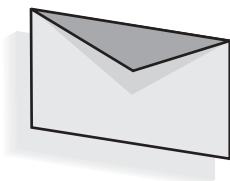


Invitamos a nuestros lectores a hacernos llegar sus comentarios los que serán publicados en esta sección. De igual forma agradecemos sugerencias y solicitudes para las que estudiaremos soluciones.



Dr Jorge Caro Letelier
Director Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Sr. Director:

Introducción: Siendo Chile un país de economía libre, su mercado está abierto a la importación de múltiples fármacos bajo la anuencia o autorización del Instituto de Salud Pública (ISP). Desafortunadamente éste no tiene la capacidad técnica y económica para ejercer un estricto control y vigilancia permanente de los medicamentos prescritos por los médicos de nuestro país, limitándose la mayoría de las veces a solicitar a los laboratorios que importan estos fármacos los antecedentes clínicos o farmacológicos según estudios efectuados en el extranjero, que acrediten la calidad, efectividad, y carencia de efectos colaterales lesivos de estos productos. Tampoco existe una investigación aleatoria, metódica, de biodisponibilidad y otros parámetros farmacológicos que aseguren la calidad de los fármacos que se expenden a nivel de farmacia, esto es aún más dramático con la venta de numerosos medicamentos genéricos que se expenden a muy bajo costo, y de dudosa procedencia y calidad.

El instituto de mayor prestigio mundial para el control y vigilancia de productos farmacológicos es actualmente la Food and Drug Administration (FDA), el cual sin embargo no está exento de errores y *mal practice*, como lo demuestran las graves irregularidades en que incurrió al autorizar el uso en seres humanos del antibiótico telitromicina, fármaco el cual ha provocado decenas de muertes por grave daño hepático, siendo actualmente motivo de investigación criminal en el Congreso de EE.UU juicio en el cual está involucrada la FDA, el laboratorio fabricante y numerosos médicos, algunos de ellos ya en la cárcel.

Antecedentes: Hace poco más de tres años (abril de 2004), la FDA aprobó el uso del Ketek, para seres humanos, lanzado por sus fabricantes como el primero de una familia de antibióticos (ketólidos) que burlaban la resistencia microbiana. Desde entonces el Ketek ha estado ligado a decenas de casos de graves daños hepáticos, lo que ha originado urgentes salvaguardias de seguridad y dos investigaciones del Congreso de EE.UU, a consecuencias de la aceptación por parte del FDA, de información fraudulenta y de metódicas de estudio o ensayos inapropiadas que llevaron a la aprobación del fármaco¹.

El Ketek es un ketólido fabricado por Sanofi-Aventis, y propuesto a la comunidad médica, como un antibiótico de primera elección para el tratamiento de las infecciones del árbol respiratorio, particularmente, la sinusitis aguda, y las reagudizaciones de las bronquitis crónicas. Este antibiótico, fue objeto de tres estudios o revisiones (review) por la FDA, desde el año 2000 al 2004, año en que fue aprobado para su uso.

En el primer estudio, los investigadores dieron cuenta de numerosas observaciones respecto a su seguridad, incluyendo múltiples potenciales interacciones con otros medicamentos, efectos peculiares sobre la agudeza visual, y una aparente asociación con hepatitis hépatocelular, con características hepatóxicas similares a otros fármacos que ya habían sido retirados para su comercialización por la FDA, por tal motivo un comité consejero federal le exigió al laboratorio, nuevos estudios clínicos a efectuarse en pacientes que pudieran requerir este fármaco.

En el segundo ensayo conocido como el 3014, se efectuó un estudio randomizado, controlado, no ciego en que sólo se comparó la tasa de incidencias de efectos adversos en pacientes que recibieron Ketek con aquellos que recibieron amoxicilina-ácido clavulánico. Para ello Sanofi-Adventis reclutó 1800 médicos a quienes les pagó hasta US \$ 400, por cada paciente incluido en dichas pruebas, contabilizando 24.000 pacientes. Este estudio se concluyó en 5 meses y pretendió demostrar que el Ketek era tan seguro como otros tratamientos. Sin embargo un examen de rutina del FDA, acerca de la rigurosidad de este estudio, reveló un fraude encubierto, con una total invención de fichas de los pacientes supuestamente estudiados por parte de algunos de los médicos contratados para este ensayo, uno de ellos que supuestamente, habría estudiado más de 400 pacientes; fue sentenciado a 57 meses de cárcel por el fraude cometido, la investigación aleatoria de otros 9 médicos reveló serias violaciones en la adecuada conducción de dicho estudio, originando sustanciales dudas sobre la rectitud de estas pruebas; al final otros cuatro de estos 9 médicos fueron llevados a una investigación criminal.

