



## Sesión de la ANM del 22 de julio del 2015

### Presentación del trabajo de ingreso

#### **Cartografía de la innovación y de la traducción del conocimiento en Medicina. El caso de las doxorubicinas liposomales.-Dr. Víctor Manuel Castaño Meneses**

El Dr. Castaño inició su presentación comentando que el modelo de traslación del conocimiento científico básico de manera clásica a la aplicación de la medicina mediante productos comerciales, es un proceso que toma entre 25 a 30 años y es poco eficiente.

En este contexto caben las preguntas en las que se basa su trabajo de ingreso:

¿Con toda la investigación que se hace a nivel básico, cómo es posible que pocos productos se ofrezcan a los médicos?, ¿Cómo gestionar esta transferencia de manera eficiente?

Relató que el caso particular que muestra en el trabajo de ingreso, la doxorubicinas liposomales, es parte de la tesis doctoral de uno de sus estudiantes David Fajardo. Se trata del primer fármaco que es una nano-estructura, que se aprueba por la FDA. Se pueden tener respuestas mucho mayores a los medicamentos si se dan nano dosis, por lo que no se entiende que no se hayan aprobado un número mayor de medicamentos.

Comentó que el liposoma es una estructura formada por componentes similares a las membranas celulares en la que se encapsula la droga (doxorubicinas liposomales).

El trabajo consistió en determinar mediante un análisis de las referencias que se publicaron, cuál es la historia, o mapa, del desarrollo desde la investigación básica hasta su traducción en un medicamento.

El mapa detectado de la aplicación de las doxorubicinas liposomales es una red compleja de muchos artículos que se pueden clasificar en temas: estructura celular, farmacología, efecto de la temperatura.

Con base en esta red de los artículos se plantearon la siguiente pregunta:

¿Cómo entender el desarrollo de un fármaco y desarrollar una ruta crítica que haga el proceso más eficiente?

La ruta crítica de la aplicación de un desarrollo puede clasificarse en las siguientes etapas que no son estrictamente secuenciales:

1. Investigación básica.
2. Innovación (traslación del conocimiento)
3. Aplicación clínica.

El desarrollo de esta estrategia por el grupo del Dr. Castaño, ha redundado en la publicación de la metodología para lograr establecer esta ruta crítica en 5 trabajos en revistas especializadas.



**Comentarista:** Dr. Xavier Soberón Mainero

El Dr. Xavier Soberón agradeció la oportunidad de comentar el trabajo de ingreso del Dr. Castaño, ya que expone conceptos poco comunes. Dijo además que los resultados presentados se insertan en temas muy importantes y de gran actualidad, ya que conectar la investigación básica con la formación de productos, es muy importante en el caso de la medicina y da sentido a la investigación biomédica.

El proceso para pasar de la investigación fundamental a la aplicación clínica es largo y no siempre exitoso, como lo muestra el que haya pocos productos nano en los medicamentos aprobados.

Reiteró que muchas veces no se llega a la aplicación de los desarrollos; que la comercialización de la doxorrubicina liposomal llevó 20 años, pero que es significativo que no hay otras drogas en el mercado basadas en este medicamento.

Comentó que las ciencias “ómicas” han permitido acelerar el proceso, y que estos enfoques globales conllevan la generación de big-data. Sin embargo esta explosión de información no ha ido aparejada de la generación de nuevas tecnologías para asimilar la nueva información.

Concluyó comentando que el trabajo de ingreso a la ANM del Dr. Castaño se basa en el análisis de referencias y su clasificación, de modo que permite entender mejor el proceso y la generación de nuevas preguntas. Entre las preguntas que el Dr. Soberón plantea son si hay otras innovaciones ocultas en el proceso de generación de un nuevo fármaco, como es el caso de la doxorrubicina liposomal, y qué pasaría si se incluyen otro tipo de publicaciones, como son las patentes.

