tuberculina.

30.5.3. Las participaciones en actividades de capacitación y entrenamiento interno y externo en materias relacionadas con la autorización.

30.5.4. Los soportes de atención a peticiones, quejas y reclamos.

30.5.5. Las auditorías internas.

30.5.6. Los planes de mejoramiento o acciones correctivas y sus reportes de avance y seguimiento entre ellas las referentes a quejas y reclamos.

30.6. Realizar las inspecciones a quien lo solicite o declarar su impedimento para realizar actividades de inspección cuando se presenten inhabilidades, incompatibilidades y conflictos de intereses entre el Organismo de Inspección Autorizado y el solicitante, o entre aquel y funcionarios del ICA, previstas en el artículo 40 de la Ley 734 de 2002 que sean compatibles con el Sistema de Autorización.

30.7. Mantener durante la vigencia del registro como Organismo de Inspección Autorizado todos los requisitos exigidos en la presente resolución.

30.8. Cumplir con las obligaciones que se establezcan dentro del acto administrativo que otorga el registro como OIA.

30.9. Ejercer estricto control de las actividades desarrolladas por los inspectores.

30.10. Asumir la responsabilidad de la calidad y veracidad de los trabajos e informes que realicen dentro del Sistema de Autorización.

30.11. Garantizar la idoneidad y confiabilidad en la ejecución de toma de muestra y pruebas de tuberculina en campo, realizadas por cada uno de los inspectores.

30.12. Contar con infraestructura mínima y procesos verificables que garanticen la calidad de las actividades autorizadas realizadas.

30.13. Notificar ante la oficina local del ICA, de su jurisdicción los resultados de las pruebas realizadas. La información debe ser suministrada, continúe o no el predio en proceso de certificación, o sean realizadas con propósitos de movilización.

30.14. Realizar seguimiento a los predios certificados o en proceso de certificación respecto al acatamiento de las medidas sanitarias necesarias para lograr y/o mantener el predio como certificado libre de la enfermedad.

30.15. Establecer la tarifa según condiciones del mercado para el cobro de las actividades a los productores, considerando como referencia las tarifas ICA vigentes.

30.16. Abstenerse de publicitar como propias las políticas o los servicios que son reglamentados por el ICA, sin citar su origen o fuente legal correspondiente.

30.17. Solicitar concepto técnico del ICA para la suscripción de convenios con otras entidades, en las cuales se emplearán las actividades autorizadas.

30.18. Dar a conocer al ICA los convenios suscritos con otras entidades donde se estén desarrollando las actividades de que habla la presente resolución.

30.19. Hacer uso del código único de identificación otorgado a cada uno de los inspectores dentro del Sistema de Autorización para los Programas Nacionales de Brucelosis y/o Tuberculosis bovina en las formas aplicables a la autorización.

30.20. Notificar de manera inmediata a la Dirección Técnica de Sanidad Animal cualquier modificación o cambio de lo contemplado en el artículo 23 de la presente resolución.

30.21. Notificar por parte de los inspectores que hagan parte de un OIA a la oficina local de su jurisdicción por vía correo electrónico, personalmente, vía telefónica, la presencia de animales con signos compatibles a Brucelosis y/o Tuberculosis Bovina.

30.22. Interrumpir en forma definitiva la realización de actividades inherentes a la condición de autorizado, y discontinuar todo material divulgativo vinculado con los mismos cuando el registro de autorización del Organismo de Inspección haya sido cancelado por cualquiera de las causales establecidas en el artículo 36 de la presente resolución.

30.23. Informar oportunamente a los usuarios que puedan verse afectados, en caso de cancelación del registro como autorizado.

Parágrafo 1°. El ICA, por razones técnicas o administrativas fundamentadas, se reserva el derecho de aceptar, revisar, constatar o pedir repetición de los informes referidos en esta resolución.

Parágrafo 2°. Al momento de finalizado el registro de autorización de manera definitiva, el Organismo de Inspección deberá realizar la entrega en forma digital de la totalidad de la documentación soporte de las actividades desarrolladas durante la vigencia de la autorización (procesos, resultados, entre otros).

Artículo 31. *Derechos de los autorizados.* Una vez obtenido el registro de autorización, los Organismos de Inspección tendrán derecho a:

31.1. Recibir del usuario el pago por los servicios prestados correspondientes a las actividades para las cuales fueron autorizados, al costo que establezcan de manera proporcional y razonada, tomando como referencia las tarifas que el ICA, tenga fijadas para el mismo servicio.

31.2. Utilizar la condición de autorizados por parte del ICA para fines publicitarios o de divulgación con el objeto de promover exclusivamente los servicios de su autorización.

31.3. Presentar por escrito y debidamente sustentadas, las quejas relacionadas con las demoras, la calidad o la oportunidad en la prestación del servicio de diagnóstico por laboratorios oficiales o autorizados, la prestación del servicio de emisión de las certificaciones como predio libre y con la atención del personal del ICA que realiza las labores de seguimiento al Organismo Inspección Autorizado, utilizando los medios pertinentes para dicho propósito.

31.4. Proponer planes de mejora que fortalezcan el Sistema de Autorización de Organismos de Inspección en el Programa de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o en el Programa de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina.

31.5. Solicitar la cancelación voluntaria del registro como Organismo de Inspección Autorizado, cuando concurran situaciones que afecten sus resultados.

31.6. Interrumpir los procesos establecidos en el artículo 28 de la presente resolución, ante situaciones debidamente fundamentadas.

31.7. Ser publicada la información actualizada en la página del ICA para que los usuarios realicen el contacto pertinente.

