

Entretelones del caso Vioxx

¿Quién se hace responsable?

Mala praxis científica y farmacológica: "Por el camino van quedando los pacientes afectados", advirtió el Sindicato Médico del Uruguay cuando se conoció el caso Vioxx

WALTER PERNAS

Desde que el laboratorio Merck & Co. anunció que retiraba voluntariamente del mercado el promocionado Vioxx (nombre comercial del rofecoxib, inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa, Cox2) a la luz de un estudio que reveló el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en tratamientos prolongados, las intrigas de este caso recorren el mundo.

La discusión sobre la ética y las garantías que deben rodear la creación de nuevos fármacos recobra fuerza.

En Estados Unidos la peripetia parece recién comenzar: los abogados se preparan a la vista de millonarias indemnizaciones y la Administración de Alimentos y Drogas de ese país (FDA, según sus siglas en inglés), debe sortear complejas "internas" y veladas acusaciones.

Es que un mes después que el rofecoxib dejó de venderse, la FDA publicó en su página web un informe que plantea la posible relación entre el consumo de la sustancia y 27.785 infartos agudos de miocardio

(IAM) y fallecimientos entre 1999

2003 en Estados Unidos. Al mismo tiempo un metaestudio publicado por la revista científica *The Lancet* sostuvo que la existencia del riesgo cardiovascular existía desde el año 2000.

EN URUGUAY

Al día siguiente de que Vioxx fue retirado del mercado (el 30 de setiembre), el Ministerio de Salud Pública (MSP) prohibió la "ven-



ta de medicamentos que contengan como principio activo rofecoxib", y publicó su lista. Por su parte, el Comité Ejecutivo del Sindicato Médico del Uruguay (SMU) expresó en un comunicado, el 12 de octubre, su "honda preocupación por la reiterada práctica de retirar fármacos del mercado de consumo, fundada en hallazgos clínicos de efectos colaterales inesperados y graves". Esta circunstancia "indicaría que las instancias científicamente válidas para poner en circulación un nuevo producto, no se estarían cumpliendo. (...) Por el camino van quedando los pa-

El SMU subrayó "la preocupación ética sobre las garantías que deben rodear la creación de nuevos fármacos para uso humano". Recomendó "a las autoridades sanitarias, a los médicos, instituciones de salud y a la población en general, tomar las debidas precauciones y recaudos para la incorporación de nuevos fármacos".

DECLARACIONES CRUZADAS

Mientras las noticias acerca de los posibles efectos colaterales del uso prolongado de rofecoxib continuaban circulando en las revistas científicas y portales médicos del mundo, en

Uruguay el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República se hacía eco y lanzaba una "alerta sobre el uso de los inhibidores de la Cox2".

En un memorando con fecha 21 de octubre recomendó que "hasta tanto no disponer de mayor información sobre la seguridad de estos fármacos debería limitarse el uso en aquellas patologías donde no puedan ser sustituidos

por otros AINE (antiinflamatorios no esteroideos) de conocida eficacia y seguridad".

Según los técnicos de la Universidad, la evidencia de la "bibliografía internacional" indica que aquellos pacientes que reciben la medicación "han tenido un mayor riesgo de eventos adversos". Advirtieron, empero, que "no contamos con datos en nuestro país".

La última afirmación no pasó desapercibida para la Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines (CEFA), que cuestionó la solidez científica de la alerta lanzada. Recordó que el medicamento fue retirado por una decisión empresarial basada en un estudio clínico propio, prospectivo, y randomizado, controlado con placebos y no imposición de ninguna agencia regulatoria.

"Llama la atención que ante la conducta seria y responsable de un laboratorio retirando del mercado un producto, se extrapolen las conclusiones a otros medicamentos que tienen el mismo mecanismo de acción (inhibidores Cox2), aunque diferente principio activo, y cuya seguridad no está cuestionada mundialmente, pudiéndose generar de ese modo una alarma injustificada cuando no se cuenta con información concluyente a la fecha", señaló la Cámara.

EL INFORME GRAHAM

David Graham, investigador de la FDA, dirigió el estudio que concluyó que "rofecoxib incrementa el riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte súbita" (1).

La investigación hace una estimación de los posibles efectos del uso de Vioxx en la población estadounidense: "Durante los años 1999 y 2003, se dispensaron en Estados Unidos



cientes afectados por los efectos adversos no señalados en las etapas de investigación, por una eventual precipitación en la fase de comercialización", apuntó la declaración.

92.791.000 recetas de rofecoxib, de las cuales el 17,6% fueron de más de 25 mg diarios”.

“Combinando esto con los datos sobre la duración media de las prescripciones, calculamos que el riesgo observado en este estudio arrojaría un exceso de 27.785 casos de infarto de miocardio y muertes súbitas”, agregó.

