

También en este número:

Retirada de la nimesulida

pág. 15

Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico

El desarrollo de los AINE selectivos sobre la COX-2, como celecoxib y rofecoxib, abría la posibilidad teórica de obtener un efecto antiinflamatorio sin lesionar la mucosa gastroduodenal. Los resultados de los estudios iniciales sugerían que los «coxibs» producen menor toxicidad gastrointestinal que los AINE clásicos (véase *Butll Groc* 2000; 13:5-7). La demostración de esta supuesta ventaja se basó en dos grandes estudios de toxicidad, el CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Study*) y el VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), de los que se hizo gran difusión en revistas médicas de prestigio y una fuerte promoción por parte de los laboratorios. Recientemente, sin embargo, dos editoriales se han hecho eco de las irregularidades que han rodeado la publicación de ambos estudios y se denuncia el desconcierto generado.^{1,2} Este hecho abre un debate sobre el verdadero riesgo de toxicidad gastrointestinal de estos fármacos, así como sobre la ética de las publicaciones de investigación médica.

El CLASS: un ensayo fantasma

En un número anterior revisábamos la experiencia inicial de toxicidad de los AINE inhibidores de la COX-2, celecoxib y rofecoxib (véase *Butll Groc* 2000; 13:17-20). Se comentaba el ensayo CLASS, en alrededor de 8.000 pacientes con artrosis o artritis reumatoide, en el que se evaluó la toxicidad gastrointestinal después de seis meses de trata-

miento con celecoxib (400 mg cada 12 h) en comparación con ibuprofeno (800 mg cada 8 h) o diclofenaco (75 mg cada 12 h).³ Según la publicación correspondiente, la incidencia de úlceras complicadas y sintomáticas fue inferior con celecoxib; en cambio, la incidencia de complicaciones de la úlcera (perforación, obstrucción y sangrado), variable principal del estudio, no fue estadísticamente menor.

Recientemente se ha sabido que los datos publicados del ensayo CLASS no coinciden e incluso son contradictorios con la información sobre el mismo ensayo presentada a la FDA norteamericana.¹ De hecho, el artículo publicado que supuestamente describía los hallazgos del ensayo CLASS presentaba diferencias sensibles con lo que se había hecho y se había observado. Las diferencias son las siguientes:^{1,4,5}

- El artículo publicado no describe un ensayo clínico, sino que es el resultado combinado de dos ensayos, uno en el que se comparaba celecoxib con ibuprofeno, y el otro en el que era comparado con diclofenaco.
- Los ensayos tenían una duración prevista de 12 a 15 meses. Aunque se disponía de los resultados a 12 meses (que no mostraban diferencias entre los tres fármacos), se publicaron los resultados a 6 meses (que mostraban diferencias favorables a celecoxib).

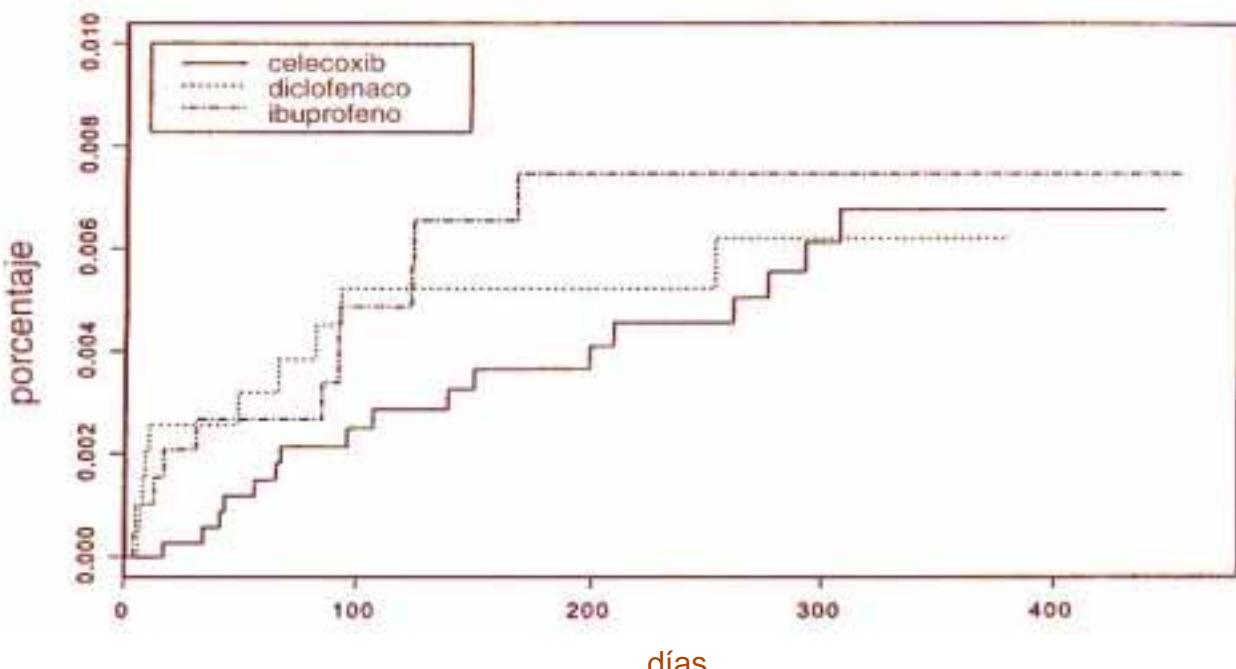


Fig. 1. Curvas de incidencia acumulada de úlceras complicadas. Como se puede observar, al cabo de 6 meses de iniciar el estudio, celecoxib parecía más seguro que diclofenaco e ibuprofeno, pero al cabo de 12 meses no había diferencias. Se publicaron sólo los resultados correspondientes a 6 meses (con otras manipulaciones), cuando ya se conocían los resultados a 12 meses.¹

