

Intimidación a científicos en el área de trasplante renal

La insuficiencia renal es un problema de salud pública en México.^{1,2} La prevalencia estimada en 2005 fue de 1,200 casos por millón de habitantes; esta tasa fue más alta en los estados de la República con mayor marginación.³ La prevalencia de individuos que requirieron reemplazo de la función renal en 2005 fue de 130,000. De éstos, sólo cerca de 60,000 recibieron alguna modalidad dialítica; la otra mitad permaneció sin acceso a tratamiento. Por otra parte, del total de pacientes que recibían tratamiento sustitutivo solamente 1.9% se benefició con trasplante renal.⁴ El trasplante renal es el mejor tratamiento para la insuficiencia renal crónica con requerimientos de reemplazo de la función renal, en virtud del menor costo, así como del mayor índice de supervivencia y de mejoría en calidad de vida con respecto a cualquier procedimiento dialítico.

Conservadoramente, al momento de este reporte, 40% de los pacientes en diálisis debieran ser receptores de trasplante. En nuestro país se han realizado en promedio 2,350 trasplantes renales anuales durante los últimos cinco años, 75% de los cuales proceden de un donante vivo. Sin embargo, a la fecha, alrededor de 8,000 pacientes están inscritos en la lista

de espera nacional para recibir un trasplante de donante fallecido.⁵ Es evidente que muchos pacientes no se consideran para ofrecerles la mejor alternativa de sustitución de la función renal. Uno de los graves problemas que enfrenta esta realidad es la escasez de órganos para trasplante. La tasa de donantes fallecidos promedio durante la última década en nuestro país fue de 3.6 por millón de habitantes (pmh), muy por debajo de la cifra lograda en otros países de la región, donde se observan tasas de donación que van de 9.6 a 15.2 pmh en Brasil, Cuba, Colombia y Uruguay. Por otra parte, la tercera causa de ingreso a lista de espera en Estados Unidos es la pérdida de un injerto renal previo.⁶ Estas cifras dan una idea de la absoluta necesidad de preservar la función de los injertos renales de aquellos pacientes que logran acceder a tan escaso recurso.

Ahora bien, el desarrollo y uso clínico de agentes inmunosupresores de probada eficacia y seguridad a lo largo de las últimas décadas ha dado lugar a excelentes resultados en la supervivencia del injerto renal y del paciente. La combinación de estos agentes en diversos esquemas ha permitido abatir la incidencia de rechazo agudo a porcentajes de alrededor

de 10% en la mayoría de las series informadas. Sin embargo, a pesar de estos progresos, el rechazo agudo continúa siendo el principal factor pronóstico para pérdida del injerto a largo plazo, a pesar de que el fenómeno inflamatorio revierte en etapa aguda. En la actualidad, la vida media de un injerto procedente de donante fallecido es de nueve años, y de 12 para donante vivo.⁶

Los inmunosupresores que se utilizan hoy día incluyen los empleados como terapia de inducción (anticuerpos antiCD 25 y timoglobulina, entre otros) y los que se utilizan en el postrasplante inmediato y en la fase de mantenimiento a largo plazo, donde destacan los inhibidores de calcineurina, los antiproliferativos y los esteroides.^{7,8} Todos estos medicamentos han tenido que demostrar su eficacia y seguridad de acuerdo con los requisitos regulatorios de agencias gubernamentales como la FDA y la EMA, además de las instancias gubernamentales de cada uno de los países donde se utilizan. México no es la excepción.

El estándar de tratamiento actual es un esquema que incluye por lo general tres de estos medicamentos: tacrolimus, micofenolato y prednisona. Debido a la estrecha ventana terapéutica y a

la amplia variabilidad interindividual, la dosificación de estos agentes debe ser ajustada en cada paciente de acuerdo con resultados de monitoreo terapéutico: niveles elevados ocasionan toxicidad (infecciones, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, alteraciones hematológicas y gastrointestinales, e incluso neoplasias), mientras que una dosis baja incrementa el riesgo de pérdida del injerto por rechazo.⁸⁻¹¹

Debido a los altos costos de estos tratamientos los sistemas de seguridad social han incluido medicamentos inmunosupresores genéricos para disminuir la carga económica. Si bien esta es una opción teóricamente razonable, existe una preocupación por su uso. La recomendación internacional es que si un paciente se mantiene estable con una formulación, reciba la misma por la duración del injerto.¹² Aún así, esto no siempre ocurre.

