ROFECOXIB. Daños colaterales de un fármaco polémico.

Natalia Paula Mango Vorrath, Silvia Laura Giménez.
Dr. Oliverio Hobecker, Dr. Victor Ariel Guayán.

RESUMEN

OBJETIVOS: Analizar en forma cronológica los eventos suscitados a partir de la comercialización de rofecoxib.

METODO: Revisión Bibliográfica.

DESARROLLO: El 21 de mayo de 1999 la FDA concedió la aprobación a Merck para comercializar el rofecoxib (Vioxx). En agosto del año 2001 estudios publicados en la revista JAMA ponen en entredicho la seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2. En septiembre 2001 La FDA envía una carta de advertencia a Merck. En diciembre del 2001 se publica otro artículo que cuestiona la seguridad cardiovascular del fármaco. En abril del 2002 la FDA ordena que se modifique el etiquetado de rofecoxib. Hasta agosto del año 2004 se fueron elaborando nuevos estudios que ponían en duda la seguridad del fármaco. En septiembre del año 2004 se concluye el estudio APPROVE que será decisivo para eliminar a Vioxx del mercado. En septiembre del año 2004 Merck, en forma voluntaria, retira el medicamento del mercado. El 30 de septiembre del 2004 la ANMAT decide retirar del mercado todos los productos que contengan Rofecoxib.

CONCLUSION: Habiendo suficientes datos que cuestionaban la seguridad de rofecoxib, los mecanismos competentes faltaron en su responsabilidad como organismo de control. Esto lleva a pensar que muchos fármacos actualmente en el mercado podrían carecer de seguridad al reproducir lo sucedido con rofecoxib.

INTRODUCCION

En el año 1999 la (FDA) concedió la aprobación a Merck para comercializar el rofecoxib (Vioxx), un fármaco con la capacidad de inhibir de forma selectiva la enzima ciclooxigenasa 2 (cox-2). Estas tienen la misma eficacia sin los potenciales efectos secundarios de los AINE no selectivos que actúan sobre la COX-2, responsable de la inflamación en las enfermedades reumáticas, pero también sobre la COX-1, que confiere protección al estómago.^{1,2}

Al poco tiempo de haberse lanzado al mercado fueron publicados los primeros estudios VIGOR (Investigación de los Resultados Gastrointestinales de VIOXX)³ Y APROVE (la Prevención del Pólipo Adenomatoso con Vioxx)⁴ que cuestionaban la seguridad cardiovascular de dichos fármacos.

Estos estudios no generaron una respuesta inmediata en los organismos responsables de control (FDA, ANMAT, etc.). Tuvieron que pasar dos años para que dichos organismos tomen medidas poco enérgicas y el 30 de septiembre de 2004, después de que más de 80 millones de pacientes habían tomado esta medicina y las ventas anuales habían cubierto \$2.5 mil millones, la compañía retiró la droga debido a un exceso en el riesgo de padecer infarto de miocardio. La FDA calcula que, sólo en EEUU, rofecoxib pudo haber producido unos 27.000 casos de infarto y muertes súbitas desde 1999.¹

DESARROLLO

El 21 de mayo de 1999 la FDA concedió la aprobación a Merck para comercializar el rofecoxib (Vioxx)^{1,5} una 'superaspirinas' que se anunciaban con un reclamo en principio irresis-

tible: la misma eficacia sin los potenciales efectos secundarios de los AINES. La clave era la acción selectiva de la nueva generación de antiinflamatorios sobre la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2). Los AINES actúan sobre la COX-2, responsable de la inflamación en las enfermedades reumáticas, pero también sobre la COX-1, que confiere protección al estómago.²

Muy pronto surgieron estudios que ponían en duda la seguridad del fármaco en cuestión, estos fueron el estudio VIGOR³ y CLASS⁶, publicados ambos en el año 2000.

El primero de los trabajos comparó rofecoxib con uno de los AINE, naproxeno. Según los resultados de la investigación, los pacientes que consumían dosis máximas de rofecoxib tenían menos riesgo de padecer complicaciones gastroduodenales, pero más probabilidades (0,1% en naproxeno por 0,4% en rofecoxib) de sufrir un infarto.