Artículo 32. *Uso de los logotipos y/o imagotipos del sistema de autorización.* El Organismo de Inspección Autorizado deberá adoptar un logotipo o imagotipo, el cual debe ser de igual o menor tamaño al del ICA. Este último debe tener las características institucionales de imagen y debe plasmarse sobre el logotipo de autorización. El logotipo y/o imagotipo del Organismo de Inspección Autorizado debe ir acompañado del periodo de vigencia del registro de autorización de manera tal que el usuario conozca expresamente el tiempo de duración o vigencia del mismo. Los logotipos y/o imagotipos serán utilizados en los siguientes documentos y/o casos:

32.1. En las formas suministradas por el ICA para cada programa, dentro del alcance de la autorización o aquellas que las sustituyan o modifiquen, relacionadas a continuación:

**32.1.1. Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis bovina:**

Nombre	Forma
Solicitud de Ingreso al Programa de Predios Libres de Brucelosis bovina	3-912 A
Solicitud de Análisis Serológico para Brucelosis bovina	3-122 A
Identificación de Animales Positivos a Brucelosis bovina	3-234
Informe Mensual de Actividades	3-235
Ingreso y Egreso de animales	3-089
Programación Mensual de Actividades Brucelosis bovina	3-239
Revacunación Estratégica contra Brucelosis bovina	3-252

32.1.2. Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina:

Nombre	Forma
Solicitud de Ingreso al Programa de Predios Libres de Tuberculosis bovina	3-985
Formato aplicación tuberculina prueba año-caudal	3-094
Informe Mensual de Actividades	3-012
Programación Mensual de Actividades Tuberculosis bovina	3-090
Solicitud de Adquisición de Tuberculina bovina y/o aviar	3-999
Formato Aplicación Tuberculina prueba cervical comparativa	3-691 A
Nueva Solicitud de Tuberculina - Reporte de Tuberculina Anterior	3-579

32.2. En las formas adicionales que se puedan requerir dentro de los cambios del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis o del Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina.

32.3. En los documentos de tipo publicitario tales como: Folletos, sitios web o anuncios relacionados únicamente con la actividad autorizada.

Parágrafo 1°. Los formatos suministrados por el ICA no pueden ser modificados excepto por la adición del logotipo y/o imagotipo del Organismo de Inspección Autorizado.

Artículo 33. *Restricciones al uso del logotipo y/o imagotipo.* Los logotipos y/o imagotipos no podrán ser utilizados en los siguientes casos:

33.1. Por Organismos de Inspección no autorizados o en proceso de autorización.

33.2. En documentos diferentes a los mencionados en el artículo 27 de la presente resolución.

33.3. En ningún documento, actividad publicitaria o promocional cuando no haya el registro de autorización.

33.4. En cualquier situación que pueda dar lugar a una interpretación incorrecta de la condición de autorización o que pueda inducir a considerar actividades no autorizadas.

33.5. Cualquier uso que resulte improcedente a juicio del ICA.

CAPÍTULO IX

De la vigencia y renovación del registro de autorización

Artículo 34. *Vigencia y renovación del registro de autorización.* El registro de autorización del Organismo de Inspección Autorizado tendrá una vigencia de un (1) año, a partir de la fecha de notificación de la resolución de registro y será renovado por el mismo periodo, tras una evaluación técnico/administrativa por parte de la Dirección Técnica de Sanidad Animal del desarrollo del mismo sin que el autorizado esté sujeto a presentar nuevamente la documentación para el registro inicial, para lo cual deberán solicitar la renovación del registro con un (1) mes de antelación al vencimiento del mismo.

Parágrafo 1°. El ICA enviará a la gerencia seccional de la jurisdicción donde se encuentre la sede del Organismo de Inspección Autorizado, copia de la resolución de registro de autorización para que esa gerencia a través del formato de notificación de resolución (Forma 3-693) la remita al representante legal y tenga conocimiento de la misma para el inicio de las actividades de autorización.

Artículo 35. *Causales de no renovación del registro de autorización a organismos de inspección.* La no renovación del registro de autorización a Organismos de Inspección

estará sujeta a la emisión de un concepto desfavorable grave en alguna de las visitas técnico- administrativas desarrolladas durante la vigencia del registro de autorización anterior, dando como resultado la cancelación del mismo o al resultado de la evolución técnico/administrativa por parte de la Dirección Técnica de Sanidad Animal. El Organismo de Inspección Autorizado no podrá solicitar la renovación hasta transcurridos dos (2) años, contados a partir de la fecha del oficio donde se informa la cancelación del registro. Se incluye, dentro de estas causales, la ejecución de actividades posteriores al vencimiento del registro como organismo de inspección autorizado.

CAPÍTULO X

De la cancelación del registro, la vigilancia y las sanciones

Artículo 36. *Causales de cancelación del registro de autorización.* El registro de autorización otorgado al Organismo de Inspección, se terminará en cualquiera de los siguientes eventos:

36.1. Vencimiento de la vigencia del registro de autorización y el Organismo de Inspección Autorizado no solicite la renovación del mismo.

36.2. Mutuo acuerdo entre las partes.

36.3. Solicitud de cancelación de registro.

36.4. Por motivos de interés público o social, en cualquier tiempo, el ICA podrá dar por terminada la autorización concedida.

36.5. Fuerza mayor o caso fortuito, que hagan imposible continuar su ejecución.

36.6. El incumplimiento de alguno de los términos estipulados en la presente resolución.

36.7. Por la evidencia del desarrollo de actividades objeto de autorización por parte de personas que no se encuentren en el listado oficiales del ICA de los inspectores adscritos en el Organismo de Inspección autorizado.

36.8. Por el diligenciamiento y envío de información falsa al ICA con respecto a las actividades del autorizado y los informes de actividades dentro del alcance de la autorización.

36.9. Por la mala ejecución de las actividades autorizadas, poniendo en riesgo la sanidad del país,

36.10. Por el incumplimiento de cualquiera de las responsabilidades y obligaciones establecidas en el artículo 30 de la presente resolución.

36.11. Por la emisión en visitas de seguimiento de un concepto desfavorable grave.

36.12. Por la emisión en visitas de seguimiento de un concepto desfavorable leve y este no sea subsanado, de acuerdo a lo establecido en el artículo 26 de la presente resolución.

Artículo 37. *Notificación de terminación del registro de autorización.* A razón de la terminación del registro de autorización por una o más causas mencionadas en el artículo 36 de la presente resolución, el ICA notificará mediante acto administrativo la terminación del mismo al representante legal.

Artículo 38. *Control oficial.* Los funcionarios del ICA en el ejercicio de las actividades de inspección, vigilancia y control que realicen en virtud de la presente resolución tendrán el carácter de Inspectores de Policía Sanitaria, gozarán del apoyo y protección de las autoridades civiles y militares para el cumplimiento de sus funciones de conformidad con lo establecido en el parágrafo único del artículo 65 de la Ley 101 de 1993, o aquella que la modifique o sustituya. De todas las actividades relacionadas con el control oficial se levantarán actas que deberán ser firmadas por las partes que intervienen en ellas y de las cuales se dejará una copia a los interesados.

