



USO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTALES EN SITUACIONES DE EMERGENCIA

María Patricia Domínguez Echeverría. ^a

^a Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. Departamento de Sistemas Biológicos. Calzada de Hueso # 1100 Col. Villa Quietud, C.P. 04960, México, D.F. mpdomin@correo.xoc.uam.mx

RESUMEN

Introducción: Ningún fármaco es totalmente seguro, es necesario sopesar los riesgos frente a los beneficios de su uso. Si estos últimos son mayores, los organismos reguladores (FDA de los EEUU, la EMEA en la Comunidad Económica Europea y el Ministerio de Salud en Japón) aprobarán su uso. Ante la epidemia del virus del ébola (EVE) recientemente surgida en África occidental, con cinco países infectados al inicio (Guinea, Liberia, Nigeria, Senegal y Sierra Leona), la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encuentra analizando el eventual uso de medicamentos aún en fase de estudio.

Teoría: Las tragedias con medicamentos utilizados antes de completar las fases de estudio, generaron, desde 1962, el establecimiento de restricciones antes que un medicamento sea vendido en EEUU, donde se evidencie la seguridad del fármaco y su eficacia antes de su comercialización. El proceso de investigación y descubrimiento (I+D) y las fases subsiguientes hasta el lanzamiento del medicamento y su comercialización, abarcan de ocho a doce años, donde, antes de avanzar a la experimentación humana, deberán hacerse más pruebas en animales.

Metodología: Análisis de: a) Varios casos trágicos en la historia del desarrollo de los medicamentos (sulfas, dietilenglicol, thalidomida), donde *la presión social* (caso actual de la EVE), *apuró su comercialización, aún y cuando no se habían cubierto todas las fases de estudio necesarias antes de salir al mercado.* b) Literatura científica actual sobre el EVE, la cual pone en evidencia una “emergencia de salud pública” (OMS) internacional, que está presionando a las compañías farmacéuticas con apenas “ensayos clínicos parciales” para agilizar las pruebas.

Conclusiones: Los datos reportados muestran que: 1. *Sin drásticas medidas de control*, el número de casos de EVE continuará incrementándose a miles por semana en los próximos meses. 2. Por ello, se incrementará la comercialización de fármacos todavía en fase de estudio.

1. INTRODUCCIÓN

La fase moderna del proceso llevado a cabo por los organismos administradores del manejo de fármacos y alimentos (FDA) para aprobar su uso, empezó en 1938, con un *decreto* (inédito en los Estados Unidos), de la ley federal de alimentos, drogas y cosméticos, que requirió la *evidencia de seguridad del fármaco* antes de legalizar su comercialización. Esto se generó a raíz de la intoxicación masiva en los Estados Unidos en 1937, con el *elixir de sulfanilamida* un preparado de la sulfanilamida, que causó la muerte a 100 personas por insuficiencia renal al haber usado dietilenglicol (anticongelante para automóviles) como solvente de la sulfanilamida sin haber realizado ninguna prueba previa de toxicidad antes de usar el



producto. La respuesta social ante este incidente, llevaron a la aprobación de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 (FDA, 1938).

Posteriormente, para 1962, la ley de 1938 fue modificada bajo la enmienda de fármacos de Kefauver-Harris, la cual estableció que el patrocinador (el laboratorio farmacéutico en cuestión) tenía que demostrar no sólo la eficacia del medicamento, sino además su seguridad, todo esto a raíz de los efectos teratogénicos de la talidomida al ser consumida durante la gestación. Este evento logró la necesidad de reforzar los estudios sobre la seguridad del fármaco, haciéndolos más extensos y severos, antes de avanzar a la última fase de experimentación humana. Para 1967, se estableció, además, la necesidad de que cada paciente diera su consentimiento firmado en una nota hospitalaria, antes de participar en estudios de nuevos medicamentos.