- Tal como advertíamos en un número anterior (véase *Butll Groc* 2000; 13:17-20), la variable de medida inicialmente prevista, en función de la cual se diseñaron los ensayos y se calculó el tamaño de la muestra, era la incidencia de complicaciones de la úlcera (perforación, obstrucción y sangrado). Esta variable compuesta no mostraba diferencias entre celecoxib y los otros dos AINE, pero se añadió la incidencia de úlceras sintomáticas con el fin de que diera una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados publicados mostraron que el celecoxib se asocia a una menor incidencia de úlceras complicadas y sintomáticas que los otros AINE a los seis meses. Sin embargo, una reevaluación de los resultados según los criterios iniciales establecidos indica que no hay diferencias en la incidencia de úlceras complicadas a los 12 meses, e incluso se observa una tendencia no significativa favorable al diclofenaco (véase la figura 1). Se ha sugerido la posibilidad de que los inhibidores selectivos de la COX-2 pudieran contrarrestar el efecto beneficioso de la COX-2 en las últimas fases de la cicatrización de las úlceras gastroduodenales, lo que podría dar lugar, a largo plazo, a un incremento de las complicaciones de la úlcera, que, además, aparecerían sin síntomas de aviso.

Aunque los autores ya conocían los resultados del seguimiento a los 12 meses cuando se publicó el estudio, no los comentan en el artículo ni informaron de ello a la revista en la que fue publicado. La introducción de modificaciones posteriores al protocolo inicial y la omisión de datos desfavorables a

largo plazo son éticamente reprobables y muy preocupantes, porque cuestionan la fiabilidad de los datos científicos y generan desconfianza en la investigación.

El ensayo VIGOR y la toxicidad cardiovascular de rofecoxib

Los resultados del estudio VIGOR generaron dudas sobre los efectos adversos cardiovasculares de rofecoxib.⁶ En este estudio, en más de 8.000 pacientes con artritis reumatoide, el rofecoxib (50 mg al día) se asoció a un riesgo menor de úlcera sintomática, perforación, obstrucción y hemorragia, en comparación con naproxeno (500 mg cada 12 h) (véase *Butll Groc* 2000; 13:17-20). Sin embargo, se registró una incidencia significativamente menor de infarto de miocardio entre los pacientes tratados con naproxeno (0,1%), que entre los tratados con rofecoxib (0,4%). Aunque, aparentemente, era un hallazgo inesperado, un editorial reciente plantea que el laboratorio ya conocía la posibilidad de este efecto adverso y sugiere que se podría haber introducido un sesgo de selección que podría haber dado lugar a una infraestimación de la toxicidad cardiovascular del rofecoxib.² Sin embargo, la publicación de varias revisiones y metanálisis basados en estos estudios ha aumentado la confusión y en definitiva hace difícil la interpretación de los resultados. Por otro lado, la FDA ya había advertido al laboratorio fabricante de rofecoxib sobre las actividades de promoción en las que se minimizaba el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.⁷

Intereses comerciales a expensas de la salud de los pacientes

El ejemplo de celecoxib y rofecoxib pone de manifiesto la situación de dominio absoluto de las compañías farmacéuticas en la evaluación de los medicamentos, y destaca la desproporción entre sus medios y los de las fuentes independientes para difundir sus mensajes.

Por una lado, la versión deliberadamente manipulada de los resultados del CLASS fue publicada en una de las grandes revistas médicas y tuvo amplia difusión (con récord de distribución de separatas y del número de citas).¹ Por otro lado, la evaluación y la financiación de estos fármacos se basaron en la información falseada presentada en la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), contrariamente a la disponible en la FDA, con un coste subsiguiente de millones de euros. Esta maniobra, desde nuestro punto de vista, responde a intereses comerciales obvios de los laboratorios para ganar tiempo y conseguir una cuota de mercado. La publicación de los resultados negativos, para un fármaco que se presenta como innovador, no habría permitido las ganancias económicas sustanciosas que se han hecho con estos medicamentos.

La manipulación de los resultados científicos en detrimento de desatender la salud de los pacientes mina la confianza en el rigor y la calidad científica de los estudios publicados.