Artículo 39. *Sanciones.* El incumplimiento de cualquiera de las disposiciones de la presente resolución se sancionará de conformidad con lo establecido en el Capítulo 10 del Título 1 de la Parte 13 del Decreto número 1071 de 2015, sin perjuicio de las acciones civiles y penales a que haya lugar.

Artículo 40. *Vigencia.* La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación en el **Diario Oficial**.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 27 de septiembre de 2016.

El Gerente General,

Luis Humberto Martínez Lacouture.  
(C. F.).

VARIOS

Fiscalía General de la Nación

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 0-1618 DE 2016

(mayo 26)

por la cual se efectúa un traslado en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal de 2016.

El Fiscal General de la Nación (e), en ejercicio de las atribuciones constitucionales y legales, y especialmente las conferidas por el artículo 2.8.1.5.6 del Decreto 1068 de 2015 y por el Decreto-ley 016 del 9 de enero de 2014, y



CONSIDERANDO:

Que el artículo 2.8.1.5.6 del Decreto 1068 de 2015, compiló el artículo 29 del Decreto 4730 de 2005, modificado por el artículo 1° del Decreto 4836 de 2011, reglamentario de normas orgánicas de presupuesto, dispone que “*Las modificaciones al anexo del decreto de liquidación que no modifiquen en cada sección presupuestal el monto total de sus apropiaciones de funcionamiento, servicio de la deuda o los programas y subprogramas de inversión aprobados por el Congreso, se realizarán mediante resolución expedida por el jefe del órgano respectivo. (...) El Ministerio de Hacienda y Crédito Público - Dirección General del Presupuesto Público Nacional, aprobará las operaciones presupuestales contenidas en las resoluciones. (...)*”.

Que mediante Resolución número 0072 del 25 de enero de 2016, el Ministerio del Interior efectuó una distribución en el presupuesto de Gastos de Funcionamiento adicionando el presupuesto de la Fiscalía General de la Nación en la suma de seiscientos cuarenta y tres millones doscientos veintitún mil cuatrocientos cincuenta pesos (\$643.221.450) moneda corriente, por el concepto de Transferencias Corrientes, Fondo de Protección de Justicia. Decreto 1890/99 y Decreto 200/03, recursos que deben trasladarse a Gastos Generales - Adquisición de Bienes y Servicios.

Que mediante CDP número 416 del 23 de mayo de 2016, el Jefe del Departamento de Presupuesto y Contabilidad de la Fiscalía General de la Nación certifica que existen recursos libres de afectación.

Que en mérito de lo expuesto este Despacho,

RESUELVE:

Artículo 1°. Efectuar el siguiente contracrédito en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal 2016, así:

**CONTRACRÉDITOS**  
**SECCIÓN 2901**  
**FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN**  
**PRESUPUESTO DE FUNCIONAMIENTO**  
**UNIDAD 2901 01**  
**GESTIÓN GENERAL**

CTA	SUBC	OBJG	ORD	SUBD	REC	CONCEPTO	TOTAL
3						TRANSFERENCIAS CORRIENTES	643.221.450
3	2					TRANSFERENCIAS AL SECTOR PÚBLICO	643.221.450
3	2	1				ORDEN NACIONAL	643.221.450
3	2	1	37			FONDO DE PROTECCIÓN DE JUSTICIA. DECRETO 1890/99 Y DECRETO 200/03	643.221.450
					10	RECURSOS CORRIENTES	643.221.450
TOTAL CONTRACRÉDITOS							643.221.450

Artículo 2°. Efectuar el siguiente crédito en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal 2016, así:

**CRÉDITOS**  
**SECCIÓN 2901**  
**FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN**  
**PRESUPUESTO DE FUNCIONAMIENTO**  
**UNIDAD 2901 01**  
**GESTIÓN GENERAL**

CTA	SUBC	OBJG	ORD	SUBD	REC	CONCEPTO	TOTAL
2						GASTOS GENERALES	643.221.450
2	0	4			10	ADQUISICIÓN DE BIENES Y SERVICIOS	643.221.450
TOTAL CRÉDITOS							643.221.450

Artículo 3°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su expedición y requiere de la aprobación por parte del Ministerio de Hacienda y Crédito Público - Dirección General del Presupuesto Público Nacional, de conformidad con el artículo 2.8.1.5.6 del Decreto 1068 de 2015.

Publíquese, comuníquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 26 de mayo de 2016.

El Fiscal General de la Nación (e),

Jorge Fernando Perdomo Torres.

Aprobada:

El Director General del Presupuesto Público Nacional,

Firma ilegible.

(C. F.).

**RESOLUCIÓN NÚMERO 0-2021 DE 2016**

(junio 28)

por la cual se efectúa un traslado en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal de 2016.

El Fiscal General de la Nación (e), en ejercicio de las atribuciones constitucionales y legales, y especialmente las conferidas por el artículo 2.8.1.5.6 del Decreto 1068 de 2015 y por el Decreto-ley 016 del 9 de enero de 2014, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 2.8.1.5.6 del Decreto 1068 de 2015, compiló el artículo 29 del Decreto 4730 de 2005, modificado por el artículo 1° del Decreto 4836 de 2011, reglamentario de normas orgánicas de presupuesto, dispone que “*Las modificaciones al anexo del decreto de liquidación que no modifiquen en cada sección presupuestal el monto total de sus apropiaciones de funcionamiento, servicio de la deuda o los programas y subprogramas de inversión aprobados por el Congreso, se realizarán mediante resolución expedida por el jefe del órgano respectivo. (...) El Ministerio de Hacienda y Crédito Público - Dirección General del Presupuesto Público Nacional, aprobará las operaciones presupuestales contenidas en las resoluciones. (...)*”.

Que existen obligaciones adquiridas con las formalidades previstas en el Estatuto Orgánico del Presupuesto, exigibles en vigencias anteriores, las cuales cumplen con los requisitos establecidos en el artículo 62 de la Ley 1769 del 24 de noviembre de 2015.

Que mediante CDP número 516 del 16 de junio de 2016, el Jefe del Departamento de Presupuesto y Contabilidad de la Fiscalía General de la Nación certifica que existen recursos libres de afectación.