## **Simposio**

### **“Investigación farmacológica en México. Retos y oportunidades”**

**Coordinador:** Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca

Para iniciar el simposio, el Dr. Herrera agradeció la oportunidad de presentar la experiencia que se dio por la interacción con el Dr. Mancilla, en la SSA para poder llevar medicamentos de calidad a la población. Asimismo comentó que actualmente COFEPRIS ha hecho cambios que implican una serie de retos para la comunidad médica para estar en posibilidad de responder a las nuevas reglamentaciones. Hay nuevas oportunidades ya que los científicos han participado en la adecuación de la NOM de medicamentos genéricos y ahora en medicamentos biotecnológicos.

Además dijo que se trataba de presentar distintos enfoques y estrategias de modo que se consideren para fomentar la participación de la comunidad científica mexicana en la investigación clínica.



### **Investigación en salud.-Dr. Javier Mancilla Ramírez.**

El Dr. Javier Mancilla agradeció la invitación para participar en el simposio, y comentó que hace 22 años ingresó a la ANM en la misma generación que el Dr. Herrera Abarca, coordinador de la sesión.

Para iniciar su participación, el Dr. Mancilla hizo un breve recuento histórico de la clasificación de la ciencia entre básica y aplicada. Comentó que él se referiría a lo que Francis Bacon definió como los experimentos que se realizan para conocer el mundo natural (ciencia básica), y los que se realizan por los frutos que se generan (investigación aplicada).

En épocas recientes se ha generado un debate entre ciencia básica y aplicada en parte por la competencia por los presupuestos; situación que ha generado que se haga más ciencia aplicada. Dijo que él considera que se puede decir que hay ciencia aplicada y la que todavía no se aplica.

Comentó un artículo del Dr. Ruy Pérez Tamayo en la Gaceta Médica de México en el que dice que para el desarrollo del país es fundamental reconocer la importancia de la investigación. Para ello hay que llevar las siguientes acciones entre otras: dar garantías para los estudiantes, como becas adecuadas y para los investigadores (como la movilidad entre instituciones, que aún no se cumple); hacer un programa de apoyo a los programas de investigación; dar incentivos fiscales a la industria que lleve a cabo investigación; crear una secretaría de estado de Ciencia y Tecnología.

Asimismo dijo que en el 2012, el Dr. Adolfo Martínez Palomo publica un programa de Investigación para la Salud en el que se propone crear centros regionales de investigación en salud, impulsar la relación academia-industria, crear programas de posgrado para formar personal en esta área, así como aumentar la calidad de las publicaciones en el área de la salud.

Como un punto importante para fomentar el desarrollo de la investigación clínica, el Dr. Mancilla comentó que en el 2007 se creó un posgrado en el IPN para la formación de personal enfocado a la solución de problemas de salud que afectan de manera importante a la población. En la creación de este programa participaron tanto el Dr. Mancilla como el Dr. Herrera Abarca.

En el ámbito internacional comentó sobre la problemática de la Food and Drug Administration (FDA), en EUA, que fue creada desde 1906 para regular distintos aspectos de la aprobación de medicamentos y de alimentos (es un organismo similar a la COFEPRIS). Esta organización se considera actualmente que está rebasada porque sus procedimientos no se han actualizado, son muy complicados, tardados y costosos (su presupuesto es más de 2,600 millones de dólares anuales). Ante esta situación se creó



una comisión del Congreso de EUA que está trabajando en hacer una nueva ley regulatoria que actualice a la FDA.

Comentó que la COFEPRIS en México trabaja en coordinación con la FDA, que hay tratados internacionales que respaldan esta interacción desde el 2002. También trabaja en coordinación con la OMS. Es de resaltar el gran impulso que la ha dado a la COFEPRIS el actual comisionado Mikel Arreola.

Al comentar los factores que limitan el desarrollo de la investigación clínica se hace mención de los niveles de corrupción como uno de los puntos limitantes. Dijo que en la clasificación del índice de corrupción que va de 0 a 100, México tiene un valor de 34 y ocupa el número 105 en la clasificación mundial. Uno de los problemas, por ejemplo es el rechazo a las normas internacionales en algunas zonas, como en la frontera.

También es un problema en México que hay pocos investigadores relativamente al tamaño de la población, lo que redundaría en una menor participación de los científicos en la elaboración de normas.

