

## *El retiro del rofecoxib: una historia para reflexionar*

Dr. \*Guillermo Rafael Prozzi

Cuando el 30 de septiembre del 2004 el gigante farmacéutico Merck Sharp & Dohme (MSD) tomaba la decisión de retirar del mercado mundial su producto estrella rofecoxib por un exceso de riesgo de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (ACV) terminaba –¿realmente?– una historia que debe preocupar y hacer reflexionar a los interesados en la salud pública.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX), los coxibs, tuvieron su origen a principios de la década del 90, cuando se identificaron dos isoenzimas de la COX con diferentes patrones de expresión, la COX1 y la COX2. Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) se relacionaban con la inhibición de la COX2, mientras que los efectos adversos gastrointestinales (GI) parecían asociarse con la inhibición de la COX1. Esto llevó a una rápida investigación que diseñó y desarrolló moléculas altamente selectivas para la inhibición de la COX2, con la esperanza de lograr fármacos antiinflamatorios y analgésicos con menores efectos adversos GI.

El primero en comercializarse fue el celecoxib de Pfizer, en 1999, con récord de ventas. En su primera semana en el mercado norteamericano se prescribieron 322 mil recetas, y sus ventas aumentaron de 2.623 millones de dólares en el año 2000 a 3.114 en el 2001, sólo en EE.UU<sup>1</sup>. El éxito en las ventas se debió a una fuerte campaña de comercialización, en gran parte dirigida directamente al consumidor (siendo un medicamento de prescripción médica) que atribuía al fármaco menores riesgos de efectos adversos GI. Sin embargo, la validez de los resultados y las conclusiones del estudio CLASS<sup>2</sup> (Celecoxib Long-Term Arthritis Study) en los que se apoyó gran parte de la campaña de comercialización han sido seriamente cuestionados por la manipulación que los investigadores realizaron del diseño y los resultados<sup>3</sup>; dicho de otra manera, el estudio CLASS no es una evidencia de la mayor seguridad del celecoxib.

El segundo coxib en ser aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) fue el rofecoxib el 21 de mayo de 1999, y hasta el momento de su retiro, el 30 de septiembre de 2004, más de 80 millones de personas en más de 80 países lo habían consumido; sólo en Estados Unidos las ventas anuales fueron de 2.500 millones de dólares<sup>3</sup>.

La decisión de MSD de retirar el rofecoxib del mercado mundial se debió a que en el estudio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx study), no publicado,

que llevaba tres años desde su inicio, se observó que la incidencia de infartos de miocardio y ACV trombóticos había sido de 15 por 1.000 pacientes/año en el grupo que recibía el rofecoxib, comparado con 7,5 por 1.000 pacientes/año en el grupo que recibía placebo; en otras palabras, se duplican las probabilidades de un evento cardiovascular<sup>4</sup>.

Si tenemos en cuenta que el medicamento fue consumido por varias decenas de millones de pacientes, estamos ante un problema de salud pública de enormes proporciones; por ejemplo, si extrapolamos los datos del estudio APPROVe a una población como la de los EE.UU. donde se calcula que 10 millones de pacientes recibían todos los meses su prescripción de rofecoxib, podría haber entre 88.000 y 139.000 eventos cardiovasculares atribuibles al fármaco en ese solo país, una verdadera tragedia farmacológica que podría haberse evitado<sup>5</sup>.

¿Se conoce un mecanismo bioquímico y farmacológico que pueda explicar los efectos protrombóticos del rofecoxib? La respuesta es sí. El endotelio vascular sintetiza prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), principalmente por la presencia de la enzima COX2 inducible, y sus acciones más importantes son las antiagregante plaquetaria y vasodilatadoras. Las plaquetas, debido a la presencia de la COX1, sintetizan tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) con funciones vasoconstrictoras y agregantes plaquetarias que se oponen a las acciones de la PGI<sub>2</sub> derivada del endotelio. La aspirina y los AINEs tradicionales poseen la capacidad de inhibir tanto la síntesis de TXA<sub>2</sub> plaquetario como de PGI<sub>2</sub> endotelial; sin embargo, la selectividad de los coxibs evita la inhibición de la COX1 plaquetaria, no disminuye la síntesis del TXA<sub>2</sub> y vuelca la balanza hacia un efecto protrombótico que puede explicar su aumento de riesgo de infartos de miocardio y ACV<sup>6</sup>.

Antes del estudio APPROVe, ¿existían evidencias del riesgo cardiovascular del rofecoxib? La respuesta es sí.

El estudio VIGOR<sup>7</sup> (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research) realizado en 8076 pacientes con artritis reumatoidea, el mayor llevado a cabo con el rofecoxib, publicado el 23 de noviembre de 2000, recién un año y medio después de que el fármaco había sido aprobado por la FDA, informaba de un riesgo 4 veces mayor de infarto de miocardio en el grupo que recibía rofecoxib con respecto al grupo que recibía naproxeno. Merck, basándose en un razonamiento únicamente teórico y sin ninguna evidencia firme, sostuvo que era debido al efecto protector del naproxeno.