Que en mérito de lo expuesto este Despacho,

RESUELVE:

Artículo 1°. Efectuar el siguiente contracrédito en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal 2016, así:

**CONTRACRÉDITOS**  
**SECCIÓN 2901**  
**FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN**  
**PRESUPUESTO DE FUNCIONAMIENTO**  
**UNIDAD 2901 01**  
**GESTIÓN GENERAL**

CTA	SUBC	OBJG	ORD	SUBD	REC	CONCEPTO	TOTAL
1						GASTOS DE PERSONAL	738.647.112
1	0	5			10	CONTRIBUCIONES INHERENTES A LA NÓMINA SECTOR PRIVADO Y PÚBLICO	738.647.112
2					10	GASTOS GENERALES	18.749.070
2	0	4			10	ADQUISICIÓN DE BIENES Y SERVICIOS	18.749.070
TOTAL CONTRACRÉDITOS							757.396.182

Artículo 2°. Efectuar el siguiente crédito en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal 2016, así:

**CRÉDITOS**  
**SECCIÓN 2901**  
**FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN**  
**PRESUPUESTO DE FUNCIONAMIENTO**  
**UNIDAD 2901 01**  
**GESTIÓN GENERAL**

CTA	SUBC	OBJG	ORD	SUBD	REC	CONCEPTO	TOTAL
1						GASTOS DE PERSONAL	738.647.112
1	0	1	999		10	PAGOS PASIVOS EXIGIBLES VIGENCIAS EXPIRADAS	725.756.205
1	0	2	999		10	PAGOS PASIVOS EXIGIBLES VIGENCIAS EXPIRADAS	12.890.907
2					10	GASTOS GENERALES	18.749.070
2	0	4	999		10	PAGOS PASIVOS EXIGIBLES VIGENCIAS EXPIRADAS	18.749.070
TOTAL CRÉDITOS							757.396.182

Artículo 3°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su expedición y requiere de la aprobación por parte del Ministerio de Hacienda y Crédito Público - Dirección General del Presupuesto Público Nacional, de conformidad con el artículo 2.8.1.5.6 del Decreto 1068 de 2015.

Publíquese, comuníquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 28 de junio de 2016.

El Fiscal General de la Nación (e),

Jorge Fernando Perdomo Torres.

Aprobada:

El Director General del Presupuesto Público Nacional,

Firma ilegible.

(C. F.).

**RESOLUCIÓN NÚMERO 0-3059 DE 2016**

(septiembre 23)

por medio de la cual se conforma un Grupo de Tareas Especiales para la investigación de mecanismos de captación ilegal e irregularidades en la operación de compra y venta de libranzas, y se otorgan atribuciones transitorias para cumplir funciones de policía judicial a dos funcionarias de la Superintendencia de Sociedades.

El Fiscal General de la Nación, en uso de sus facultades constitucionales, legales, y reglamentarias, especialmente las conferidas en los numerales 3 y 5 del artículo 251 de

la Constitución Política, el artículo 211 de la Ley 906 de 2004 y los numerales 8 y 25 del artículo 4° del Decreto número 0016 de 2014 y

#### CONSIDERANDO QUE:

De acuerdo con las funciones de la Fiscalía General de la Nación establecidas en el artículo 250 de la Constitución Política, así como los fines esenciales del Estado, es su deber *“adelantar el ejercicio de la acción penal y realizar la investigación de los hechos que revistan las características de un delito que lleguen a su conocimiento por medio de denuncia, petición especial, querrela o de oficio, siempre y cuando medien suficientes motivos y circunstancias fácticas que indiquen la posible existencia del mismo”*, para así contribuir a la realización de la justicia como valor superior del ordenamiento jurídico colombiano.

Según el numeral 3 del artículo 251 de la Constitución es función especial del Fiscal General de la Nación *“Asumir directamente las investigaciones y procesos, cualquiera que sea el estado en que se encuentren, lo mismo que asignar y desplazar libremente a sus servidores en las investigaciones y procesos”*.

El artículo 211 de la Ley 906 de 2004 permite conformar grupos de tareas especiales para la investigación de casos o situaciones de particular complejidad, los cuales se integrarán con los fiscales y miembros de la policía judicial que se requieran, quienes trabajarán con dedicación exclusiva en el desarrollo del programa metodológico correspondiente.

El numeral 25 del artículo 4° del Decreto-ley 0016 de 2014 señala que el Fiscal General de la Nación podrá *“crear, conformar, modificar secciones, departamentos, comités, unidades y grupos internos de trabajo que se requieran para el cumplimiento de las funciones a cargo de la Fiscalía General de la Nación”*.

El inciso 3 del artículo 200 de la Ley 906 de 2004 establece que la Policía Judicial es la *“función que cumplen las entidades del Estado para apoyar la investigación penal y, en el ejercicio de las mismas, dependen funcionalmente del Fiscal General de la Nación y sus delegados”*.

Otra de las funciones especiales del Fiscal General de la Nación, prevista en el numeral 5 del artículo 251 Constitucional y desarrollada en el numeral 8 del artículo 4° del Decreto-ley 0016 de 2014 es la de *“Otorgar, atribuciones transitorias a entes públicos que puedan cumplir funciones de Policía Judicial, bajo la responsabilidad y dependencia funcional de la Fiscalía General de la Nación, cuando la necesidad del servicio lo exija, de conformidad con la Constitución y el Código de Procedimiento Penal”*.

En concordancia, el artículo 203 de la Ley 906 de 2004 indica que *“Ejercen funciones de policía judicial, de manera transitoria, los entes públicos que, por resolución del Fiscal General de la Nación, hayan sido autorizados para ello. Estos deberán actuar conforme con las autorizaciones otorgadas y en los asuntos que hayan sido señalados en la respectiva resolución”*.

De acuerdo con el artículo 1° del Decreto 1023 del 18 de mayo de 2012 expedido por el Presidente de la República, la Superintendencia de Sociedades es un organismo técnico, adscrito al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio propio, mediante el cual el Presidente de la República ejerce la inspección, vigilancia y control de las sociedades mercantiles, así como las facultades que le señala la ley en relación con otros entes, personas jurídicas y personas naturales.