El Dr. Mancilla también hizo referencia al informe sobre la salud en el mundo 2013 de la Dra. Margaret Chan, presidenta de la OMS, que afirma que la cobertura universal es el concepto más poderoso relacionada a la salud poblacional, así como que la investigación es necesaria para lograr la cobertura universal. .

En la Conferencia Latinoamericana en Panamá del 2011, se insiste en los conceptos de innovación para la salud. Como conclusión el Dr. Mancilla dijo que es necesario crear sistemas de investigación eficaces y que se deben de establecer las prioridades en el país. Además es necesario considerar que las necesidades de desarrollo en ciencia y tecnología en México han rebasado al CONACYT. Es necesario trasladar los resultados de la investigación a las políticas y prácticas de la salud, realizando ciencia aplicada en este sentido.

Dijo que la investigación farmacológica es investigación aplicada y debe apoyarse en México, sin dejar de atender las acciones internacionales.

**Análisis de mercado de la investigación clínica farmacológica. Reporte FUMEC-Ing. Jorge Eduardo Herrera Rodríguez (Premio Nacional de Innovación en el 2011).**

El Ing. Herrera inició su presentación enfatizando que tenemos la oportunidad de participar en los ensayos clínicos.

Mencionó que la mayor parte de la investigación clínica la desarrollan las organizaciones de investigación por contrato (CROs, por sus siglas en inglés), y por tanto tienen un papel importante en el proceso de aprobación de medicamentos innovadores en los distintos países.



Comentó que se han definido algunos países como farmaco-emergentes por su participación en el mercado mundial de los ensayos clínicos y en la actualidad concentran el 28% del consumo mundial de medicamentos; entre ellos se encuentran México, India, Brasil, China, Rusia. Corea se considera aparte por su crecimiento económico basado en la innovación.

Para ejemplificar el cambio en el mercado de los ensayos clínicos a nivel mundial, dijo que en el año 1997 el 95% de los estudios clínicos se hacía en EUA, mientras que en el 2009 participan de manera más activa otros países, y el 33% de estos estudios se realizan en países fuera de Norteamérica y Europa Occidental.

Comentó que actualmente también hay diferencia en la distribución mundial, ya que hay una tendencia a que los estudios clínicos de fase I y fase II se hacen principalmente en EUA y Europa, mientras que en los países farmaco-emergentes se hacen con más frecuencia las fases III y IV. Es importante considerar, además, que el valor del mercado de la investigación preclínica es de 86 mil millones de dólares, mientras que el de la investigación clínica es de 54.8 mil millones de dólares. Se ha considerado que la investigación clínica produce una derrama de 6 dólares por cada dólar invertido.

Los costos en México de la investigación clínica están en desventaja con los que se ofrecen en China, India, o Rusia. Adicionalmente existe el problema de que hay pocos CROs, y un banco de pacientes pequeño. Sin embargo está en una buena condición, si se considera el Índice de Atractividad que considera cinco factores, ya que México tiene una calificación similar a Argentina, Brasil, India o China.

Una de las ventajas que tiene México con respecto a otros países farmaco-emergentes es que tiene una legislación de protección de la Propiedad Intelectual muy robusta, lo que le da ventaja sobre India y China; esta legislación es una herramienta para aumentar la competitividad.

Por otra parte es de resaltar que el comisionado Mikel Arreola, ha hecho muy buen papel, y que la COFEPRIS está haciendo esfuerzos para que se registren los medicamentos innovadores rápidamente.

El Ing. Herrera hizo un recuento de los problemas que enfrenta la investigación preclínica en México. Entre ellos están:

- No se tiene un enfoque para el registro de medicamentos en los protocolos de investigación.
- Se da prioridad a la investigación básica en institución de educación superior.
- Está desarticulada y fragmentada.
- Los bioterios con los que se cuenta son deficientes, con la excepción del bioterio



del Instituto de Biotecnología de la UNAM.

- Se da prioridad a la elaboración de publicaciones para el SNI.
- La mayoría de los laboratorios en los que se llevan a cabo los estudios preclínicos no están certificados, como lo requiere COFEPRIS.