Es necesario recalcar que prescribir consiste en establecer una adecuada relación riesgo-beneficio, lo que requiere de una decisión informada. Ésta sólo se puede tomar teniendo acceso a los datos de eficacia y seguridad, trátase de un innovador o de un genérico. Desafortunadamente, para la mayoría de los inmunosupresores genéricos en México la evidencia publicada sobre su bioequivalencia es fragmentaria e insuficiente, y en múltiples casos inexistente. La decisión informada, por lo tanto, se dificulta.

Los genéricos en trasplante se introdujeron en nuestro país desde 1999. Inicialmente aparecieron genéricos de ciclosporina y posteriormente de tacrolimus y micofenolato. A la fecha existen hasta siete formulaciones genéricas de cada uno de los inmunosupresores. Se estima que alrededor de 90% de los pacientes con tras-

plante renal reciben el tratamiento del sistema de salud pública, donde generalmente se adquieren estos medicamentos por un sistema de licitación, donde el factor decisivo es el costo. Esto lleva a una rotación constante de proveedores, de esta forma los pacientes pueden cambiar de formulaciones cada dos o tres meses. En la mayoría de los casos los pacientes sólo reciben genéricos. La comunidad mexicana de trasplantes ha reportado un incremento tanto en los episodios de rechazo como de nefrotoxicidad a partir de la introducción de medicamentos inmunosupresores genéricos. Sin embargo, dado que se usan combinaciones de varios medicamentos, no es posible atribuir el incremento de rechazos a alguno de los medicamentos de manera particular.^{13,14} Adicionalmente, se ha detectado un incremento en eventos adversos desde que fueron introducidos los genéricos. Por lo tanto, diversos grupos de investigación en trasplante renal se han dado a la tarea de enviar reportes al Programa Nacional de Farmacovigilancia respecto a la sospecha de reacciones adversas asociadas al uso de inmunosupresores genéricos.

En 2009 se introdujo en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) una formulación genérica de micofenolato de sodio con capa entérica. La Coordinación de Trasplantes de dicho Instituto solicitó por escrito al CINVESTAV que realizara un estudio de disolución para esta formulación (FEMULAN®, Landsteiner Scientific, Toluca, México) para conocer si el medicamento se encontraba acorde con la normatividad vigente. Junto con la solicitud se hizo entrega del producto para realizar el análisis. Ante la solicitud, Gilberto

Castañeda (investigador de probada experiencia en intercambiabilidad) reunió a un grupo de expertos en trasplantes para idear la metodología a seguir. Debido a que en nuestro país no existe una monografía específica para el estudio del micofenolato de sodio con capa entérica se decidió seguir el método general que describe la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para formulaciones con capa entérica y las recomendaciones de la FDA para formulaciones con capa entérica de ácido micofenólico y sus derivados. Solicitamos apoyo al productor del medicamento innovador (Novartis Farmacéutica S.A., México) para conseguir la formulación innovadora, así como el estándar del fármaco puro. De esta forma fue posible establecer parámetros para comparación y así proceder a la calibración y validación de los métodos.