La Fiscalía General de la Nación y la Superintendencia de Sociedades suscribieron el Convenio Interadministrativo número 124 de 2015 con el objeto de *“establecer un marco de cooperación para que, en el ámbito de sus competencias, se adelanten acciones y generen espacios de colaboración, en la búsqueda de la eficiencia de las investigaciones administrativas y judiciales que se adelantan y/o lleguen a adelantarse, en razón de la comisión de diferentes conductas delictivas que afecten los intereses del Estado”*, y en ese sentido, se establezcan instrumentos que permitan el adecuado intercambio de información y elementos materiales probatorios; se puedan crear grupos de trabajo de policía judicial en la Superintendencia de Sociedades para realizar acciones conjuntas de control; y se articulen las actuaciones de los dos organismos para que, en desarrollo de sus competencias, puedan realizar acciones conjuntas para investigar y sancionar las conductas que afecten los intereses del Estado, entre otras.

Con base en la iniciativa investigativa desarrollada por el Grupo de Análisis Estratégico de la Dirección Especializada de Policía Judicial Económico Financiera, y en la denuncia interpuesta mediante oficio del 16 de junio de 2016 por la Superintendencia de Sociedades sobre irregularidades en operaciones de compra y venta de libranzas a diferentes cooperativas y sociedades, que pueden constituir captación ilegal de recursos del público, se desarrollan las investigaciones identificadas con los NUIC 110016099087201600006 y 110016099087201680007 con los objetivos iniciales de i) identificar las presuntas conductas en las que pudiesen haber incurrido las sociedades Estrategias en Valores S.A. (Estraval) y Elite International Américas S.A.S. (Elite) en el giro ordinario de sus negocios, que han conllevado al incumplimiento de los pagos a los inversionistas, ii) elaborar el entramado empresarial que existe entre cada una de dichas empresas y las cooperativas originadoras con el fin de analizar las relaciones que permitan dilucidar la forma de la presunta participación de cada una de las personas naturales y jurídicas relacionadas en la comisión de los hechos denunciados, iii) analizar el modelo de negocio de compraventa de libranzas de las sociedades Estraval y Elite, y profundizar sobre las diferentes modalidades en las que presuntamente se inducía en error a los inversionistas, iv) realizar el estudio patrimonial de las personas naturales y jurídicas mencionadas en la documentación aportada tanto en la iniciativa investigativa como en la denuncia y, v) analizar la información de las diferentes entidades involucradas, con el fin de evaluar y valorar los perjuicios causados.

En las investigaciones se advierte la existencia de entramados empresariales complejos cuyo modelo de negocio presenta anomalías que podrían configurar los delitos de captación masiva y habitual, estafa, administración desleal, concierto para delinquir, lavado de activos y enriquecimiento ilícito, lo cual evidencia un alto nivel de complejidad de la situación investigada.

De acuerdo con lo anterior, y para incrementar la eficiencia y eficacia en la actividad investigativa relativa a la situación identificada se hace necesaria la conformación de un Grupo de Tareas Especiales con el apoyo de investigadores de la Policía Judicial Económico Financiera y la cooperación de funcionarios expertos de la Superintendencia de Sociedades en el marco del Convenio Interadministrativo número 124 de 2015.

En mérito de lo expuesto,

#### RESUELVE:

Artículo 1°. Crear un Grupo de Tareas Especiales para la investigación de mecanismos de captación ilegal e irregularidades en la operación de compra y venta de libranzas.

Artículo 2°. El Grupo de Tareas Especiales para la investigación de mecanismos de captación ilegal e irregularidades en la operación de compra y venta de libranzas estará conformado de la siguiente manera:

Fiscales:

- Pedro David Berdugo Saucedo, Fiscal 22 de la Dirección de Fiscalía Nacional Especializada Antinarcóticos y Lavado de Activos, quien tendrá a su cargo la coordinación del grupo.

- Ricardo García Cortés, Fiscal Delegado ante los Jueces Penales Municipales y Promiscuos, adscrito a la Dirección Especializada de Policía Judicial Económico Financiera (PEF).

- Óscar Roberto Granados, Fiscal Delegado ante los Jueces Municipales y Promiscuos, adscrito a la Dirección Especializada de Policía Judicial Económico Financiera (PEF).

- Ciro Alfonso Castilla Lobelo, Fiscal 105 Seccional adscrito a la Dirección de Fiscalía Nacional Especializada contra el Crimen Organizado, en calidad de Fiscal de Apoyo.

Policía Judicial:

- Un equipo interdisciplinario de investigadores que será designado por el Jefe de la Dirección Especializada de Policía Judicial Económico Financiera (PEF), de acuerdo con las necesidades de la indagación.

- Mery Jenith Díaz Meneses, identificada con cédula de ciudadanía 35330813, Abogada, quien actualmente se desempeña como Profesional Especializada 16 del Grupo de Soborno Transnacional e Investigaciones Especiales de la Delegatura para Asuntos Económicos y Contables de la Superintendencia de Sociedades.

- Diana Marroquín Galeano, identificada con cédula de ciudadanía 51905018, Contadora, quien actualmente se desempeña como Profesional Universitaria II del Grupo de Investigaciones Administrativas de la Delegatura para la Inspección, Vigilancia y Control de la Superintendencia de Sociedades.

Artículo 3°. El Grupo de Tareas Especiales para la investigación de mecanismos de captación ilegal e irregularidades en la operación de compra y venta de libranzas tendrá a su cargo las investigaciones identificadas con los NUIC 110016099087201600006 y 110016099087201680007, y aquellas que se deriven de las mismas o se relacionen con el objeto de creación del grupo, previo concepto positivo del coordinador del mismo.

Artículo 4°. El Grupo de Tareas Especiales para la investigación de mecanismos de captación ilegal e irregularidades en la operación de compra y venta de libranzas se conforma por el término de un (1) año contado a partir de la presente resolución, sin perjuicio de que su duración pueda prolongarse por decisión del Fiscal General de la Nación, de conformidad con la dinámica del fenómeno delictivo y los resultados de investigación y judicialización obtenidos.

Artículo 5°. El coordinador del Grupo de Tareas Especiales deberá rendir informes mensuales sobre los avances de las investigaciones al Despacho del Director de Articulación de Fiscalías Nacionales Especializadas con el fin de evaluar los progresos y, de acuerdo con ellos, sugerir las determinaciones que se requieran para su reorganización o disolución.