Resaltó que hay una gran oportunidad para impulsar la investigación clínica en México y resaltó las ventajas y desventajas que surgieron de un análisis de FODA. Dentro de las fortalezas resaltó que contamos con un buen sistema regulatorio y precios competitivos. Dentro de los problemas se encuentran que faltan CROs y que hay que reforzar a los Comités de Ética de los centros de investigación, fortaleciendo su desarrollo, capacitación y los criterios de evaluación.

Una de las conclusiones que presentó el Ing. Herrera, es que el desarrollo de medicamentos es muy costoso, pero que como país tenemos muchas oportunidades para tener una participación importante en el mercado mundial, por varias circunstancias, como son la cercanía con EUA, y recientemente otros países farmaco-emergentes han tenido problemas: Por ejemplo ha habido problemas de fraudes en la India, y está el problema de la guerra en Ucrania. Como amenazas a esta participación está el que otros países hacen esfuerzos y establecen políticas para abarcar ese mercado y la concentración de la población mundial en China e India.

Por tanto dentro de las acciones que hay que promover es la alianza de empresas que trabajan en el área, generando asociaciones público-privadas. Estos esfuerzos deben ser incentivados por CONACYT. Es importante que se desarrollen centros de investigación clínica en hospitales públicos y privados aprovechando la experiencia de terceros innovadores.

Para terminar describió algunos esfuerzos que se han desarrollado en el sentido que se debe buscar para incentivar la aprobación de nuevos medicamentos. En Jalisco se desarrolló una unidad para la investigación preclínica (en colaboración con CIATEJ) y una de investigación clínica (localizado en el Hospital Civil de Guadalajara); en ambos casos hay que resaltar la participación de COFEPRIS.

**Estudios clínicos de fase temprana (Fase I, II y III)-** Dr. Jaime Algorta (Profesor de la Universidad del País Vasco en epidemiología clínica y experto en ensayos clínicos para nuevos medicamentos). El Dr. Algorta comentó que es fundamental que se considere en las fases clínicas tempranas que se requiere que los estudios cumplan con estándares internacionales de calidad.

Un desarrollo clínico innovador tiene tres fases, la fase I es la farmacocinética en personas sanas; la fase II lo aplica en pacientes muy seleccionados; mientras que la fase III lo aplica en pacientes similares a los que se le administraría en la atapa pos-



comercialización. En los estudios que involucran a medicamentos genéricos, además, se compara la farmacocinética del innovador con el genérico en personas sanas.

Hablando de lo que una sociedad debe aportar para el desarrollo de estos estudios, se requiere que los pacientes accedan de manera rápida y que los estudios sean seguros y eficientes, y cumplir con estos requerimientos es responsabilidad en gran parte de la investigación clínica. Se requiere un soporte científico sólido, la participación de CROs u hospitales, y sobre todo se necesita confiabilidad. Además se requiere un buen entorno regulatorio que acelere el acceso a medicamentos de calidad y eficientes.

Presentó datos de la participación de las distintas regiones en la investigación clínica, dijo que se realiza el 7% en Latinoamérica, y 34% en Norteamérica. En cuanto a los ensayos clínicos, se realizan el 12% en Norteamérica y empieza a aparecer en el mapa mundial India y China, pero México no aparece.

Si uno se pregunta en la actualidad en dónde haría un ensayo clínico alguna compañía europea, la respuesta es Canadá o la India.

Comentó que Canadá en el año 2011 hizo un plan para convertirse en un destino para la investigación clínica de todo el mundo, considerando principalmente que este esfuerzo iba a redundar en un beneficio de los pacientes canadienses. Se creó el llamado “Canadian Clínica Trials” que lleva a cabo el proceso de autorización de un ensayo clínico en 30 días cuando se involucran pacientes y si se lleva a cabo en personas sanas en 7 días .

Este programa ha tenido mucho éxito, y en el 2014 se hicieron más de 1000 de ensayos clínicos. Canadá además de la eficiencia de sus procesos de aprobación ofrece un muy buen aporte científico e investigadores con experiencia; hay CROs con muy buena atención al usuario. El problema principal de Canadá es que el costo es hasta tres veces más que en la india, por ejemplo.