El portal elmundosalud.es, sostuvo que los resultados de esta investigación habían sido adelantados en agosto durante un congreso. El informe final está fechado el 30 de setiembre (el mismo día en que el medicamento fue retirado) y fue publicado en la página web de la FDA el 2 de noviembre.

El portal informó que los investigadores de la FDA “han descubierto un hecho curioso: naproxeno no es cardioprotector sino que en realidad puede suponer un aumento de estos riesgos”.

“El asunto resulta de interés para la polémica de Vioxx porque el primer estudio -conocido como estudio Vigo, financiado por la propia Merck Sharp & Dohme (MSD)- que sugería que el superanalgésico tenía riesgos coronarios lo comparaba con naproxeno. El riesgo cardiovascular era cinco veces mayor, pero el fabricante atribuyó la diferencia no a que Vioxx era ‘peligroso’, sino a que naproxeno era cardioprotector”⁽²⁾.

The New York Times reveló la exis-

tencia de correos electrónicos internos de la agencia que reflejan “tensión” a raíz de la difusión del informe. “Hubo una serie de e-mails generados dentro de la FDA que fueron realmente un esfuerzo por retrasar la publicación de nuestro estudio”, declaró al diario neoyorquino David Campen, coautor del trabajo.

LA DEFENSA

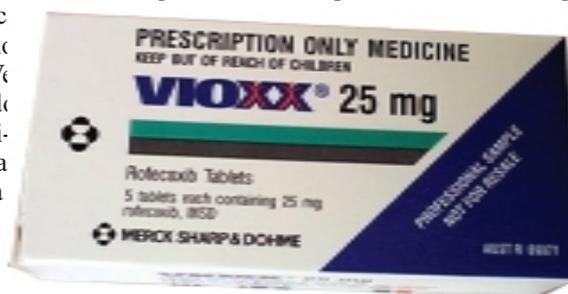
Los fabricantes de Vioxx se defienden y señalan que el retiro del medicamento fue en forma voluntaria. El laboratorio informó en su página web que la decisión de la compañía se basa en la nueva información reclectada durante tres años por el estudio APPROVe. El mismo fue diseñado para evaluar la efectividad de Vioxx 25 mg para prevenir la recurrencia de pólipos colorrectales en pacientes con antecedentes de adenomas colorrectales.

“En este estudio existía un aumento en el riesgo relativo de acontecimientos cardiovasculares confirmados, como infarto de miocardio y apoplejía, a partir de los 18 meses de tratamiento en los pacientes que tomaban Vioxx, en comparación con los que tomaban placebo.

Los resultados de los primeros 18 meses del estudio APPROVe no mostraron un aumento en el riesgo de acontecimientos car-

diovasculares con Vioxx, y, a este respecto, son similares a los resultados de dos estudios controlados por placebo descritos en el actual etiquetado de Vioxx en Estados Unidos”⁽³⁾.

Agrega: “Los resultados del estudio Vigo publicado en marzo de 2003, demostraron que el riesgo de toxicidad gastrointestinal con Vioxx era menor que con naproxeno, pero indicaron un aumento en el riesgo de acontecimientos cardiovasculares frente a naproxeno. Sin embargo, en otros estudios, incluidos los estudios de Merck Fase III que fueron la base para la aprobación reglamentaria del producto, no



hubo un aumento en el riesgo de acontecimientos cardiovasculares con Vioxx comparado con el placebo o con otros antiinflamatorios no esteroideos que no fueran naproxeno”⁽⁴⁾.

LO QUE SE TEMÍA

La revista científica The Lance reavivó la polémica. Un estudio realizado en la Universidad de Berna, que fue divulgado el 5 de noviembre, asegura que la evi-

dencia sobre el riesgo de rofecoxib existía desde al año 2000.

“Nuestros hallazgos indican que rofecoxib debería haber sido retirado varios años antes”, escriben en las conclusiones los autores del trabajo.

La investigación estuvo basada en la revisión de 18 ensayos aleatorios y 11 estudios observacionales localizados en las bases de datos bibliográficas de la FDA. “Incluimos todos los ensayos aleatorios con pacientes con patologías musculoesqueléticas crónicas que comparaban rofecoxib con AINE o placebo, así como estudios caso-control de riesgo cardiovascular y naproxeno”⁽⁵⁾.

Según el análisis, a fines de 2000 el riesgo relativo de IAM en ensayos aleatorios era de 2,30 (52 infartos en 20.742 pacientes). El riesgo relativo era apenas variable entre los diferentes grupos de control o la duración del ensayo.

En un comunicado, MSD rechazó las conclusiones del trabajo y señaló que los datos no son nuevos ni exhaustivos. Desde su lanzamiento al mercado mundial en 1989, Vioxx se comercializó en más de 80 países. Las ventas mundiales en 2003 alcanzaron los 2.500 millones de dólares. ■

1 - www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxgraham.pdf. 2 - www.elmundosalud.com. 3 - www.viox.com. 4 - Ibid. 5 - http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf.