2. TEORÍA

En relación a las regulaciones, las tres agencias más relevantes que aprueban el uso de fármacos y medicamentos para uso humano son: la FDA de EEUU, la EMEA de la Comunidad Económica Europea y el Ministerio de Salud en Japón. De estas agencias, la más antigua es la Administradora de Medicinas y Alimentos [Food and Drug Administration (FDA)], que es la encargada de *autorizar* la comercialización de los nuevos medicamentos en los Estados Unidos, una vez que ha revisado todos los resultados de los ensayos realizados en las diferentes fases que conlleva un nuevo medicamento. En sí, la FDA es una agencia verificadora de los ensayos realizados por los expertos y lo que hace es determinar la seguridad del fármaco en cuestión para poder ser comercializado; está encargada también de revisar las indicaciones del uso del fármaco, la pertinencia del folleto de uso, la dosis recomendada, las advertencias, los efectos secundarios, las contraindicaciones. El momento en el cual actúa la FDA, es cuando están listos los ensayos pre-clínicos en animales, y el fármaco está listo para ser ensayado en humanos.

Para 1999, la FDA aprobó, en el transcurso del año, 83 productos farmacéuticos, de los cuales 35 eran nuevas entidades moleculares (NEM). De estos fármacos, 25 fueron considerados de prioridad y recibieron un tratamiento acelerado de revisión de sólo seis meses por ser calificados como un avance terapéutico significativo (Mihm, 2006). En este sentido, cabe comparar que la revisión de los resultados de las pruebas efectuadas a los fármacos, la FDA se tomó al menos seis meses para dar el fallo, tomando en consideración que esos fármacos ya habían concluido las pruebas de la última fase en humanos.

Por otro lado, la Agencia europea para la evaluación de productos medicinales (EMA), con sede en Londres, empezó en funciones en 1995. Opera para la Comunidad Europea, y es la encargada de autorizar productos medicinales para uso humano y veterinario. En su funcionamiento, depende de la cooperación de otras dependencias nacionales de los estados miembros de la Comunidad Europea, y actúa como una interfase entre ellos. Esta organización funciona en dos vías para la aprobación de los medicamentos: el *procedimiento centralizado*, consiste en dirigir las solicitudes directamente a la EMA, la cual genera una sola autorización de comercialización que será válida para toda la Unión Europea, dentro de un plazo máximo de 210 días. Para los productos derivados de la biotecnología, este



procedimiento, es el obligatorio. La otra alternativa, es el *procedimiento descentralizado*, en el cual las solicitudes se presentan a los estados miembros seleccionados por el propio postulante, y el reconocimiento opera, de acuerdo a un mutuo reconocimiento de autorización de las autoridades nacionales. En el caso que no sea posible lo anterior, la EMEA actúa como árbitro. En cuanto a los resultados de las solicitudes, en 1999 la EMEA aprobó 41 solicitudes para nuevos medicamentos y 33 para NEM (Mihm, 2006).

Un punto importante a ser resaltado, es otro papel que desempeña la EMEA, igual a la FDA, que consiste en llevar un registro de las reacciones adversas hacia los medicamentos, ocurridas a nivel mundial. Es alarmante que estas notificaciones hayan ido en aumento en los últimos años. Se tienen datos de que en 1997 se procesaron 1,812 notificaciones de reacciones inesperadas; en 1998, fueron 4,417, y, en 1999, de 8,878.

La tragedia de la talidomida. Para nuestro propósito, es importante mencionar un pasaje de este fármaco en 1962, durante la gestión de John F. Kennedy, el cual, junto con la prensa americana, empezó a presionar al inspector de la FDA, el Dr. Frances Oldham Kelsey, PhD., M.D., (originario de Vancouver Island, B.C., que se encontraba, en 1960, practicando la medicina en la facultad de la Universidad de Dakota Sur cuando aceptó la oferta de ser un oficial de la FDA) para que empezara a aplicarse la talidomida. A pesar de la presión, Kelsey no estaba seguro de su aplicación, pues consideró que no tenía los datos suficientes sobre su eficacia y seguridad. Dentro de estas dudas, la principal se refería a la falta de datos sobre si el fármaco atravesaría la placenta. No tenía datos clínicos al respecto; pero, si los hubiera disponibles, tampoco serían enteramente confiables. Para esa fecha, la aprobación de la FDA no requería ensayos clínicos. Sin embargo, a contrapelo de la negativa de Kelsey para aprobar el medicamento, los “ensayos clínicos” de la talidomida involucraron la distribución de más de dos millones de tabletas de talidomida a aproximadamente 20,000 pacientes distribuidos a través de la nación; aproximadamente 3,760 mujeres estaban en edad de concebir, y, al menos, 207 entre ellas, estaban embarazadas. Más de mil médicos participaron en este “ensayo”, pero pocos rastrearon a sus pacientes después de haberle administrado medicamento. El resto ya lo sabemos. A partir de este episodio, en 1962 los legisladores comenzaron a poner restricciones a la vigilancia y aprobación antes de que un medicamento sea vendido en los Estados Unidos, requiriendo que los laboratorios prueben que sus medicamentos son efectivos y seguros para ser vendidos en los Estados Unidos. Actualmente, la aprobación de un medicamento puede tomar entre ocho y doce años, involucrando pruebas en animales y pruebas reguladas en humanos.