Por otra parte la India tiene 1000 millones de personas, lo que le da gran ventaja. En este país se llevó a cabo también un programa de fomento en la investigación clínica, y al iniciarlo hicieron una prospectiva del mercado que tendrían en el 2015, calculando que sería de 1000 millones de dólares, y lo superaron ya que ahora llega a 2200 millones de dólares. En India seleccionan los medicamentos según su nivel de innovación y los procesos de aprobación de los innovadores son de 6 meses, pero si se usan en la India desde hace 4 años ya no hacen pruebas. También es una ventaja el que en India uno de los idiomas oficiales es el inglés. El principal problema que tienen es el de la baja confiabilidad de las CROs.

El Dr. Algorta resaltó que es importante considerar que el hacer un estudio clínico aporta ciencia, y también recursos para el estado, para terceros autorizados, a los voluntarios y monitores, en suma se genera toda una reactivación económica. Si uno se pregunta por



qué un patrocinador no lleva sus estudios clínicos a México, la respuesta tiene que ver con que el proceso de autorización es complejo y largo; además hay poca experiencia porque se hacen pocos ensayos clínicos.

Por otra parte enfatizó que el modelo de terceros autorizados en México es ejemplar en el mundo, que contamos con una buena ubicación geográfica, hay muy buenos médicos, y el país tiene 120 millones de habitantes. Es importante considerar que actualmente los biológicos llaman a la puerta y en México ya hay una norma en biotecnológicos

Para concluir dijo que no hay duda que México es un destino turístico y el reto es convertirse en un referente en la investigación clínica y farmacológica.

#### **Estudio post-registro (Fase IV)-Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca**

La intervención del Dr. Herrera Abarca inició mencionando que la fase IV, se realiza pos-comercialización e implica la farmaco-vigilancia, pero que como se veía en su presentación hay una diversidad de acciones que se realizan en esta fase, y es necesario realizar otros estudios en esta fase.

Comentó que hay otros elementos para clasificar las fases, y que en esa nueva clasificación éstas quedarían de la siguiente manera:

I Farmacología humana

II Estudio terapéutico exploratorio

III Estudio terapéutico confirmatorio.

IV Uso terapéuticos.

La fase IV tiene características especiales en el caso de los medicamentos genéricos y los biotecnológicos. En el caso de los genéricos se usan metodologías de las otras fases, aunque ya estén aprobados, pues tienen que cumplir los requisitos de calidad. En esta etapa es fundamental el trabajo multicéntrico, mediante trabajo en equipo, ya que si no se hace de esta manera se viene abajo todo el esfuerzo anterior.

Asimismo comentó que el nivel de conocimiento que se genera sobre los productos farmacéuticos varía en las distintas fases; en la fase III se alcanza hasta el 40%, y en la IV generan el conocimiento del verdadero potencial terapéutico en condiciones no controladas. Es en esta fase cuando se sabe de la efectividad real del medicamento estudiado.

En los estudios de fase IV se hacen el mismo tipo de estudios que en fases anteriores y tienen que tener el mismo rigor, pero tienen distintos requerimientos. Con el paso del tiempo el compuesto probado en fase IV va a generar nuevos productos, entre las que se encuentra nuevas formulaciones, por ejemplo.

Entre los análisis que se hacen en la fase IV están:

- Efectividad y eficacia.
- Farmacovigilancia; que tiene diferentes modalidades, como puede ser los estudios





a largo plazo, o en poblaciones especiales, o en combinación con otros medicamentos.

- Estudios fármaco-económicos. Ésta constituye una modalidad muy rica, que da como resultado un balance costo-beneficio (beneficio en la calidad de vida de los pacientes). Las compañías de seguros hacen estudios de fármaco-economía para determinar los tratamientos que pagan.
- Estudios complementarios de eficacia y seguridad. En este caso se analizan algunas subpoblaciones, nuevas indicaciones terapéuticas o formas farmacéuticas, o nuevas vías de administración, por ejemplo.

De los estudios de fase IV se genera información que sustentan las políticas para la compra de medicamentos por el sector salud, y la posible inclusión en el cuadro básico de los medicamentos analizados.