Aunque el ensayo CLASS no encontró diferencias en la incidencia de efectos secundarios cardiovasculares entre celecoxib [Celebrex] e ibuprofeno o diclofenac, debemos tener en cuenta que este estudio duro un año pero los resultados de basaron en el informe de los primeros seis meses^{7,8} como lo afirma Marcia Angell, directora durante dos décadas de la revista 'The New England Journal of Medicine' y considerada una de las 50 personas más influyentes del sector sanitario: «Sabemos que los fármacos funcionan porque las compañías farmacéuticas no pueden introducir nuevos productos en el mercado hasta que han llevado a cabo estudios que muestren que son seguros y eficaces»... «Pero esto plantea otra cuestión. ¿Podemos creer en esos estudios? Los ensa-

vos pueden manipularse de una docena de maneras, y ocurre todo el tiempo»²

«Una de las formas más comunes de alterar los ensayos es presentar sólo parte de los datos. Eso ocurrió con un ensayo clínico del fármaco Celebrex [celecoxib]», escribe la especialista, que menciona un artículo publicado en 'JAMA'⁶, junto con un editorial favorable a las conclusiones del trabajo, que comparó celecoxib con otros dos fármacos. Tras su publicación los editores supieron que los resultados se basaban en los seis primeros meses del trabajo, que había durado un año.²

En agosto del año 2001 nuevos estudios (Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors) publicados en la revista JAMA ponen en entredicho la seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2.⁹

En septiembre 2001 La FDA envía una carta de advertencia a Merck por lanzar una campaña publicitaria dirigida a los médicos, la que **minimizaba los riesgos del producto**.¹⁰ Esta advertencia se basaba en que un ensayo clínico financiado por el propio fabricante afirmaba que en los usuarios del analgésico se cuadruplicaban el riesgo de eventos coronarios con respecto a los que tomaban un antiinflamatorio clásico (naproxeno).

En noviembre del año 2001 se comienza un estudio denominado APPROVe (Adenomatous polyp prevention on viox) ⁴

En diciembre del 2001 se publica otro artículo que cuestiona la seguridad cardiovascular del fármaco realizado por E. Topol y publicado en la revista JAMA.¹¹

En abril del 2002 la FDA ordena que se modifique el etiquetado de Vioxx. Le permite hablar de sus bondades gastrointestinales, pero deberá incluir una advertencia sobre sus riesgos cardiovasculares.¹²

No fue hasta el **8 de febrero de 2001**, que la FDA y el Comité Asesor de Artritis se encontraron para discutir la preocupación sobre los riesgos cardiovasculares potenciales asociados con el rofecoxib. Permanece incierto por qué la FDA esperó dos años después de su revisión y aprobación del rofecoxib para dirigir esta reunión.¹ Relacionando el tiempo transcurrido entre los primeros estudios que revelan ciertos riesgos y la intervención de la FDA la pregunta que debe responderse es: "¿Por qué ha llevado tanto tiempo reconocer los riesgos? "Me temo que la FDA ha estado un poco intimidada por las demandas de la industria como para funcionar como un buen regulador", comenta Jerry Avorn, profesor asociado de medicina en la Universidad de Harvard.¹³

Un informe del diario El Mundo agrega: "Hubo un tiempo en el que la industria farmacéutica tenía prestigio. No hay que remontarse

mucho, tan sólo a los inicios de la década de los 80. En esos años el sector comenzó un desarrollo vertiginoso que lo convirtió en el más rentable de EEUU y en uno de los principales del mundo, un formidable negocio situado en ocasiones por encima de los bancos o las petroleras a costa de que la cara más agresiva del capitalismo se adueñase de una industria esencial para la salud de la población y el desarrollo científico".²

«Ahora principalmente una máquina de marketing para vender fármacos de dudoso beneficio, esta industria usa su riqueza y su poder para coartar a cada institución que pueda situarse en su camino, incluido el Congreso de EEUU, la agencia del medicamento en este país (FDA), los centros académicos de medicina y la propia profesión médica». Lo afirma tal cual, palabra por palabra, Marcia Angell.²

En noviembre del 2002 la farmacéutica Merck intenta nuevas artimañas para publicitar sus medicamentos sin mencionar sus riesgos. El cual es denunciado por 'The Wall Street Journal' quien aclara que esta es la última estrategia de las compañías farmacéuticas para proclamar las bondades de sus productos sorteando la obligación de advertir de sus riesgos.¹⁴

Hasta agosto del año 2004 se fueron elaborando nuevos estudios que ponían en duda la seguridad del fármaco ¹⁵⁻²¹

En agosto del año 2004 se presentan los datos de un estudio realizado por la FDA: las personas que consumen la dosis más alta de rofecoxib triplican su riesgo cardíaco. Tras revisar los datos de casi un millón y medio de personas adscritas a la aseguradora sanitaria Kaiser Permanente (de las que casi 27.000 habían tomado rofecoxib), se vio que los que recibían la dosis máxima de este fármaco tenían tres veces más probabilidades de sufrir un infarto de miocardio o muerte súbita, en comparación con individuos que no habían consumido analgésicos en, al menos, los últimos dos meses.²²

