

## Carta al Editor

### Crónica de una muerte anunciada: El valor del análisis crítico de la información científica, caso de la “Proteína C Activada”.

La fabricación y comercialización de medicamentos en el mundo está liderada por compañías farmacéuticas multinacionales que tienen presencia en la mayoría de los mercados.

La industria farmacéutica en la última década ha tenido un crecimiento exponencial con una dimensión en el comercio mundial de medicamentos medido por las ventas de todas las compañías en los principales mercados, de las cuales se documentan cifras mayores a los US \$813.500 millones en el año 2009, con un incremento anual promedio de un 3%.

Este gran crecimiento económico es secundario al lanzamiento constante de nuevos medicamentos en el mercado, los cuales son comercializados como innovaciones terapéuticas que vienen a llenar necesidades terapéuticas no cubiertas actualmente en el mercado.

Las compañías farmacéuticas realizan grandes campañas publicitarias dirigidas hacia los diferentes sectores de la sociedad, con el fin de dar a conocer estos nuevos medicamentos, las cuales van enfocadas no solo para informar al prescriptor sino también a los pacientes, en aras de vender la idea de la “gran innovación” que constituye el nuevo producto.

El medicamento Xigris®, cuya denominación común internacional corresponde a *Proteína C Activada*, es una versión recombinante de la proteína C endógena producida mediante ingeniería genética a partir de una línea celular humana establecida. Es un medicamento que inició su fase de estudios preclínicos tomando en cuenta el rol que juega la Proteína C endógena en la respuesta inflamatoria local y sistémica en pacientes con *shock séptico severo*, la patología que tiene una alta mortalidad y pocas opciones terapéuticas disponibles que hayan documentado un beneficio terapéutico real.

El primer ensayo clínico aleatorizado (PROWESS Trial)<sup>2</sup> se inició en el año 2001 y tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes con diagnóstico de *shock séptico severo* asociado a disfunción multiorgánica, llama la atención que el estudio fue patrocinado por la misma compañía farmacéutica creadora del medicamento (Ely Lilly). El protocolo del estudio establecía claramente los criterios de inclusión, exclusión, tiempos de tratamiento y tratamientos concomitantes, entre otros, no obstante, durante los primeros meses del estudio no se logró establecer una diferencia contra placebo estadísticamente significativa que se inclinara a favor del medicamento, por consiguiente este protocolo fue modificado bajo recomendación de los patrocinadores del estudio y posteriormente se logró alcanzar una diferencia estadísticamente significativa en la variable primaria: mortalidad, a los 28 días

de tratamiento con la Proteína C Activada, sin embargo, se documentó también un riesgo significativamente aumentado para el desarrollo de hemorragias.

El estudio fue ampliamente criticado debido a la violación que sufrió el protocolo preliminar; a pesar de esto, los resultados de este estudio permitieron el registro del medicamento en las agencias reguladoras (FDA, EMA, AEMPS) lo que permitieron su comercialización con una única indicación oficial: *manejo de pacientes adultos con sepsis severa asociado a fallo multiorgánico que presentan un alto riesgo de muerte*.

El laboratorio fabricante del medicamento inició la promoción y comercialización del fármaco; el cual fue incorporado en varias guías internacionales como terapia para el manejo de pacientes con sepsis severa asociado a fallo multiorgánico que presentan alto riesgo de muerte, entre ellas se destacó la Guía *Surviving Sepsis* del año 2008<sup>3</sup> la cual recomendaba el uso de la Proteína C activada como parte del tratamiento estandarizado para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

Posteriormente, se realizaron varios ensayos clínicos aleatorizados con el fin de esclarecer el rol terapéutico de este medicamento ante las dudas planteadas en el primer estudio.<sup>4,6</sup> Los mismos tuvieron resultados variables y discordantes entre ellos, algunos demostraron un efecto marginalmente positivo en la mortalidad mientras que otros no demostraron ningún efecto positivo, más bien, documentaron un incremento en los efectos adversos severos como las hemorragias.