Con base en los resultados obtenidos, muchas veces se tiene que regresar a las fases iniciales, según los hallazgos en los casos de los estudios mencionados anteriormente. Existe el problema adicional de que se registran los efectos adversos, pero no siempre la efectividad en el tratamiento.

Para terminar el Dr. Herrera comentó que actualmente se está creciendo de manera muy importante en los estudios de los medicamentos biotecnológicos, que deben de ser considerados de manera particular. Adicionalmente dijo que se deben de ver las combinaciones de medicamentos que deben de cumplir las siguientes características para ser aprobado:

1. Que la combinación de medicamentos tenga compatibilidad fármaco-dinámica.
2. Que la interacción de los medicamentos sea sinérgica.
3. Que la combinación presente mayor seguridad clínica

### **Discusión y conclusiones.**

Algunos de los comentarios o preguntas que se realizaron al fin de la sesión son:

- Es muy importante incentivar la fabricación propia de medicamentos y dar los recursos necesarios a la investigación clínica.
- ¿Es posible que en los hospitales e instituciones de educativas se haga la investigación clínica?

Se trata de la generación de nuevos medicamentos, y no parece que sea factible que se hicieran en una instituciones pública o privada.

En la nueva reglamentación la definición del enfoque de la investigación clínica corresponde a la SEP y a las instituciones de salud, pero COFEPRIS tiene una participación muy importante.

Un problema es que el SNI valúa menos a la investigación clínica que a la investigación original; aquí el papel de COFEPRIS ha dado pautas muy importantes.



- El Dr. Soberón Mainero dijo que en EUA se está promoviendo que se hagan pruebas clínicas en EUA considerando los aspectos genéticos de la población; actualmente no se hace, pero se va a hacer y preguntó: ¿cómo ven esa posibilidad en México?
- El Dr. Algorta le contestó que no hay una respuesta clara, pues se suponía que para el 2007 ya se usaría la información genética en muchas aplicaciones terapéuticas, pero estas expectativas se han desinflado. En una publicación reciente en la revista Nature, se dice que ya no se hará. Sin embargo, sí hay una aplicación muy directa en la respuesta a los fármacos, según la velocidad de los metabolizadores. Por ejemplo mencionó el caso de los polimorfismos en el citocromo P-450 que tienen mucha importancia sobretodo en oncología o en el tratamiento con antipsicótico, ya que en el caso de matabolizadores rápidos los fármacos no van a ser eficaces; hay cada vez más recomendaciones en este caso y es cada vez más barato el secuenciar genomas completos.
- El Dr. Fabio Salamanca comentó en relación a la pregunta del Dr. Soberón que hay que hacer un esfuerzo nacional para que medicamentos innovadores en campos novedosos como la nano-tecnología también se apliquen en México. Es enormemente llamativo ofrecer un crisol genético diferente a las anglosajonas, y el IMSS es un ejemplo de que se puede descentralizar la investigación y se puede atender a una gran parte de la población. También dijo que difería con el Dr. Agorta, pues en la misma revista Nature se publicó un artículo que dice que se tienen que modificar los estudios clínicos, tomando en cuenta que varía mucho la efectividad de los diez medicamentos más usados en relación con la genética de la población.
- En relación al mismo tema el Dr. Herrera Abarca mencionó los siguientes puntos: El tema es muy importante, pero debe aplicarse con compuestos biotecnológicos en la fase III: Actualmente se estudia sólo desde el punto de vista genómico a las personas con respuesta atípica.
- La constitución genética es pertinente analizarla en las vías metabólicas involucradas en la respuesta al medicamento, para estudiar sólo lo pertinente. Parece que no es útil considerar la información genómica para reducir los costos de los estudios de fase I.
- Adicionalmente el Dr. Armando Mancilla comentó sobre este punto que se han hecho estudios de polimorfismo en la población mexicana y se encontró que nos parecemos más a los asiáticos que a los anglosajones. Adicionalmente señaló que en el Programa de Investigación Clínica del IPN, se han hecho varios estudios sobre los polimorfismos que afectan el metabolismo de distintos medicamentos.

**\*El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**