

PAGAR MÁS POR LO MISMO, MEDICAMENTOS GENÉRICOS E INNOVADORES

A la mitad del largo camino que un medicamento genérico recorre desde el laboratorio hasta la farmacia, los estudios de bioequivalencia resultan esenciales para demostrar, con todo rigor científico, su eficacia y seguridad.

En el presente reportaje, la Agencia Informativa Conacyt ofrece un testimonio —en primera persona— que refleja algunas de las situaciones afrontadas por los jóvenes voluntarios participantes en los estudios de bioequivalencia. También documentamos los esfuerzos de investigadores, autoridades y profesionales de la salud para terminar con la desconfianza que aún inspiran entre la población mexicana los genéricos intercambiables.

Ciudad de México. 27 de marzo de 2018 (Agencia Informativa Conacyt).- La última vez que fui voluntaria en un estudio de bioequivalencia fue en 2010. El protocolo en el que participé implicó que tomara un par de medicamentos, uno genérico y uno de patente, para que un grupo de especialistas evaluara su calidad. Nunca imaginé que años más tarde ejercería el periodismo de ciencia y que podría explicar el objetivo de esos estudios y, de paso, satisfacer el morbo de amigos y familiares que todavía hoy me preguntan si manifiesto algún efecto secundario por haber sido “conejiillo de indias”.



Los voluntarios en los estudios de bioequivalencia sí pueden sufrir efectos secundarios por los medicamentos. Los más usuales son náusea, vómito o dolor de cabeza. En casos extremos, puede bajar la presión arterial o tener una erupción cutánea. Pero a lo que más temían los chicos mientras estuve internada era al priapismo, una erección

involuntaria y dolorosa que puede durar horas, incluso días. Priapus, dios griego de falo gigante, relacionado con la seducción y el amor sexual, no era bienvenido en un lugar donde los dormitorios de hombres y mujeres estaban convenientemente separados.

La primera vez que participé como voluntaria en un estudio de bioequivalencia era estudiante, casi a punto de graduarme como química farmacobióloga. Ya sabía cómo actuaban los fármacos en mi cuerpo y sabía qué iba a suceder mientras me internaran: tomaría un medicamento, entregaría muestras de mi sangre cada dos o tres horas, tendría una dieta rigurosa y vigilada y, desde luego, me pagarían.

Embolsarme tres mil pesos por dos fines de semana era una oferta irresistible para un estudiante, así que junto con mis compañeros de clase, acudía al Instituto de Investigación Clínica de Occidente (IICO). Un fin de semana cotidiano pueden transformarse en una experiencia divertida en compañía de colegas. Además, los efectos secundarios eran un riesgo que no me quitaba el sueño, y siendo mujer, el priapismo era una amenaza descartada.

En un estudio de bioequivalencia se compara un medicamento innovador —también conocido como medicamento de patente— con un medicamento que pretende entrar al mercado como genérico. Si ambos medicamentos contienen la misma cantidad de principio activo y este llega a la sangre y se elimina del organismo en cantidad y tiempo equivalentes, se puede decir que son intercambiables y que el genérico puede venderse como una alternativa farmacológica segura y eficaz.

Estas pruebas tienen que realizarse en humanos. Así que alguien toma ambos medicamentos y luego entrega muestras de sangre para su análisis. Ese alguien es un voluntario.

Para que me admitieran en un estudio de bioequivalencia, primero tuvieron que hacerme varias pruebas clínicas: solo se aceptan voluntarios sanos.

Salud y juventud: divinos tesoros

priapismo frase. A los 21 años podía afirmar —y comprobar— que estaba totalmente sana. Mi presión arterial era normal, mi química sanguínea estaba dentro de los parámetros, la glucosa en sangre se apegaba al ideal; la actividad de mi hígado y riñones era correcta, la biometría hemática mostraba que no padecía problema alguno de

coagulación y mi sistema inmunológico mostraba equilibrio. Tenía el peso normal para mi estatura; y mi ritmo cardiaco validaba la fuerza de corazón y pulmones, que se sustentó con radiografías de tórax y un electrocardiograma.