\*Médico Anestesiólogo. Capítulo de Farmacología de la FAAAAR. Cátedra de Farmacología FCM – UNLP.

El 8 de febrero de 2001, el comité asesor de la FDA se reunió para discutir el potencial riesgo cardiovascular asociado al rofecoxib, y no queda claro por qué esperó casi dos años desde la revisión y aprobación del fármaco para realizar el encuentro. Posteriormente, y basados en los datos que la FDA tenía en su poder, Mukherjee y col. publican un análisis<sup>8</sup> de todos los datos e informan que los pacientes que reciben rofecoxib tienen un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

Es decir, existían serias dudas sobre el rofecoxib desde hacia algunos años, y así lo informó la publicación independiente *Butlletí Groc*<sup>9</sup> de la Fundació Institut Català de Farmacologia dirigida por el farmacólogo Joan Ramon Laporte, un experto asesor de la Organización Mundial de la Salud, en el boletín de septiembre del 2002. Sin embargo, Merck, en una clara muestra de presión a las publicaciones independientes, demandó a la fundación y al Dr. Laporte al considerar que en el citado boletín se habían lanzado «falsedades» que dañaban su imagen, y exigió una rectificación. La fundación y Laporte se negaron a realizar cualquier rectificación y llegaron a los tribunales. El 22 de enero del 2004, Victoria Salcedo, magistrada del juzgado de primera instancia número 37 de Madrid, desestimaba la demanda de Merck<sup>10</sup>.

Ahora que el rofecoxib ha sido retirado por claras evidencias de aumento del riesgo cardiovascular, la pregunta que debemos responder es: ¿tienen el celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib y parecoxib el mismo riesgo?, ¿es ese efecto común a los inhibidores selectivos COX2?. La plausibilidad biológica existe ya que comparten el mismo mecanismo de acción. Además datos recientes sugieren que tanto el valdecoxib<sup>11</sup> como el celecoxib podrían tener el mismo riesgo. El 17 de diciembre de 2004, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha publicado una nota sobre celecoxib<sup>12</sup>, una vez que ha recibido de Pfizer información de interrumpir dos ensayos clínicos en marcha con celecoxib: uno, el Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) en el que se ha constatado un riesgo 2,5 veces superior de acontecimientos cardiovasculares mortales y no mortales, con dosis de 400mg diarios y de 3,4 veces superior con dosis de 800mg diarios frente a placebo. El otro ensayo, Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps (PreSAP) también ha sido interrumpido, a la vista de los resultados del anterior ensayo clínico.

Hasta tanto el problema se aclare definitivamente, creemos que es prudente limitar el uso de los coxibs; y los responsables de despejar la duda deberían ser los mismos que sostienen que es un problema sólo del rofecoxib.

La historia del rofecoxib debería hacernos reflexionar sobre algunas cuestiones:

- Las agencias reguladoras de medicamentos y las autoridades sanitarias, nacionales e internacionales, ¿han protegido a tiempo a los ciudadanos de los efectos adversos del rofecoxib?
- La industria farmacéutica, ¿actuó responsablemente al minimizar los riesgos, al no publicar toda la información disponible y al presionar a las publicaciones científicas independientes?
- ¿Qué rol deberían jugar las sociedades científicas en casos como éste, donde la salud pública está en juego?

Si bien las opiniones podrán ser diferentes, al menos, un buen punto de partida es plantear y comenzar a discutir estas cuestiones.

#### Bibliografía

1. Juni P, Rutjes AWS, Dieppe PA: Are Selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ*. 2002; 324:1287-1288.
2. Silverstein FE, Gerald F, Goldstein JL et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and reumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000, 284:1247-1255.
3. Topol EJ: Failing the public health—Rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med*. 2004, 351,17:1707-1709.
4. Singh D: Merck withdraws arthritis drug worldwide. *BMJ*. 2004,329:816
5. Lenzer J: FDA is incapable of protecting US «against another Vioxx» *BMJ*. 2004,329:1293
6. FitzGerald GA: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004, 351,17:1709-1711.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Vigor Study Group. *N Engl J Med*. 2000, 343:1520-1528.
8. Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001, 286,8:954-959.
9. Anón: Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butlletí Groc*. 2002,15, 4:13-15.
10. López C: Un fármaco bajo sospecha desde el 2000. Merck demandó a la Funació Institut Català de Farmacologia por calificar el Vioxx de «fraude científico» *Diario La Vanguardia España* 02-10-2004.
11. Ray WA, Griffin MR, Stein CM: Cardiovascular toxicity of valdecoxib. *N Engl J Med*. 2004,351:26
12. La nota informativa de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) disponible en la sección de Press Release en [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int): en formato HTML: <http://www.emea.eu.int/hotpress/h20583104.htm> en formato PDF: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20583104.pdf>

Dirección postal: Dr. Guillermo R. Prozzi  
E-mail: [gprozzi@netverk.com.ar](mailto:gprozzi@netverk.com.ar)