Artículo 6°. Otorgar atribuciones transitorias para cumplir funciones de Policía Judicial a las funcionarias de la Superintendencia de Sociedades Mery Jenith Díaz Meneses, identificada con cédula de ciudadanía 35330813 y Diana Marroquín Galeano, identificada con cédula de ciudadanía 51905018, las cuales serán ejercidas exclusivamente durante el término y en el marco del objeto del Grupo de Tareas Especiales, y de acuerdo con las instrucciones que impartan los Fiscales que lo conforman, de acuerdo con el artículo 117 de la Ley 906 de 2004.

Artículo 7°. Comunicar la presente resolución al Superintendente de Sociedades, a la Dirección de Articulación de Fiscalías Nacionales Especializadas, a la Dirección de Fiscalía Nacional Especializada Antinarcóticos y Lavado de Activos, a la Dirección Nacional de Articulación de Policías Judiciales Especializadas, a la Dirección Especializada de Policía Judicial Económico Financiera y a los fiscales y demás servidores destacados para conformar el Grupo de Tareas Especiales.

Artículo 8°. La presente resolución rige a partir de su expedición.

Publíquese, comuníquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 23 de septiembre de 2016.

El Fiscal General de la Nación,

Néstor Humberto Martínez Neira.  
(C. F.).



Fondo Nacional de Vivienda

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 3068 DE 2016

(septiembre 27)

por la cual se liquida los saldos de cupos de recursos y la Bolsa Nacional de la que hace referencia la Resolución 2280 de 2016 del Fondo Nacional de Vivienda, Fonvivienda, en cumplimiento de la Resolución 0541 de 2016 del Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio.

El Director Ejecutivo del Fondo Nacional de Vivienda, en ejercicio de sus facultades legales y de conformidad con lo establecido en el numeral 1 del artículo 3°, el numeral 3 del artículo 8° del Decreto-ley 555 de 2003, el artículo 2.1.1.3.1.4.1. del Decreto 1077 de 2015, y en cumplimiento de la Resolución 0541 de 2016, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 5° de la Ley 1537 de 2012 dispone: “Distribución de recursos para proyectos de vivienda de interés social. El Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio definirá mediante resolución, los criterios de distribución de los recursos del Presupuesto General de la Nación asignados al Fondo Nacional de Vivienda (Fonvivienda) o la entidad que haga sus veces, para que esta los aplique.

La distribución de los recursos incluirá un porcentaje mínimo del 20% para los municipios de categorías 4, 5 y 6. No obstante, si una vez conformado el inventario de predios presentados para la realización de los proyectos de vivienda de interés prioritario en estas entidades territoriales, dentro del periodo que para el efecto fije el Fondo Nacional de Vivienda, no es posible comprometer los recursos destinados, parcial o totalmente, los mismos podrán utilizarse en los demás municipios del país, de acuerdo con la distribución que realice el mismo Fondo”.

Que el Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio expidió la Resolución número 494 de 2015, “por la cual se da cumplimiento al artículo 5° de la Ley 1537 de 2012” estableciendo la obligación del Fondo Nacional de Vivienda de distribuir 30.000 subsidios familiares de vivienda en especie, entre todos los Departamentos del país, y fijando los criterios para su distribución.

Que el Fondo Nacional de Vivienda (Fonvivienda) expidió la Resolución número 1082 de 2015, “por la cual se distribuyen los cupos de recursos para la asignación de subsidios familiares de vivienda en especie de que trata la Resolución número 494 de 2015”, la cual establece el número de cupos de recursos asignados a cada uno de los Departamentos del país.

Que la Resolución número 494 de 2015, expedida por el Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio, determinó en el artículo 4° que: “Los cupos de recursos a los que hace referencia esta resolución podrán ser redistribuidos por Fonvivienda, de acuerdo con los criterios que determine el Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio”.

Que el Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio expidió la Resolución número 0541 de 2016, “por la cual se establecen criterios para realizar redistribución de cupos de recursos en el marco de la Segunda Etapa del Programa de Vivienda Gratuita” y estableció las condiciones para que Fonvivienda, mediante acto administrativo, defina los cupos de recursos susceptibles de redistribución de la Segunda Etapa del Programa de Vivienda Gratuita, y conforme la Bolsa Nacional.

Que el Fondo Nacional de Vivienda (Fonvivienda) expidió la Resolución número 2280 de 2016, “por la cual se distribuyen los cupos de recursos en el marco de la Segunda Etapa del Programa de Vivienda Gratuita”, la cual se realizó la redistribución de cupos de recursos en el marco de la Segunda Etapa del Programa de Vivienda Gratuita, de conformidad con los criterios establecidos en la Resolución número 0541 de 2016.

Que el Consorcio Alianza Colpatria, administrador de los recursos del Fideicomiso Programa de Vivienda Gratuita II, el día veintidós (22) de septiembre de 2016 emitió certificación sobre las convocatorias de los esquemas privado y público, indicando el estatus de las convocatorias publicadas por el citado Fideicomiso.

Que el grupo de contratos del Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio, certificó mediante Memorando número 2016IE0010907 que a la fecha el Fondo Nacional de Vivienda (Fonvivienda) ha suscrito en el marco del programa de vivienda gratuita II un total de 116 convenios interadministrativos.

Que conforme a lo expuesto, y dando cumplimiento al artículo 4° de la Resolución número 0541 de 2016, Fonvivienda deberá realizar la liquidación de la Bolsa Nacional.

Que en mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. Cupos de recursos disponibles por cada departamento. Como resultado de la aplicación de la Resolución número 0541 de 2016 del Ministerio de Vivienda Ciudad y Territorio y la Resolución 2280 de 2016 del Fondo Nacional de Vivienda, a la fecha de expedición de la presente resolución los cupos de recursos por departamento son los siguientes:

DEPARTAMENTO	Nº. CUPOS CONVOCATORIA PÚBLICA	Nº. CUPOS CONVOCATORIA PRIVADA	Nº. CUPOS DISPONIBLES.	TOTAL Nº. CUPOS
AMAZONAS	0	170	40	210
ANTIOQUIA	940	1.120	560	2.620
ARAUCA	0	0	126	126
ATLÁNTICO	2.540	0	0	2.540
BOLÍVAR	1.180	500	11	1.691
BOYACÁ	750	0	0	750
CALDAS	530	0	0	530
CAQUETÁ	180	330	71	581
CASANARE	460	0	0	460
CAUCA	500	770	392	1.662
CESAR	2.000	0	0	2.000
CHOCÓ	600	580	296	1.476
CÓRDOBA	1.430	230	51	1.711
CUNDINAMARCA	560	850	432	1.842
GUAINÍA	0	0	125	125
GUAJIRA	920	0	0	920
GUAVIARE	0	0	125	125
HUILA	800	0	0	800
MAGDALENA	1.780	0	0	1.780
META	100	380	85	565
NARIÑO	1.370	0	0	1.370
NORTE DE SANTANDER	340	200	48	588
PUTUMAYO	100	370	84	554
QUINDÍO	220	0	26	246
RISARALDA	0	0	260	260
SAN ANDRÉS	0	0	125	125
SANTANDER	430	310	67	807
SUCRE	400	610	136	1.146
TOLIMA	190	460	103	753
VALLE DEL CAUCA	350	650	328	1.328
VAUPÉS	0	0	125	125
VICHADA	0	0	125	125
Total general	18.670	7.530	3.741	29.941

Artículo 2°. Cupos de recursos para municipios de categorías 4, 5 y 6. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 4° de la Resolución 0541 de 2016, del Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio, a la fecha de expedición de la presente resolución, en los municipios categorías 4, 5 y 6 se han destinado 18.890 cupos de recursos, que corresponden al 62.97% de las 30.000 viviendas del Programa de Vivienda Gratuita Fase II.

Artículo 3°. Liquidación de la bolsa nacional. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 4° de la Resolución 0541 de 2016, del Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio, el cupo de recursos que corresponde a cada Departamento en el Programa de Vivienda Gratuita II y lo establecido en el artículo 2° de la Resolución número 2280 de 2016 del Fondo Nacional del Vivienda, los cupos de recursos que conforman la Bolsa Nacional a la fecha de expedición de la presente resolución es de 55 cupos.

Artículo 4°. Liquidación de saldos. Como resultado de la aplicación de la Resolución número 0541 de 2016, del Ministerio de Vivienda Ciudad y Territorio y la Resolución 2280 de 2016 del Fondo Nacional de Vivienda y los procesos de convocatoria ejecutados por el Fideicomiso PVG-II, a la fecha de expedición de la presente resolución se cuenta con un saldo de 6.954 cupos de recursos.

Artículo 5°. Disponibilidad presupuestal. La asignación de subsidios familiares de vivienda que se realice de acuerdo con los cupos de recursos indicados en la presente resolución está sujeta, en todo caso, a la disponibilidad presupuestal por parte de Fonvivienda. En consecuencia, la expedición de la presente resolución no genera por sí misma la obligación de asignar subsidios familiares de vivienda en especie por parte de Fonvivienda.

Artículo 6°. Vigencia. La presente resolución rige a partir de su publicación en el Diario Oficial y deroga la Resolución número 1082 de 2016 y la Resolución número 2280 de 2016 del Fondo Nacional de Vivienda (Fonvivienda).

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 27 de septiembre de 2016.

El Director Ejecutivo del Fondo Nacional de Vivienda,

Alejandro Quintero Romero.  
(C. F.).

Secretaría de Educación del Distrito de Bogotá, D. C.

EDICTOS

La Dirección de Talento Humano de la Secretaría de Educación del Distrito de Bogotá, D. C.,

AVISA:

Que Víctor Manuel Sastoque Martínez, identificado con cédula de ciudadanía número 19152728 de Bogotá, D. C., respectivamente, en calidad de Beneficiario, ha solicitado mediante radicado E-2016-153307 del 1° de septiembre de 2016, el reconocimiento,

sustitución y pago de las prestaciones socioeconómicas que puedan corresponder al señor Víctor Ángel Sastoque Espinosa (q. e. p. d.), quien en vida se identificó con cédula de ciudadanía número 11232921 de La Calera, fallecido el día 19 de junio de 2016.

Toda persona que se crea con igual o mejor derecho deberá hacerlo valer ante la Dirección de Talento Humano, dentro de los treinta (30) y quince (15) días siguientes a la publicación del primer y segundo aviso respectivamente.

Radicación S-2016-132255.

La Profesional Especializada Secretaría de Educación del Distrito de Bogotá, D. C.,  
*Janine Parada Nuván.*

Imprenta Nacional de Colombia. Recibo 21602059. 28-IX-2016. Valor \$51.500.

Dirección de Personal de Instituciones Educativas  
de la Secretaría de Educación del Departamento  
de Cundinamarca

EDICTOS

El suscrito Profesional Especializado de la Dirección de Personal de Instituciones Educativas de la Secretaría de Educación del Departamento de Cundinamarca,

CITA Y EMPLAZA:

A todas las personas que se crean con derecho a reclamar prestaciones sociales y económicas de la docente Cilia Concepción Cristancho Ospina, quien se identificaba con la cédula de ciudadanía número 20420595 de Cajicá, que prestaba sus servicios al departamento de Cundinamarca y que dejó de existir el día primero (1°) de agosto de 2016.

Se ha presentado a reclamar el señor Luis Orance Rueda, que se identifica con la cédula de ciudadanía número 10167812 de La Dorada, en calidad de Compañera Permanente de la educadora fallecida.

Dado en Bogotá, D. C., a los veintiocho (28) días del mes de septiembre de 2016.

Segundo aviso.

El Profesional Especializado,

*Jorge Miranda González.*

Imprenta Nacional de Colombia. Recibo 21602061. 28-IX-2016. Valor \$51.500.

Asociación Comunal de T.V. por Cable M y C T.V.

AVISOS

Entró en liquidación, NIT 846.003.347-8, informa que mediante el Acta número 000001 la Asamblea General Extraordinaria celebrada el día 14 de enero de 2016 ordenó la liquidación y cita a las personas que se consideren con derechos a reclamar para que alleguen pruebas de sus créditos a la calle principal del municipio de Los Córdoba departamento de Córdoba - Martín Méndez Padilla - Liquidador Principal.

El Liquidador Principal Asociación Comunal de T.V. por Cable M y C T.V.,

*Martín Méndez Padilla,*  
C.C. N° 79568542

Imprenta Nacional de Colombia. Recibo Banco Davivienda 0455120. 7-IX-2016. Valor \$51.500.