No fumaba, no tomaba alcohol ni consumía drogas, el examen de orina y el alcoholímetro lo avalaron. Tampoco estaba embarazada. Así que podía participar y recibir el anhelado pago.

Asegurarse que los voluntarios están sanos es fundamental. Gilberto Castañeda Hernández, investigador en el área de farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y especialista en el análisis de la bioequivalencia de distintos fármacos, explica que realizar la comparación en personas enfermas sería muy complicado.

La ventaja de hacer los estudios con voluntarios sanos es que ellos pueden tomar uno de los medicamentos, después de unas semanas tomar el otro y su cuerpo reacciona de manera similar si son bioequivalentes. Pero si una persona está enferma, toma un medicamento el día de hoy y vuelve a tomarlo después de dos semanas, su enfermedad podría haber avanzado o su salud podría haber mejorado y su cuerpo lidiará con el fármaco de forma distinta. Por eso más de 90 por ciento de los estudios de bioequivalencia se realiza con voluntarios sanos.

Solo en casos extremos, en los que los efectos secundarios que se presentan por tomar el medicamento representan un riesgo grave para el voluntario, la comparación se hace en enfermos, pues para ellos puede haber un beneficio mayor al riesgo. Este es el caso de las quimioterapias.

“No es ético que a una persona sana se le someta a un posible daño, y lo más importante en la investigación científica es la dignidad de la persona humana con quien estamos tratando”. El investigador del Cinvestav es enfático: “Poner en riesgo a un voluntario no es negociable y punto. No hay discusión”.

La hora de la verdad

Cuando el equipo médico del IICO comprobó que estaba sana y me aceptaron en el estudio de bioequivalencia, llegó el momento de que me internaran junto con otros voluntarios.

Llegué a la clínica y una persona me explicó qué era lo que me iba a ocurrir, me dio por escrito todos los detalles: efectos secundarios, duración del estudio, mis derechos y mis honorarios. Al final, firmé un documento en el que admitía haber entrado al estudio por voluntad propia y que comprendía el procedimiento al cual me iban a someter. Era un consentimiento informado. Un requisito legal y un compromiso ético que tienen los centros que realizan estos estudios. Pues una vez que saben de todos los efectos secundarios que pueden sufrir las personas, deciden si continuar o no con el estudio.

Los que sí firmamos podíamos pasar a dejar nuestras cosas a los dormitorios. Había que llegar temprano, porque las literas de abajo se acababan pronto. Una vez instalados llegaba el momento de la verdad, la hora de la aguja, donde los valientes se separaban de los propensos al desmayo.

Durante nuestra estancia en la clínica, los médicos y enfermeras tenían que tomarnos, por lo menos, 11 muestras de sangre. Una antes de tomar el medicamento, otra a los 30 minutos, a la hora, a las dos horas y así, hasta completar las 11 muestras. Eso para cada uno de los participantes. No tenía sentido que nos estuvieran punzando la vena con una jeringa cada vez que tenían que obtener nuestra sangre, 11 piquetes en un fin de semana no le emociona a cualquiera; así que mejor nos pusieron un catéter.

Nunca pude acostumbrarme al catéter durante mi primer estudio, me lo pusieron en una vena del antebrazo izquierdo. Me daba miedo mover el brazo, me imaginaba que dentro de mi cuerpo había quedado un tubo largo y afilado como una aguja, y que cualquier movimiento brusco me desgarraría la vena, así que trataba de no doblar el brazo. Claro que lo que estaba dentro de mi vena no era una aguja, era un cilindro de plástico, pequeño y flexible, mi vena estaba a salvo, pero eso no me lo habían enseñado en la escuela.