En septiembre del año 2004 se concluye el estudio APPROVe (prevención adenomatous Polyp on Vioxx) aproximadamente dos meses antes de su terminación prevista. Este estudio buscaba determinar si la droga podría prevenir el nuevo crecimiento de pólipos adenomatosos en personas con antecedentes previos. Fueron seleccionados al azar 2.586 participantes de 108 centros en 29 países para recibir 25 mg. de rofecoxib diario o un placebo por tres años desde el año 2001 al 2004. Con respecto al riesgo cardiovascular se demostró que de 46 (3.5%) de los 1287 pacientes que consumían rofecoxib había confirmado diariamente acontecimientos cardiovasculares. Y 26 (1.9%) pacientes de los 1.299 pacientes que tomaban placebo tuvieron eventos cardiovasculares

haciendo necesario el cese prematuro del ensayo y la decisión a discontinuar el tratamiento con el rofecoxib.¹ Cada grupo, sin embargo, tenía el mismo número de muertes y no todos fueron relacionados con eventos cardiovasculares.²³

En septiembre del año 2004 Merck, en forma voluntaria, retira el medicamento del mercado. En un comunicado, la empresa indicó que un estudio llevado a cabo durante tres años reveló un mayor riesgo de sufrir problemas cardiovasculares, como "un ataque cardíaco o un derrame cerebral", después de 18 meses de tratamiento en los pacientes que tomaron rofecoxib frente a que en los que consumieron placebos.²⁴

"Hemos emprendido esta acción porque creemos que va en interés de los pacientes", dijo el presidente y director gerente de Merck, Raymond Gilmartin, agrego además que aunque "habría sido posible continuar la comercialización de rofecoxib con un prospecto que incorporara los nuevos datos, hemos llegado a la conclusión de que el camino responsable a tomar era la retirada voluntaria" del producto, dado que hay terapias alternativas y por las dudas suscitadas por los nuevos datos.²⁴

«La retirada [de rofecoxib] no ha sido voluntaria» La FDA estaba negociando la inclusión de una dura advertencia en las cajas de rofecoxib sobre sus efectos coronarios. MSD se estaba resistiendo pero estaba en alerta roja», afirma Joan Ramón Laporte, un reconocido farmacólogo que fue demandado por MSD a raíz de la publicación de un artículo, titulado 'Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico', donde denunciaba los trucos empleados por Pfizer y MSD para obtener mejores resultados en los ensayos clínicos con estos medicamentos.²

El 30 de setiembre del 2004 la ANMAT decide, en base a los resultados obtenidos en el estudio APPROVe retirar del mercado todos los productos que contengan Rofecoxib como monodroga o asociado:(Disposición 5997/2004).²⁵ "Suspéndase preventivamente la elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan como principio activo Rofecoxib, como monodroga asociada". (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica A.N.M.A.T.).²⁵

CONCLUSION

Desde un principio el rofecoxib arrojó dudas de su seguridad cardiovascular en numerosos estudios. Los mecanismos competentes faltaron en su responsabilidad como organismo de control al dejar comercializar durante 5 años un fármaco con dudas a cerca de su seguridad.

Esto lleva a pensar que muchos fármacos actualmente en el mercado podrían carecer de

seguridad al reproducir lo sucedido con rofecoxib.