3. METODOLOGÍA

Análisis de: a) Varios casos trágicos en la historia del desarrollo de los medicamentos (sulfas, dietilenglicol, talidomida), donde *la presión social* (caso actual de la EVE), *apuró su comercialización, aún y cuando no se habían cubierto todas las fases de estudio necesarias antes de salir al mercado.* b) Literatura científica actual sobre el EVE, la cual pone en evidencia una “emergencia de salud pública” (OMS) internacional, que está presionando a las compañías farmacéuticas con apenas “ensayos clínicos parciales” para agilizar las pruebas.



4. CONCLUSIONES

Los datos reportados a la fecha, muestran que:

1. En la actual epidemia del ébola, las prioridades fundamentales deben ser adecuadas por el *staff*, para que lleven a cabo una rigurosa identificación, vigilancia y cuidado de los pacientes y contactos primarios; un estricto aislamiento de los pacientes, buen cuidado clínico.
2. Una disposición rápida, culturalmente sensitiva de los cadáveres infecciosos.
3. Debe haber un control llevado a cabo contra tiempo, convenciendo a los líderes de la comunidad y el *staff* de salud, que *las prácticas de aislamiento y el entierro rápido de los muertos*, son un mandato primordial.
4. Los pacientes pueden ser bien cuidados en improvisadas condiciones locales.
5. Solamente el *staff* entrenado, calificado, y propiamente equipado, debería tener contacto con los pacientes infectados.
6. Los pasos anteriores en la actual epidemia del virus del ébola (EVE), pueden ayudar a controlar la epidemia.
7. Los datos virológicos, clínicos, epidemiológicos y descripciones antropológicas de la epidemia, permitirán la comparación con las otras epidemias del virus del ébola que han ocurrido desde 1976 y ayudarnos a prepararnos para futuras epidemias.
8. Por ello, sin *drásticas medidas de control*, el número de casos de EVE continuará incrementándose a miles por semana en los próximos meses.
9. Y se incrementará la comercialización de fármacos todavía en fase de estudio. En este sentido, el proceso de investigación y desarrollo sin duda continuará, pero se acortarán o eliminarán las fases clínicas finales de las pruebas.
10. Asimismo, la *sociedad tendrá que pronunciarse sobre los aspectos éticos y legales de todos estos avances* que, si bien son impresionantes, mantienen vigente el gran desafío actual y que es *garantizar el acceso a medicamentos esenciales* en este caso, contra la EVE, a una gran mayoría de la población mundial que aún no lo tiene.
11. Básicamente, aplicar terapias específicas que afecten sólo a los órganos blancos y con la menor cantidad de efectos adversos posible, ya que en el caso de los sobrevivientes del EVE, varios de sus órganos quedaron dañados. Por ello, se habla de trasplantes de tejidos y células para regenerar aquéllos dañados y que podrían, incluso, extender la duración de la vida.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Bremann, Joel, M.D., and Johnson, Karl, M.D. (2014). "Ebola then and now." *n engl j med* 371;18 , october 30, 2014
2. Hamowy, Ronald. (2010). "Medical disasters and the growth of the FDA." Independent Policy Report, FDA.
3. Mihm, Stephen. (26 de Agosto, de 2006). "A tragic lesson" (en inglés). *The Boston Globe*. Consultado el 28 de marzo de 2014.