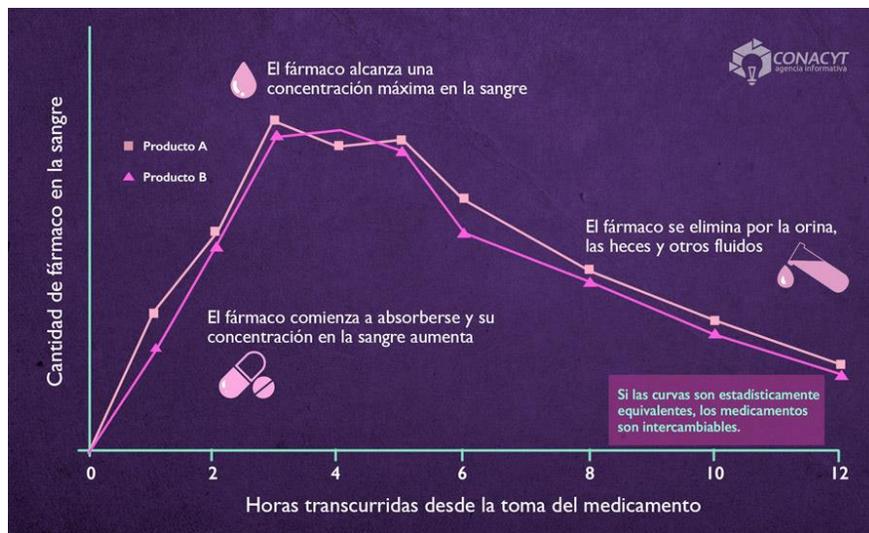
Ya con el catéter en brazo había que tomar el medicamento. Pronto, la tableta comenzaba a disolverse en nuestros estómagos o intestinos para después absorberse y llegar al torrente sanguíneo. Médicos y enfermeras estaban listos para llenar sus tubos del preciado líquido rojo. Esto sucedía en el área clínica del IICO, mientras, en el área analítica, los químicos se preparaban para medir la cantidad del fármaco en nuestra sangre.

La certeza estadística

Los voluntarios nunca sabíamos si la tableta que nos daban era el medicamento innovador o el genérico que estaba a prueba. Tampoco es que importara mucho, en una o dos semanas regresaríamos a tomar el medicamento que no habíamos tomado ese fin de semana. Nosotros éramos nuestro propio control, así los químicos podrían analizar si los dos medicamentos habían llegado al mismo tiempo y en la misma cantidad a tu sangre, y si se habían eliminado de igual forma.

Además, si voluntarios y experimentadores hubiéramos sabido si nos estaban dando el medicamento innovador o el que estaba a prueba, podríamos habernos comportado diferente con cada uno, incluso de forma inconsciente.

Con los datos obtenidos de la sangre de los voluntarios, los estadísticos construyen una gráfica, una curva de biodisponibilidad. Cada punto de esa curva indica cuánto fármaco llegó a la sangre, desde que comenzó a absorberse hasta que se eliminó. En algunos casos esto tardará doce horas, en otros, días. Los científicos deben diseñar su experimento según cada medicamento y pedir a los voluntarios que se queden todo el tiempo necesario, explica Miguel Luján Estrada, director científico de la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), donde se realizan pruebas de bioequivalencia.



Curvas de bioequivalencia.

La integridad de los voluntarios

Hasta donde recuerdo, estos estudios nunca fueron una tortura, nunca tuve efectos secundarios, y siempre probé con fármacos de venta libre como el omeprazol, que se usa para tratar los reflujos de ácido estomacal. Pero algunos amigos sí sufrieron efectos secundarios. Uno de ellos dice que padeció de diarrea y gripa durante un mes, después de tomar un medicamento inmunosupresor.

Los estudios de bioequivalencia pueden complicarse, así que siempre hay enfermeras y médicos para atender cualquier eventualidad. Iván López, investigador principal del IICO, explica que la ventaja es que todos los fármacos que se evalúan ya se encuentran en el mercado, es decir, que ya se conocen los efectos adversos que pueden causar y las clínicas se preparan para atenderlos.

Además, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), que regula estos estudios, establece que las clínicas deben tener un área de atención inmediata para urgencias, donde hay carro rojo —un tipo de contenedor móvil con todo el equipo y medicamentos necesarios para atender una urgencia— y desfibrilador. Y si el caso lo amerita, se llama a una ambulancia y se traslada al sujeto a un hospital donde será atendido de inmediato, agrega Rogelio de Jesús Martínez Sámano, responsable de la Unidad de Farmacología Clínica de la UNAM. Tanto en su unidad como en IICO aseguran que los voluntarios están muy bien protegidos.