De esta manera decidimos llevar a cabo un estudio de propiedades de disolución de dicha sustancia a dos niveles de pH: 1.2 y 6.8, que respectivamente corresponden a las condiciones de acidez del estómago y del intestino delgado. Esta metodología tiene el propósito de evaluar la calidad de la capa entérica para no liberar el fármaco en el estómago, donde puede irritar a la mucosa gástrica, así como provocar la liberación eficiente del principio activo al pH neutro del intestino para permitir una adecuada biodisponibilidad. Encontramos que a pH ácido ninguna de las formulaciones libera más de 2% del principio activo. Por otra parte, a pH 6.8 la formulación innovadora tenía una liberación de producto de 104.9% (rango 104.0-105.6%) mientras que la genérica tenía una liberación promedio de 62.3% (51.3-67.7%),

ésta fue una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$). En cuanto a la variabilidad de una gragea a otra (es decir, la diferencia entre el máximo y mínimo de liberación a pH 6.8) Myfortic (producto innovador) presentó valores reproducibles, con una variación de 1.04%, mientras que Femulan (producto genérico) presentó una variación de 32%. Estos resultados despertaron nuestra inquietud sobre el posible impacto de la falta de calidad farmacéutica de Femulan en pacientes sujetos a trasplantes. Por este motivo se comunicaron los resultados solicitados por el ISSSTE a su Coordinación Nacional de Programas de Trasplantes y difundimos los resultados en foros académicos nacionales e internacionales y decidimos publicarlos en la revista *Transplantation Proceedings* para su difusión.¹⁵ En todo momento hemos hecho hincapié en la necesidad de vigilar la calidad de los medicamentos que se proporcionan a los pacientes que reciben un trasplante en México. Los resultados fueron, como ya se estableció, alarmantes.

Tras la publicación de nuestros resultados en *Transplantation Proceedings*, el laboratorio Landsteiner Scientific de México emprendió en noviembre 2010 acción legal en contra de los investigadores autores del artículo antes citado y de la compañía farmacéutica Novartis alegando daño moral. La demanda se efectuó tanto por vía civil como vía penal, con una denuncia de hechos ante ministerio público en contra de “quien resulte responsable”. La base de su demanda es la publicación en la revista *Transplantation Proceedings*.

Landsteiner argumentó que nuestros resultados carecían de sustento, sin proporcionar ningún

tipo de evidencia científica. Es más, propusieron al Juez una metodología alternativa de disolución, pero pretendían, de manera poco ética y sin ningún tipo de sustento científico, estudiar la disolución a un pH de 7.1 con una agitación al doble de velocidad, lo que evidentemente minimiza las diferencias en la liberación por la capa entérica y dista mucho de las condiciones aceptadas por la FDA y por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.¹⁶ También adujeron que la calidad de Femulan, al contar con registro sanitario, no podía ser cuestionada y no procedían los estudios posregistro. Además, señalaron que fuimos sobornados por Novartis. Demandaban que nos retractáramos públicamente o se pagara una indemnización. Vale la pena hacer notar que no hay constancia de que Landsteiner Scientific hubiera enviado una nota o carta a la revista *Transplantation Proceedings* manifestando su inconformidad por nuestro artículo dando las razones de la misma. Evidentemente se puso de manifiesto la falta de argumentos científicos por parte de Landsteiner. Durante el proceso de la demanda nos enteramos, por medio de consulta al Instituto Federal de Acceso a la Información y Protección de Datos (IFAI), que en la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) no existe ningún documento que avale la intercambiabilidad de Femulan, el medicamento genérico de Landsteiner, con el medicamento innovador de referencia, Myfortic. Por supuesto, exhibimos como prueba la falta de documentos sobre la intercambiabilidad de Femulan.

Es conveniente mencionar que el caso Femulan no es el primero en el que Landsteiner pretende comercializar un medicamento

inmunosupresor sin demostración de bioequivalencia o intercambiabilidad. El 29 de septiembre 2010 en el periódico *Excelsior* se publicó una nota donde se mencionó que la COFEPRIS denunció penalmente a Landsteiner por detectar irregularidades en estudios de bioequivalencia que se realizaron en el Hospital General de México con una formulación de sirolimus. Aparentemente Landsteiner fue sorprendido haciendo pasar el producto original de la compañía Wyeth como su genérico mediante un enmascaramiento con colorantes.¹⁷ Hasta este momento se desconoce el desenlace de esta acción penal.¹⁸ Este hecho constituye el antecedente inmediato de la demanda que presentó Landsteiner en contra nuestra, de la que fuimos notificados el 11 de noviembre 2010.