Conclusión

La publicación de los nuevos datos de los estudios de toxicidad de celecoxib y rofecoxib cuestiona el supuesto beneficio de los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 y sugiere la necesidad de hacer estudios independientes y bien diseñados a largo plazo que evalúen la efectividad de estos fármacos. Por otro lado, los intereses comerciales obvios que conducen a manipular los resultados científicos y desatender la salud de los pacientes, mina la confianza en el rigor y la calidad científica de los datos publicados. Las graves transgresiones éticas en el diseño, el análisis y la publicación de estos resultados obligan a replantear las medidas de vigilancia en el seguimiento y la difusión de los resultados de la investigación clínica.

Bibliografía

1. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. *BMJ* 2002; 324:1287-8.
2. Boers M. *Lancet* 2002;360:100-1.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. *JAMA* 2000;284:1247-55.
4. Berg Hrachovec J, Mora M. *JAMA* 2001;286:2398.
5. Wright JM, Perry TL, Basset KL, Chambers KG. *JAMA* 2001;286:2398-9.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
7. Anónimo. *Scrip* 2001;2683:15.

Retirada de la nimesulida

El pasado mes de mayo la Agencia Española del Medicamento anunció la suspensión cautelar de la comercialización de nimesulida, a raíz del riesgo de hepatotoxicidad asociado a su uso.¹ La nimesulida (Antifloxi[®], Guaxan[®]), uno de los AINE con acción relativamente selectiva sobre la COX-2, fue comercializada en 1996. Tres años más tarde, tras la notificación de los primeros casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con nimesulida,²⁻⁵ se modificó la ficha técnica para advertir sobre este riesgo y sobre la necesidad de suspender el tratamiento en caso de alteración de las pruebas hepáticas. En marzo de este año se suspendió la comercialización en Finlandia,⁶ debido a algunos casos graves de hepatotoxicidad y este país solicitó una evaluación de su relación beneficio/riesgo por parte de la Agencia Europea del Medicamento. Posteriormente, el Comité de Seguridad de Medicamentos reevaluó su perfil de seguridad, y recomendó su suspensión temporal dado el riesgo imprevisible de hepatotoxicidad.

Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento. Nimesulida (Guaxan[®], Antifloxi[®]): suspensión cautelar de comercialización. Ref: 2002/03, 3 de mayo de 2002.
2. Grignola JC, Arias L, Rondán M, Solá L, Bagnulo H. *Arch Med Intern (Montevideo)* 1998; 20:13-8.
3. McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O. *Lancet* 1999;353:40-1.
4. Villa G. *Lancet* 1999;353:846.
5. Romero Gómez M, Nevado Santos M, Fobel MJ, Castro Fernández M. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:357-8.
6. Anónimo. *Scrip* 2002;2732:19.

Maestría en Farmacoepidemiología: ahora en formato virtual

El próximo curso académico 2002-2003 se iniciará la 7^a edición de la Maestría en Farmacoepidemiología. Los objetivos, contenidos, requisitos de admisión, actividades docentes y titulaciones, serán los mismos que los de ediciones anteriores. Se puede encontrar más información en www.icf.uab.es/master. Sin embargo, el formato será virtual.

¿Qué significa una maestría virtual u *on-line*?

- El estudiante no necesita ir a clase; aprende desde casa. Mediante la conexión a internet, accede a un entorno virtual de aprendizaje donde dispone de las herramientas necesarias para conseguir los objetivos fijados en el plan de trabajo de la Maestría.
- El aprendizaje se orienta a partir de la solución de casos que se deben resolver con las estrategias que sugieren los profesores.
- Los módulos incorporan documentación seleccionada y otros elementos multimedia que sustentan el proceso de aprendizaje.
- El estudiante no aprende solo; puede estar en contacto permanente con los compañeros de curso, con los profesores y con el tutor, mediante los instrumentos de comunicación del espacio virtual de aprendizaje.
- El estudiante tiene el apoyo de un profesor a quien dirigirse para consultar o solucionar dudas, mediante los instrumentos de comunicación del espacio virtual de aprendizaje. Se prevé un profesor por cada grupo de entre 15 y 30 estudiantes de cada módulo.
- Cada estudiante tiene un asesor personal, el tutor, que le acompaña, asesora, anima y apoya durante toda la Maestría, y lo guía durante el proyecto de investigación.
- El estudiante dispone de un entorno de comunicación con sus compañeros de Maestría para debatir cuestiones relativas a las materias en estudio. Estos foros de discusión son moderados por el profesor.
- El entorno virtual de aprendizaje permite realizar actividades grupales conducidas por el profesor, simulando una actividad profesional realizada en grupo.
- La participación de los estudiantes en los espacios de comunicación del entorno virtual de aprendizaje permite una evaluación continuada del progreso durante el curso. Se prevé también una evaluación presencial al final de la Maestría.
- Por tanto, es una forma de enseñanza diferente de la enseñanza a distancia.

Esta nueva edición se iniciará en febrero de 2003.

Para más información: M^a Dolors Romero
Secretaría
lr@icf.uab.es
telf 00-34-93-428 30 29/428 31 76
fax 00-34-93-489 41 09

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité editorial A Agustí, JM Arnau, M Bosch, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, R Llop, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Subscripciones. España, 2.800 ptas. (16,83€); extranjero 14,49 \$.
Las peticiones de subscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a l'Institut Català de Farmacologia.