Por otro lado, todos los estudios que se realizan deben estar aprobados por un comité de ética avalado por la Comisión Nacional de Bioética (Conbioética).

Beneficios sociales de los genéricos

Cuando se demuestra bioequivalencia ante la Cofepris, se puede decir que el medicamento evaluado es un genérico real y que tiene el mismo efecto terapéutico que el medicamento de patente.

Pero los medicamentos genéricos no solo son equivalentes e intercambiables con los medicamentos innovadores, también son más baratos. En promedio 5.5 veces más baratos, según un estudio de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.

Esta diferencia de precios no es trivial en un país donde menos de la mitad de la población está económicamente activa y donde 67.25 por ciento de la población activa gana menos de cinco mil pesos mensuales, como lo exponen Jorge Rafael Figueroa Morales y otros científicos de la Universidad Autónoma de Nayarit, en un artículo que publicaron en la revista Atención Familiar.

De hecho, el sistema de genéricos no es un invento mexicano, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve su uso y se aplica exitosamente en países altamente tecnificados. En 2013, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) reportó que Estados Unidos, Reino Unido y Alemania eran los países con el mayor consumo de genéricos, en estas naciones más de 80 por ciento de los medicamentos que se compran son genéricos.

La desconfianza en los genéricos

Según un estudio de la Comisión Federal de Competencia Económica (Cofece), en México, 71 por ciento de los medicamentos que se vendieron en 2015, en farmacias y hospitales privados, eran genéricos. Y sumando las compras del sector público, los medicamentos genéricos alcanzaron 80 por ciento del volumen de medicamentos vendidos en el país.

Pero a pesar de que la mayoría de los medicamentos que se venden son genéricos, las dudas acerca de su calidad persisten.



Prescribir genéricos

“A mí, una doctora del Seguro, que es muy buena, me dijo que si iba a tomar un genérico que me tomara el doble de la dosis, porque si no, no me iba a hacer efecto”.

Esa fue una de las frases más impresionantes que escuché, mientras platicaba con amigos y familiares sobre los medicamentos genéricos. No puedo saber si un médico en verdad dijo tal cosa, pero existen reportes de que los profesionales de la salud desconfían de la eficacia y seguridad de los genéricos.

En la ciudad de Villahermosa, Tabasco, un grupo de investigadores, dirigidos por el doctor Heberto Priego Álvarez, encuestó a 330 médicos del sector público y del sector privado para saber qué opinaban sobre la calidad de los medicamentos genéricos. La mayoría de los médicos contestó que los genéricos son bioequivalentes y ofrecen las mismas garantías de calidad que los de patente; sin embargo, 16.5 por ciento de los médicos dijo no estar seguro o estar en desacuerdo con recetarlos.

En cuanto a su actuar diario, 94 por ciento de los médicos privados contestó que no recetan medicamentos genéricos. Esto hace pensar a los autores que los médicos “puedan recibir un estímulo económico por parte de las empresas farmacéuticas, tal como se observó en el estudio realizado en España con el título 'Genéricos: ¿buenos o malos?'”.

En el sector público es obligatorio que los médicos escriban el nombre de la denominación genérica en la receta.

Aversión a los genéricos

Rafael Figueroa estudió enfermería y medicina. La primera vez que advirtió que durante su formación profesional lo habían habituado a recetar solo medicamentos de patente fue durante su servicio social en las afueras de Nayarit, en colonias de escasos recursos.

Rafael comenzó a darse cuenta de que la gente no podía pagar los medicamentos que les recetaba y eso lo atormentaba. Dice que allí fue cuando vio la realidad y empezó a buscar una alternativa para sus pacientes. Después de informarse y leer, encontró que los genéricos eran una opción segura y mucho más económica para las personas. También se dio cuenta de que las compañías farmacéuticas bombardeaban a los médicos de publicidad y, poco a poco, los profesionales de la salud perdían sensibilidad ante la situación económica de sus pacientes.