BIBLIOGRAFIA

1. Topol EJ, "Failing the Public Health — Rofecoxib, Merck, and the FDA". *N Engl J Med* 2004; 351:1707-1709.
2. Martínez C, "La avaricia rompe el fármaco." *Suplemento Salud. Diario el Mundo*. [en línea] Lunes 11 de Octubre de 2004 11:57 a.m. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2004/589/1097272812.html>
3. Bombardie C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, et al. "Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis". *The New England Journal of Medicine* Noviembre 2000 Número 21. Volume 343:1520-1528
4. Gonzalez HB, "Rofecoxib APPROVe Study Results and Their Implications". *American Collage of Rheumatology*. [en línea] 18 de octubre de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: http://www.rheumatology.org/annual/press/APPROVession_annouce.pdf
5. Anónimo. "Cronología de un Fármaco Polémico. Retirada de Vioxx del mercado." *El Mundo.es*. [en línea]. Jueves, 30 de Septiembre de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/09/30/dolor/1096564601.html>
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. "Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial *JAMA*. 2000; 284:1247-1255.
7. Lanasa A. "Efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2." *Med Clin (Barc)* 2002;118:237-8.
8. Garret A, FitzGerald, MD, "Coxibs and Cardiovascular Disease". *N Engl J Med* 2004; 351:1709-1711.
9. Mukherjee D; Nissen S E.; Topol E J. "Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors". *JAMA*, Aug 2001; 286: 954 - 959.
10. Anónimo. "EEUU. Amonestan a Merck por no advertir de los riesgos de su inhibidor de la COX-2". *EIMundo.es*. [en línea]. Martes, 25 de Septiembre de 2001. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/2001/09/25/medicina/1001420456.html>
11. Burnakis TG; Fleming M; Konstam MA.; Demopoulos LA.; Grant KD.; Haldey EJ. "Cardiovascular Events and COX-2 Inhibitors". *JAMA*, Dec 2001; 286: 2808 - 2813
12. Anónimo. "EEUU. El antiinflamatorio Vioxx deberá incluir una advertencia sobre sus riesgos cardiovasculares". *EIMundo.es*. [en línea] Viernes, 12 de Abril de 2002. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2002/04/12/medicina/1018627220.html>
13. Anónimo. "Retirada de un Fármaco Polémico. Los consumidores critican a MSD y a la FDA tras la retirada de Vioxx". *Elmundo.es*. [en línea] Martes 05 de Octubre de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/10/05/dolor/1096976790.html>
14. Anónimo. "Artimañas de las farmacéuticas para publicar sus medicamentos sin mencionar sus riesgos". *ElMundo.es*. [en línea] Miércoles, 20 de Noviembre de 2002. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2002/11/20/medicina/1037789226.html>

15. Perencho I. "Los cardiólogos no llegan a un acuerdo sobre la seguridad de los nuevos antiinflamatorios" *Elmundo.es* [en línea] 7 de diciembre de 2002, número 504. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2002/504/1039179305.html>
16. Perencho I. "El declive de las superaspirinas". *Elmundo.es* [en línea] 4 de enero de 2003, número 508. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2003/508/1041623829.html>
17. Rodríguez A. "Otro varapalo para una de las «superaspirinas». *Elmundo.es* [en línea] 1 de noviembre de 2003, número 545. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2003/545/1067627495.html>
18. Sainz M. "Un juez desestima la demanda de Merck contra una revista". *Elmundo.es* [en línea] Jueves, 29 de Enero de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/01/28/industria/1075283928.html>
19. Anónimo. "Merck elimina a uno de los autores de un estudio sobre Vioxx". *Elmundo.es* [en línea] Lunes, 24 de Mayo de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/05/24/industria/1085406313.html>
20. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ. "COX Inhibitors and Thromboregulation". *N Engl J Med* Sep 26 2002; 347:1025-1026
21. Guifu W, Arjuna PM, Jiaping W, Simona K, Jue-Lon S, Christopher C, et al. Hypoxia induces myocyte-dependent COX-2 regulation in endothelial cells: role of VEGF. *American Journal of Physiology-heart Circulatory Physiology* [en línea] 2003. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/content/abstract/285/6/H2420>
22. Anónimo. "Una 'superaspirina' triplica el riesgo de infarto" *Elmundo.es* [en línea] Viernes, 27 de Agosto de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/08/26/dolor/1093542393.html>
23. Sussman L. Los investigadores confirman los riesgos cardiovasculares casi doblados de Vioxx en estudio de la prevención del cáncer. *Universidad del Centro de Cancer Texas* [en línea] 21 Feb 2005 [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: http://www.eurekalert.org/pub_releases/2005-02/uotm-rcv021405.php
24. Anónimo. "Merck retira Vioxx del mercado y sus acciones se desploman." *Elmundo.es* [en línea] Jueves, 30 de Septiembre de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/2004/09/30/dolor/1096558502.html>
25. Departamento de Relaciones Institucionales y Comunicación Social. Se suspende la comercialización de medicamentos que contienen Rofecoxib. *ANMAT* [en línea] 30 de septiembre de 2004. [fecha de ingreso: 25 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/retiros/comuprerefecoxib.htm>
26. Alegre del Rey EJ. "Seguridad de celecoxib y rofecoxib: una mirada crítica." *Med Clin (Barc)* 2002; 118:237.
27. Ruilope LM, Coca A. "Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxibs) y morbilidad cardiovascular." *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 219-21.
28. Anónimo. "Rofecoxib, celecoxib and cardiovascular risk." *WHO Drug Information* 2003; 17: 241.