La demanda en contra nuestra tomó su curso y se nombraron peritos. El nuestro fue una experta en Farmacia, investigadora nacional nivel III del Sistema Nacional de Investigadores, con amplio reconocimiento nacional e internacional en bioequivalencia, intercambiabilidad y farmacovigilancia. El perito de Landsteiner, en contraste, no cuenta con reconocimiento alguno en el área. Es más, no cuenta ni siquiera con publicaciones científicas. Nuestra perito corroboró que los resultados publicados en *Transplantation Proceedings* se apegan al método científico, a las normas nacionales e internacionales y fueron obtenidos de buena fe. Contrariamente, el perito de Landsteiner no demostró que la información proporcionada en la publicación fuera falsa, con base en argumentos científicos.

Ante esta situación el representante legal de Landsteiner intentó desacreditar a nuestra

perito aduciendo falta de objetividad y señaló que intentaba engañar al Juez. Aún más, este representante dijo que la farmacovigilancia, que fue lo realizado, no incluyó estudios posregistro sobre calidad de medicamentos. Resulta ridículo afirmar que un medicamento, por contar con registro, se vuelve en algo infalible y queda eternamente autorizado. La realización de estudios posregistro de farmacovigilancia, incluyendo la calidad de los medicamentos, es la práctica recomendada por la Organización Mundial de la Salud, siendo práctica habitual en numerosos países. En México está fundamentada en la NOM-220-SSA1-2002.¹⁹ Son numerosos los ejemplos en los que medicamentos que contaban con registro sanitario han tenido que ser retirados del mercado por presentar problemas de calidad o de seguridad clínica.

El Juez solicitó un tercer perito y decidió pedirlo a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), la máxima casa de estudios del país. La UNAM propuso una serie de expertos, de los cuales el Juez eligió a uno. Este experto rindió un dictamen imparcial y contundente sobre el estudio publicado, señalando que se trataba de un estudio de farmacovigilancia y que los resultados obtenidos permiten concluir que el medicamento Femulan no es intercambiable con Myfortic.

Finalmente, el 20 de febrero 2012, el Juez dictó su sentencia, en la cual decidió absolvernos del supuesto daño moral causado, lo que igualmente sucedió con la empresa (Novartis Farmacéutica S.A. de C.V.) que también fue demandada. El Juez, en una sentencia interesante de casi 200 hojas, indicó entre sus conclusiones que la difusión de la investigación

científica y la libertad de expresión no pueden ser vetadas, ya que es un derecho humano fundamental. Sorprendentemente Landsteiner no se inconformó con esta sentencia, probablemente para que no tuviera mayor difusión, lo que revela que aceptan las conclusiones científicas publicadas en *Transplantation Proceedings*, base de su demanda.

Es realmente preocupante que productos como Femulan, que carecen de estudios de bioequivalencia, así como de datos sobre eficacia y seguridad, puedan obtener un registro sanitario, se comercialicen, ganen licitaciones y, sobre todo, sean administrados a nuestros pacientes. Estos hechos dejan ver que el sistema de regulación es imperfecto. También es preocupante el que una empresa farmacéutica intente intimidar y silenciar mediante presiones legales a investigadores científicos que cumplen con su deber al señalar las faltas en la calidad de ciertos medicamentos y el consecuente riesgo de su empleo en pacientes con trasplante. Si bien es evidente que pueden existir controversias sobre los resultados de un ensayo practicado a un medicamento, este tipo de controversias deben ventilarse en foros científicos. La práctica habitual es enviar una carta al editor de la revista donde se publicaron los resultados solicitando la aclaración y, eventualmente, la retracción por parte de los autores. De ser procedente la inconformidad, el editor de la revista publica la carta y otorga a los autores el derecho de réplica. De esta forma, ambas partes exponen sus argumentos y la controversia se ventila de manera abierta ante la comunidad científica.