“Cuando uno se está formando como profesional de la salud, en gran medida la industria te va formando, te va llevando de la mano. Te ofrecen cursos, congresos... Se llama free lunch a todas las estrategias que usan las farmacéuticas para influir en la forma en que prescribes. Desde la plumita que te dan, te van diciendo: 'Esto es mejor, esto es mejor, esto es mejor', entonces el médico se forma con la idea de que el medicamento de patente es mejor, y esto no necesariamente es así”.

Según los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2018, publicados en el Diario Oficial de la Federación, una consulta de medicina familiar cuesta en promedio 733 pesos y una consulta con un especialista mil 160 pesos. Al costo de la consulta se le tienen que sumar los costos de análisis de laboratorio y medicamentos, y Rafael pone el ejemplo de una infección bacteriana, donde análisis y antibióticos pueden llegar a costar dos mil y mil pesos, respectivamente.

Cuando el paciente no tiene dinero para pagar el medicamento, es probable que no complete el tratamiento y se arriesgue a que su padecimiento se complique. También puede automedicarse con fármacos que le recomienden o que “suenen” parecido al que le recetaron, puede buscar el medicamento en mercados informales y

arriesgarse a que le den una copia, o puede endeudarse por conseguir lo que le prescribieron, no existen estudios que analicen qué hace un paciente cuando no puede pagar un medicamento, explica Rafael Figueroa.

“Es un problema muy grave en el que entra la cuestión ética. Los médicos no se ponen a pensar en lo que implica recetar un medicamento caro solamente para alcanzar un número de recetas prescritas; una vez que prescriben no les interesa lo que puede pasar con el paciente. Si prescribimos algo que no va a poder comprar, puede ser contraproducente para la salud del paciente”.

Genéricos, similares y copias, la desconfianza histórica

Cuando Rafael Figueroa prescribe un medicamento, sus pacientes suelen pedirle que les dé el medicamento "que sí sirve". Aunque no digan que quieren el medicamento de patente, él sabe que eso es lo que le están pidiendo. Incluso ha atendido pacientes que son médicos y que le dicen que no quieren medicamentos genéricos, que si les va a recetar algo, que sea solo de patente.

La desconfianza del paciente puede provenir de lo que escucha del médico, y la del médico de lo que le dicen las compañías farmacéuticas, pero las dudas sobre los genéricos también podrían tener motivos históricos.

Hasta hace ocho años, en el mercado mexicano coexistían legalmente medicamentos de patente, genéricos intercambiables y medicamentos no intercambiables, que no tenían estudios de bioequivalencia, productos que ahora serían considerados como copias. El ejemplo más conocido de estos últimos eran los medicamentos que producía la cadena de Farmacias Similares, de allí surge la confusión entre medicamentos similares y genéricos.

Los similares tenían la misma presentación farmacéutica que los innovadores y decían tener la misma cantidad de principio activo. Pero no se puede concluir que dos medicamentos son iguales solo porque tienen la misma cantidad del fármaco, el medicamento tiene que estar fabricado con los aditivos necesarios y cumplir con las características físicas específicas para llegar al sitio de acción requerido en el momento deseado, explica Gilberto Castañeda, del Cinvestav.

Por ejemplo, dos tabletas pueden contener 500 miligramos de paracetamol cada una, pero durante su elaboración una de ellas fue comprimida con el doble de fuerza que la otra. Las tabletas no se van a disgregar ni a disolver de igual forma en el organismo y el paracetamol no llegará en las mismas cantidades o al mismo tiempo a la sangre del paciente. También puede suceder que una tenga una sustancia extra, un aditivo, que permita que la sustancia activa se absorba más rápido o que sea de acción prolongada. Al final, los medicamentos no serán intercambiables.

Los centros autorizados por la Cofepris para realizar estudios de bioequivalencia se conocen como terceros autorizados.

Para operar, deben seguir los procedimientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 y, junto con las industrias farmacéuticas, cumplir con una serie de reglas conocidas como las buenas prácticas clínicas, de laboratorio, de fabricación, almacenamiento y documentación.

“La industria farmacéutica es una de las más reguladas en el mundo”, lo dice Miguel Luján, que trabaja en una clínica de bioequivalencia que debe ser evaluada cada dos años por la Cofepris.