En nuestro país el medicamento también fue registrado en el Ministerio de Salud y tuvo una gran aceptación por parte de los médicos, consecuentemente se presentaron varias solicitudes para su inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, con base en las recomendaciones de las guías clínicas y su indicación oficial.

Como ocurre con cualquier otro medicamento que se presenta para inclusión a la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, el proceso de *Selección* se basa en el análisis crítico de la información científica con fundamento en la Medicina Basada en la Evidencia y el Uso Racional de Medicamentos; luego, junto con un análisis de los aspectos epidemiológicos, farmacológicos y económicos. Bajo este paradigma, se realizaron varias revisiones de la información disponible sobre este medicamento que coincidieron en concluir la limitación existente sobre el uso de este medicamento. Asimismo, se valoró una revisión sistemática con meta-análisis publicada por la Fundación Cochrane<sup>7</sup> la cual analizó los estudios clínicos aleatorizados realizados con este medicamento y concluyó que no existió una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad con el uso de *Proteína C Activada* pero sí un riesgo significativamente mayor de hemorragias; por ello de forma explícita se recomendó que a menos que se obtengan más pruebas que clarifiquen un efecto beneficioso del medicamento mediante ensayos clínicos aleatorizados adicionales, los diseñadores de

políticas, los médicos y los investigadores no deben promover el uso de la *Proteína C Activada*.

En vista de lo anterior y con base en la información científica disponible el uso de este medicamento no fue apoyado para uso en pacientes atendidos en la Caja Costarricense del Seguro Social.

Posteriormente, el medicamento Proteína C Activada marca comercial Xigris® fue retirado del mercado farmacéutico internacional por el Laboratorio fabricante, debido a la publicación de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado solicitado por la autoridad europea como requisito para continuar su utilización regional. Los resultados del estudio clínico no demostraron una diferencia estadísticamente significativa en la variable mortalidad a 28 días con el uso del medicamento comparado con placebo, y evidenció que dejaba al paciente expuesto a los potenciales efectos adversos graves (hemorragias, choque anafiláctico y otros) atribuidos al uso del fármaco, tal y como se había publicado años antes en la revisión sistemática de la Fundación Cochrane y de acuerdo con los informes técnicos realizados en la CCSS.

La moraleja de esta experiencia nos hace reflexionar sobre la importancia de analizar adecuadamente la información científica en el ámbito clínico, en procura de garantizar a los pacientes atendidos en la CCSS las mejores opciones terapéuticas sin exponerlos a riesgos innecesarios,

En conclusión, la información científica que apoya el uso de los diferentes medicamentos debe ser analizada de manera crítica, objetiva con el fin de establecer el valor intrínseco del medicamento. Este caso ilustra que las indicaciones oficiales dadas por organismos internacionales de referencia o la recomendación de uso en guías de práctica clínica, no siempre aseguran una relación riesgo/beneficio favorable para el paciente y no garantizan que la eficacia terapéutica fue objetivamente documentada.

**Nota aclaratoria:** La realización de este trabajo no tuvo contribución económica externa por terceros ni se hizo bajo conflictos de interés con empresas farmacéuticas o de otra índole.

*Carlos Fonseca-Gamboa<sup>1</sup>*

*Desirée Sáenz-Campos<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Dirección de Farmacoepidemiología,*

*Caja Costarricense de Seguro Social.*

<sup>2</sup>*Dpto. Farmacología y Toxicología Clínica,*

*Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.*

---

## Referencias

---

1. Indira Briceño M.D. Revisión: Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2:164-178.
2. Salmaan K, John W, Krista A, Eric R. Recombinant Human Activated Protein C, Drotrecogin Alfa (activated): A Novel Therapy for Severe Sepsis. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1389-1402.
3. Phillip D, Jean M, Henry M, Herwig G, Thierry Cal, Jonathan C. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:536-555.
4. Nadel S, Goldstein B, Williams M, Dalton H, Peters M, Macias W. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836-43.
5. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE, Russell JA. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:2051-9.
6. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004; 125: 2206-16.
7. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 10, Art. No. CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub3 Recuperado el 09 de Noviembre de <http://www.cochrane.org>.