Reiteramos nuestra mejor disposición para trabajar con los

productores y comercializadores de inmunosupresores genéricos para realizar estudios clínicos que documenten su eficacia y seguridad, pero también reiteramos nuestro absoluto apego al método científico, a la normatividad vigente, a la libertad de difusión de la investigación y a la libertad de expresión, bases del conocimiento. Finalmente es necesario dejar muy claro que nuestra única motivación es el bienestar de los pacientes y salvaguardar sus derechos. Así lo juramos al comprometerlos conforme al juramento Hipocrático.

REFERENCIAS

1. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castaneda-Limones R, Rodríguez E, Avila-Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005; S11-S17.
2. Obrador GT, García-García G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int Suppl* 2010; S2-S8.
3. Franco-Marina F, Tirado Gomez LL, Venado-Estrada A, Moreno-López JA, Pacheco Dominguez RL, Duran Arenas JL, et al. Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México. *Sal Pub Mex* 2011; 53: s506-s515.
4. López Cervantes M, Rojas Russell M, Tirado Gómez LL, Durán Arenas JL, Pacheco Domínguez RL, Venado-Estrada A, et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México: Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
5. CENATRA. Estadísticas. ¿Cuántas personas requieren recibir un trasplante? Centro Nacional de Trasplantes. Disponible en: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html [Acceso 29 de enero 2012].
6. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-62.
7. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Ma-

- theson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003897.
8. Pascual Santos J, Hernández Marrero D. Inmunosupresión del receptor de donante vivo. *Nefrología* 2010; 30(Suppl. 2): 80-4.
 9. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 341-58.
 10. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299-311.
 11. Coates PT. The CARI guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: nephrotoxicity and calcineurin inhibitors. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(Suppl. 1): S85-S87.
 12. Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003; 3: 1211-15.
 13. García P, Banda A, Ramos F, Ibarra J, Navarrete M, Gomez-Navarro B. [PUB265] Prevalence of Histopathological Findings in 1231 Renal Allograft Biopsies with Generic Formulations of Immunosuppressive Agents in a Single Center in Mexico: Four Years of Experience. In: American Society of Nephrology (ed.). Renal Week 2009 Abstracts. San Diego, CA. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn09/view.php?nu=ASN09L1_2104a [Acceso 29 de enero 2012].
 14. Gómez-Navarro B, Liceaga E, García P, Cortes L, FR, Medina M, et al. [PUB252] Generic Immunosuppression in Kidney Transplantation. Can We Handle Them with Protocol Biopsy or Indicated Biopsy? 285 Biopsies. In: American Society of Nephrology (ed.). Renal Week 2009 Abstracts. San Diego, CA. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn09/view.php?nu=ASN09L1_588a [Acceso 29 de enero 2012].
 15. Esquivel A, González-Ramírez R, Alberú J, Gracida C, Medeiros M, Castañeda-Hernández G. Comparison of dissolution properties of 2 enteric-coated formulations containing mycophenolate sodium: Myfortic vs. Femulan. *Transplant Proc* 2010; 42: 353-6.
 16. United States Pharmacopeia, chapter 711, Dissolution. Disponible en: <http://www.usp.org/pdf/EN/USPNF/chapter711.pdf> [Acceso 29 de enero 2012].
 17. Demanda penalmente la Cofepris a Landsteiner por falsificar. *Excelsior*. México: Excelsior, 2009.
 18. Villamil J. Televisa fraguó el audioescándalo. *Proceso* 2010; 26-8.
 19. Secretaría de Salud, Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, Consejo de Salubridad General. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, 2004. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html> [Acceso 29 de enero 2012].

Abdieel Esquivel,^{*,**}
 Rodrigo González,^{**}
 Josefina Alberú,^{***}
 Carmen Gracida,^{****}
 Mara Medeiros,^{*}
 Gilberto Castañeda-Hernández^{**}

*Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
 **Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional.
 ***Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
 ****Unidad de Trasplantes, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Reimpresos:
Gilberto Castañeda-Hernández
 Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
 Instituto Politécnico Nacional
 Av Instituto Politécnico Nacional, Núm. 2508
 Col. San Pedro Zacatenco
 07360, México, D.F.
 Correo electrónico:
 gcastane@cinvestav.mx