

Esclerosis múltiple: evidencias, genéricos y similares

Uno de los logros de mayor impacto dentro de la neurología moderna es el avance en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). La inmunomodulación obtenida a través de tres interferones beta, de un compuesto no biológico (acetato de glatirámico), y de un agente quimioterapéutico inmunosupresor (mitoxantrona), constituyen actualmente los recursos más útiles en el tratamiento precoz de la enfermedad, en las variedades remitente/recurrentes y en la forma secundariamente progresiva. Todos estos medicamentos han superado años de pruebas y desafíos basados en los cánones de la medicina basada en la evidencia. Todos ellos consecuentemente han sido reconocidos y utilizados en la última década como tratamientos establecidos o documentados como eficaces. Sus ensayos terapéuticos fundamentales al demostrar resultados que alteran de una manera u otra el curso natural de la enfermedad y al adherirse a los requisitos de la investigación clínica moderna, les han conferido una recomendación tipo "A" y clasificación en la categoría "I". Todos ellos, así mismo, aprobaron estas rigurosas pruebas diseñadas de manera prospectiva, siendo tanto el grupo de control como el de estudio poblaciones representativas de la hipótesis terapéutica planeada a comprobar. Los estudios fueron "doble ciegos" y controlados con placebo. La asignación de los grupos fue aleatorizada y al final se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en las metas primarias y secundarias (clínicas y radiológicas) que se habían considerado a priori para el estudio.

Las Leyes de Farmacia han sido creadas con la finalidad de proteger al consumidor. La calidad de los productos ofrecidos al público debe sustentarse constantemente y debe existir un compromiso tácito e ineludible de parte de la industria de garantizar la disponibilidad y calidad continua del producto. Serias implicaciones éticas e inclusive legales pudieran sobrevenir a nivel internacional (algunas potencialmente originadas por la Organización Mundial de la Salud) como reacción posible a deficiencias reportadas en este aspecto.

Previo a la aprobación de la terapia inmunomoduladora en EM, la Food and Drug Administration (FDA) en EUA y la agencia que regula los medicamentos en la Unión Europea (EMA), estudiaron y analizaron intensamente los datos de los estudios fases I, II y III y continúan monitoreando el efecto prolongado en eficacia y toxicidad a largo plazo en observaciones fase IV. Globalmente los organismos que gobiernan y administran los diferentes aspectos de la salud tienden a seguir estas pautas (aparentemente México incluido).

Es indiscutiblemente atrayente para los ministerios y secretarías de Salud, así como para las instituciones que proveen los servicios, el favorecer y dar preferencia de disponibilidad a productos genéricos (teóricamente más baratos en precio) sobre los originalmente registrados, una vez que el plazo temporal tradicional de protección a la patente haya expirado. Después de todo, la "farmacoeconomía" se ha convertido en parte del principio oficial de la sobrevivencia institucional. Es posible que esto aplique adecuadamente a medicamentos basados en fórmulas químicas sintéticas, muchas de ellas diseñadas en el laboratorio, v.g. ansiolíticos, antidepresivos, ciertas quimioterapias, pero no a productos de alta biotecnología como son ciertas moléculas inmunológicas (tipo I) incluyendo interferones (citoquinas antiinflamatorias). En el caso de las fórmulas diseñadas, se recuerda con preocupación el problema acaecido con ciertos anticonvulsivos genéricos en los años 80, cuando se demostró inconsistencia en su absorción, degradación metabólica y distribución sistémica resultando en la producción de niveles séricos inestables, todo esto en detrimento del control del paciente epiléptico. En este tema el dilema continúa irresoluto.

En el caso de las citoquinas recombinantes obtenidas por ingeniería genética, ya sea a través de Escherichia coli como lo es el interferón beta 1-b o de células glicosiladas ováricas de conejillo chino, como en el caso del interferón beta 1-a, cada dosis, cada lote, requiere de un sofisticado control en la calidad de producción, ya que la naturaleza biológica de los productos pudiera inducir potencialmente una gran variabilidad de dosis a dosis, de unidad a unidad.