AVISOS JUDICIALES

Oficina de Apoyo para los Juzgados de Familia de Ejecución de Sentencias de Bogotá  
La suscrita Profesional Universitaria,

AVISA:

Que dentro del Proceso de Interdicción Judicial Rad. 2015-1089 presentado por el señor(a) Fabio Rincón Gómez, el Juez 6° de Familia de Bogotá, mediante sentencia del 15 de abril de 2016, se declaró la interdicción de Héctor Rincón Figueredo, entendiéndose que no tiene libre administración de sus bienes.

Se le designó como Curador Principal del interdicto(a) a Fabio Rincón Gómez cédula de ciudadanía 3181858, quien tendrá a su cargo la administración de los bienes del interdicto. Como Curador Suplente se nombró a Óscar Rincón Gómez.

Para los fines previstos en el numeral 7 del artículo 586 del C.G.P. se publica el presente aviso en un diario de amplia circulación nacional, hoy 17 de junio de 2016.

La Profesional Universitaria,

*Jennifer Andrea Cardona Telles.*

Imprenta Nacional de Colombia. Recibo Banco Davivienda 1602280. 28-IX-2016. Valor \$51.500.

CONTENIDO

	Págs.
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO	
Resolución ejecutiva número 270 de 2016, por la cual se decide el recurso de reposición Interpuesto contra la Resolución Ejecutiva número 138 del 27 de mayo de 2016. ....	1
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL	
Resolución número 004490 de 2016, por la cual se expide la “Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos” y se dictan otras disposiciones...	3
MINISTERIO DE MINAS Y ENERGÍA	
Resolución número 4 0934 de 2016, por la cual se efectúa un nombramiento provisional. .	16
MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL	
Resolución número 18884 de 2016, por la cual se determina el procedimiento para el cálculo del percentil 30 en cada entidad territorial certificada de acuerdo con los resultados de las pruebas de Estado, y la determinación de los establecimientos educativos que lo superan de acuerdo con los resultados de las pruebas Saber 2015. ....	16
MINISTERIO DE TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES	
Resolución número 0001772 de 2016, por la cual se declara abierto el procedimiento de selección objetiva <b>número 008 de 2016</b> cuyo objeto es el otorgamiento de permisos para el uso del espectro radioeléctrico a nivel nacional en la banda SHF, en los segmentos atribuidos al servicio radioeléctrico fijo para su operación mediante enlaces de comunicación punto a punto, en el rango de <b>3.7 GHz a 29.5 GHz</b> , de conformidad con el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF). ....	17
Resolución número 0 001773 de 2016, por la cual se declara abierto el procedimiento de selección objetiva <b>número 007 de 2016</b> cuyo objeto es otorgar permisos para el uso del espectro radioeléctrico, a nivel municipal, departamental y nacional, en las bandas de <b>HF en el rango de 3 a 30 MHz, VHF en el rango de 30 a 300 MHz y UHF en el rango de 300 a 462.5 MHz, exceptuando el rango 452.5 a 459.4 MHz</b> en los segmentos atribuidos a los servicios radioeléctricos fijo y móvil terrestre de conformidad con el Cuadro Nacional de Atribución de Bandas de Frecuencias (CNABF). ....	20
SUPERINTENDENCIAS	
Superintendencia Nacional de Salud	
Resolución número 2860 de 2016, por la cual se determinan las fechas y lugares para la liquidación y el pago de la cuota anual de la tasa vigencia 2016 a cargo de las entidades sometidas a la Inspección, Vigilancia y Control de la Superintendencia Nacional de Salud. ....	22
ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS	
Instituto Colombiano Agropecuario	
Resolución número 00013170 de 2016, por medio de la cual se establecen los requisitos y procedimientos para el registro de autorización de Organismos de Inspección para la ejecución de actividades en el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Brucelosis y/o en el Programa Nacional de Prevención, Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina. ....	23
VARIOS	
Fiscalía General de la Nación	
Resolución número 0-1618 de 2016, por la cual se efectúa un traslado en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal de 2016. ....	28
Resolución número 0-2021 de 2016, por la cual se efectúa un traslado en el presupuesto de gastos de funcionamiento de la Fiscalía General de la Nación, para la vigencia fiscal de 2016. ....	29
Resolución número 0-3059 de 2016, por medio de la cual se conforma un Grupo de Tareas Especiales para la investigación de mecanismos de captación ilegal e irregularidades en la operación de compra y venta de libranzas, y se otorgan atribuciones transitorias para cumplir funciones de policía judicial a dos funcionarias de la Superintendencia de Sociedades. ....	29
Fondo Nacional de Vivienda	
Resolución número 3068 de 2016, por la cual se liquida los saldos de cupos de recursos y la Bolsa Nacional de la que hace referencia la Resolución 2280 de 2016 del Fondo Nacional de Vivienda, Fonvivienda, en cumplimiento de la Resolución 0541 de 2016 del Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio. ....	31
Secretaría de Educación del Distrito de Bogotá, D. C.	
La Dirección de Talento Humano de la Secretaría de Educación del Distrito de Bogotá, D. C., avisa que Víctor Manuel Sastoque Martínez, ha solicitado el reconocimiento, sustitución y pago de las prestaciones socioeconómicas que puedan corresponder a Víctor Ángel Sastoque Espinosa (q. e. p. d.) ....	31
Dirección de Personal de Instituciones Educativas de la Secretaría de Educación del Departamento de Cundinamarca	
El suscrito Profesional Especializado de la Dirección de Personal de Instituciones Educativas de la Secretaría de Educación del Departamento de Cundinamarca, cita y emplaza a todas las personas que se crean con derecho a reclamar prestaciones sociales y económicas de la docente Cilia Concepción Cristancho Ospina ....	32
Asociación Comunal de T.V. por Cable M y C T.V.	
Informa que mediante el Acta número 000001 la Asamblea General Extraordinaria celebrada el día 14 de enero de 2016 ordenó la liquidación y cita a las personas que se consideren con derechos a reclamar para que alleguen pruebas de sus créditos a la calle principal del municipio de Los Córdoba departamento de Córdoba - Martín Méndez Padilla - Liquidador Principal. ....	32
Avisos judiciales	
Oficina de Apoyo para los Juzgados de Familia de Ejecución de Sentencias de Bogotá La suscrita Profesional Universitaria, avisa que dentro del Proceso de interdicción judicial se declaró la interdicción de Héctor Rincón Figueredo. ....	32