A pesar de estas denuncias, los directores de la FDA, presentaron este estudio 3014 al comité consultivo en enero del 2003 sin entregar la totalidad de la información; estos directores señalaron posteriormente que no podían entregar toda esta información pues estaba aún en proceso una investigación criminal abierta del problema. Desconociendo la totalidad de la información, el comité consultivo recomendó por 10 votos a 1 aprobar el Ketek.

Los problemas ocultados del estudio 3014, llevaron a los mismos directores de la FDA, a solicitar un tercer estudio, proponiendo como evidencia de la seguridad del Ketek mostrar resultados poscomercialización de pruebas efectuadas en el extranjero, a pesar de la poca confiabilidad de ellas, y la cual no es política del FDA, para aprobar la seguridad de un fármaco. Esta información poscomercialización de estudios realizados en el extranjero entregada por Sanofi-Aventis, fue recibida sin ninguna verificación de la calidad de estos ensayos.

Además de las graves inquietudes suscitadas acerca de la seguridad del fármaco y del fraude cometido en los ensayos, se plantearon también serias dudas sobre la real eficacia curativa del antibiótico, pues estos estudios se efectuaron a través de la metódica llamada ensayos de no inferioridad (noninferiority trials), en circunstancias que la misma FDA había recomendado que dichos ensayos no tenían suficiente validez para enfermedades infecciosas como la sinusitis aguda y las reagudizaciones de las bronquitis crónica que son de mejoría espontánea o de autorresolución, reservándose actualmente los noninferiority trials para patologías en las cuales por razones éticas no pueden usarse placebos, por ejemplo en las patologías cancerosas. La explicación dada por la FDA para aceptar como válidos estos ensayos de no inferioridad fue que los patrocinantes del fármaco habían entregado esta información, antes que la agencia acordara rechazar como válidos aquellos ensayos en patologías infecciosas de autorresolución².

Todos estos hechos llevaron a sospechar a la comisión investigadora que hubo una manifiesta presión interna sobre los revisores de la FDA para alterar sus conclusiones³.

Cuando el FDA aprobó el Ketek en abril de 2004, las autoridades sanitarias que dieron su visto bueno, señalaron que «era difícil confiar en el estudio 3014 para su aprobación», pero no revelaron ninguna de las irregularidades y fraudes cometidos, y pusieron la información proporcionada por el laboratorio de estudios poscomercializa-

ción efectuados en el extranjero, en primer lugar, sabiendo que estos estudios no era confiables y que los standards de calidad de la FDA habían sido transgredidos.

Sanofi-Aventis en el lanzamiento del producto señaló que este había sido el más exitoso en la historia de los antibióticos, igual cosa se dijo en Chile, cuando se lanzó el producto casi en la misma fecha. Siete meses después que el fármaco había sido puesto en venta se reportó la primera falla hepática aguda mortal en USA, información la cual fue revisada por la agencia sólo muchos meses después.

En enero de 2006 se reportaron tres nuevos casos de falla hepática aguda, uno de ellos fatal, sin embargo una reunión de emergencia de los directores de la FDA, concluyó en que la telitromicina era un fármaco seguro, citando como evidencia el estudio 3014, pero desconociendo el fraude y engaño que se había cometido en este estudio.

En junio de 2006, se habían ya reportado 23 nuevos casos de falla hepática aguda varios de ellos mortales ligados al uso del Ketek, y a fines del año 2006, 53 casos originados por el uso de la telitromicina.

En febrero del 2007, tres días antes que comenzara la segunda investigación del Congreso de USA, la FDA removió el estudio 3014 de su página web desconociendo su validez y un día antes de la primera audición en el Congreso del caso Ketek el día 12 de febrero de 2007, retiró su aprobación para el uso del antibiótico en la sinusitis aguda y en la exacerbación aguda de la bronquitis crónica.

Sólo hace poco más de dos meses, (abril de 2007), el laboratorio Sanofi-Aventis, retiró muy silenciosamente el fármaco de las farmacias en Chile, sin que exista hasta la fecha ningún comunicado oficial del laboratorio, ni tampoco del ISP.

Corolario

Como se decía en la introducción, nuestro país, y nuestros pacientes están expuestos al peligro de consumo de fármacos o insuficientemente estudiados o de fármacos de mala calidad, pues el ISP no tiene los medios para un control y vigilancia permanente de ellos, quedando a criterio y experiencia de los médicos evitar estos riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROSS DAVID. The FDA and the case of Ketek. *N Eng J Med* 2007; 356: 1601-4.
2. KAUL S, DIAMOND GA. Good enough: a primer on analysis and interpretation of Noninferiority trials. *Ann. Intern Med* 2006; 145: 62-9.
3. AVORN JERRY. Paying for drugs approvals-Who's using Whom? *N Eng J Med* 2007; 356: 1697-2000.

Dirección: Dr Alejandro Peña Martínez
5 Oriente 2249, Talca
e-mail: pena.martinez@gmail.com