Los tratamientos para la EM continúan siendo extraordinariamente onerosos. Todos deseamos productos económicamente accesibles a nuestros pacientes, ya sea a nivel privado o institucional, pero no al precio del sacrificio de la calidad (ergo efectividad). La preocupación claramente presente es el hecho de que las autoridades de salud o no estén preparadas para certificar este tipo de producción biológica o no cuenten con la tecnología para hacerlo. Todo esto acarrea el peligro de que dentro de la administración de un tratamiento considerado convencional, pero producido como "genérico", exista el riesgo de obtener una eficacia terapéutica subóptima (un estado de fait faux).

La disponibilidad de una citoquina "genérica" (léase interferón) en la farmacopea para EM aunque se proponga como una opción atractiva, no es realista. La aserción que la molécula es "similar" a las originalmente desarrolladas no tiene validez biológica.

*Por otro lado, los productos de alta biotecnología teóricamente "genéricos" no son aceptados por organismos reguladores internacionales: ni por la FDA en Estados Unidos, ni por la EMEA en Europa, la ANVISA en Brasil ni por la normativa japonesa. Las razones científicas, metodológicas y técnicas son ampliamente disponibles. Definitivamente esta validez biológica debe aplicar a todos los productos por igual (**incluyendo** los originales), pero al mismo tiempo el producto "genérico" debe aportar su comprobación de validez farmacológica demostrando sus propios datos confirmatorios de efectividad terapéutica y de un perfil aceptable de toxicidad cumpliendo con los requisitos de evidencia fases I-III.*

La Asociación Médica Mexicana para el Estudio de la Esclerosis Múltiple (AMMEEM), que constituye el Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Academia Mexicana de Neurología, ha estudiado y analizado con interés la introducción del interferón beta 1-b y el interferón beta 1-a en el Cuadro Básico del Sector Salud. Esta situación ha provocado preocupación y discusión debido a las implicaciones que su prescripción envuelve. México tiene su propia legislación y es independiente de los organismos internacionales mencionados anteriormente, sin embargo, en cuanto se refiere a la aprobación de productos originados por alta biotecnología, la estructura legal no está modernizada en consonancia con el ámbito internacional.

Indiscutiblemente la premisa fundamental es el respeto a la ley. El neurólogo institucional, sin embargo, tiene que afrontar actualmente una preocupación justificada y real dentro de la constrictión que le implica el tener que recetar productos que no están avalados en eficacia y seguridad. Esta situación acarrea serias repercusiones no sólo profesionales, sino también implicaciones legales y éticas.

De todo esto se desprende una obligación compartida que atañe tanto a neurólogos como a las propias autoridades de salud: el que se permita un diálogo constante, efectivo y de respeto mutuo, educándose e informándose recíprocamente cuando afloran temas especiales que requieren de evaluaciones sofisticadas para tomar decisiones complejas dentro de un contexto científico, legal y, por qué no, hasta moral.

Al final del día el recuento de la jornada nos da o nos niega la satisfacción profesional de haber atendido adecuadamente (o no) a nuestros pacientes... y esto le da razón de ser a este dilema...

Dr. Víctor M. Rivera Olmos

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la contribución del Dr. Raúl Arcega, Dr. Miguel Ángel Macías, Dra. Merced Velásquez, Dr. Manuel de la Maza, Dra. Lilia Núñez y los miembros del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Academia Mexicana de Neurología.

Correspondencia: Dr. Víctor M. Rivera Olmos

Miembro Fundador de la Academia Mexicana de Neurología.

Presidente del Comité Latinoamericano para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (LACTRIMS).

Profesor Titular, Baylor College of Medicine.

Director Médico The Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic.

6501 Fannin St., NB 100, Houston, TX, 77030.

Correo electrónico: vrivera@bcm.tmc.edu