“Estos medicamentos existían en el mercado, y el público y los pacientes nos confundimos, decíamos: 'Bueno, esto es un GI, ¿cuál no es?, ¿cuál es la diferencia?'”, recuerda Mariana Barraza Lloréns, economista de la salud, que ha colaborado con la Cofece, Funsalud y otras instituciones realizando investigación en ese campo por más de 20 años.

Para poder diferenciar los genéricos reales de las copias, las farmacéuticas por norma tenían que marcar en un lugar visible el símbolo. Además, los genéricos debían estar incluidos en el cuadro básico y en el catálogo de insumos para el sector público, esto ayudaba a las instituciones de salud a saber si lo que compraban era un medicamento intercambiable.

Las copias, los genéricos y los innovadores convivieron en el mercado mexicano desde 1998, momento en que nació la denominación de genérico en el Reglamento de Insumos para la Salud, hasta 2005, cuando se reformó el artículo 376 de la Ley General de Salud. Esta reforma estableció que todos los medicamentos en el mercado que no estuvieran protegidos por una patente debían demostrar

intercambiabilidad a través de un tercero autorizado para obtener su registro sanitario, y dicho registro se tendría que renovar cada cinco años.

La reforma daba a los medicamentos que ya estaban en el mercado un plazo de cinco años para realizar sus estudios de bioequivalencia o para desaparecer del mercado, explica Mariana Barraza. El proceso terminó en 2010 e incluso los medicamentos similares tuvieron que demostrar bioequivalencia y ahora son genéricos verdaderos.

“Hoy, en 2018, todo lo que es una versión genérica de un medicamento debe tener pruebas de bioequivalencia e intercambiabilidad ante la Cofepris. Entonces, en términos de la confusión o de la falta de confianza que podría tener la población ya no hay tema, porque en teoría ya todos los genéricos, sean de marca o de una cadena de farmacias, tienen un respaldo de que son genéricos verdaderos”.

Pero entre 2005 y 2010, algunas farmacéuticas ya sabían que algunos de sus medicamentos no iban a pasar la norma de bioequivalencia y estaban condenados a morir, entonces empezaron a invertir en marketing para vender la mayor cantidad posible de estos medicamentos antes de tener que retirarlos del mercado, recuerda Gilberto Castañeda. El investigador considera que eso dañó mucho el prestigio del sistema de medicamentos genéricos, el cual ha demostrado ser eficaz y ha permitido grandes ahorros a la sociedad.

¿Cuál comprar?

Cuando una persona se gradúa como médico debe hacer de manera pública un juramento, el juramento hipocrático. Con él se comprometen a buscar el bien de sus pacientes sin importar su origen y sin mezclar intereses políticos.

Existen varias versiones actualizadas del juramento hipocrático. Pero una de las más utilizadas en instituciones anglosajonas, la versión de Louis Lasagna, tiene un fragmento que dice:

“Recordaré que no trato una gráfica de fiebre o un crecimiento canceroso, sino a un ser humano enfermo, cuya enfermedad puede afectar a su familia y su estabilidad económica. Si voy a cuidar de

manera adecuada a los enfermos, mi responsabilidad incluye estos problemas relacionados”.

En México, no es obligatorio que los médicos escriban en sus recetas la denominación genérica del medicamento que prescriben, entonces, la decisión de dar un medicamento de marca a un paciente que no tiene la posibilidad para pagarlo recae por completo en el profesional de la salud.

Es difícil que el paciente se sienta con el conocimiento y la autoridad necesaria para pedir al médico que le recete un medicamento más barato o que le dé la opción de elegir entre genérico o innovador. También es difícil que las farmacéuticas no le digan a los médicos que sus medicamentos tienen ventajas sobre otros o sobre los genéricos. Hay que tener en cuenta que el médico sabe más que el paciente y la farmacéutica sabe más que el médico.

Por lo pronto, siempre elijo el genérico y me pregunto cuánto costaría el medicamento que tomo para la migraña si todavía estuviera protegido por una patente. Aun así, una caja con 20 tabletas de ergotamina con cafeína cuesta más de 300 pesos. Realmente espero que más laboratorios comiencen a producirla y más voluntarios participen en los estudios de bioequivalencia para bajar el precio.