

MERCK CONTRA LAPORTE. O EL DERECHO RECÍPROCO DE RÉPLICA

Merck against Laporte. The retort right

Juan Gérvas

Médico General. Canencia de la Sierra. Madrid.
Equipo CESCA (Madrid).

Sr. Director:

A.- Hechos, de lo general a lo concreto

- 1- Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) están indicados en el tratamiento a/ paliativo de la inflamación articular aguda y crónica (gota, por ejemplo), b/ del dolor (dismenorrea, por ejemplo) y c/ de la fiebre. No se conoce bien su mecanismo de actuación, pero disminuyen la síntesis de prostaglandinas al inhibir la ciclo-oxigenasa (COX). Los efectos beneficiosos se atribuyen a la inhibición de la COX-2 en la inflamación tisular, y los efectos adversos gastrointestinales, a la inhibición de la COX-1 en la mucosa gástrica. Los AINE, además de poder provocar hemorragias digestivas, pueden precipitar una crisis de isquemia coronaria, provocar edema, agravar la hipertensión arterial, desencadenar aborto, y otros efectos adversos.
- 2- El ibuprofeno es el AINE con menos efectos secundarios gastrointestinales, por lo que se recomienda su empleo inicial, salvo contraindicaciones. El ibuprofeno apenas inhibe la COX-2, lo que contradice la hipótesis comentada acerca del efecto de los AINE. Por el contrario, otros AINE como el piroxicam y el meloxicam, con selectividad por la COX-2, se asocian a mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal que el ibuprofeno.
- 3- El debate COX-1/COX-2 se basó durante muchos años en los resultados de estudios *in vitro*, de muy poco interés clínico. Con ello se distrajo al médico acerca del verdadero debate (las aplicaciones terapéuticas de los AINE) y se llamó su atención sobre las novedades del mercado. Se olvida así, muchas veces, que la incidencia anual de hemorragia gastrointestinal grave por AINE es de unos 10 casos por 1.000 pacientes y año (y la mortalidad entre los hospitalizados por esta causa, entre el 5 y el 10%). Se debe al uso de AINE el 40% de los ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva, desde urgencias.
- 4- El mejor AINE es el que se utiliza en las indicaciones específicas, en la dosis correcta y durante el tiempo pertinente. En ese sentido, el mejor AINE, el que menos daño hace, es el que no se utiliza (cuando hay otra alternativa terapéutica), o se utiliza en caso necesario, en dosis y duración adecuada. Como decía un anuncio del Gobierno de Canadá, en el *Canadian Family Physician*, a toda página, con la imagen de un coche destrozado contra un árbol, "mueren más canadienses por las hemorragias producidas por AINE que por accidentes de tráfico". Los AINE, además,

pueden potenciar el efecto gastroerosivo de otros medicamentos. Por ejemplo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta se multiplica por tres con el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y por dieciséis si se utiliza un AINE al tiempo del antidepressivo.

- 5- El desarrollo de nuevos AINE inhibidores selectivos de la COX-2, como celecoxib y rofecoxib, y las publicaciones de los resultados de los ensayos clínicos deslumbraron a médicos y pacientes por la baja incidencia de hemorragias digestivas. Extraños resultados, por la debilidad de la hipótesis en que se basaban. Además, se sabe que a/ probablemente se precisa de la expresión normal de la COX-2 en la mucosa del estómago para la curación de la úlcera gastroduodenal y b/ el ibuprofeno suprime la actividad trombótica de la COX-1, lo que no consigue el celecoxib (con el consiguiente esperable aumento de la incidencia de eventos trombóticos con el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2).
- 6- La publicación e interpretación de los resultados de los ensayos clínicos CLASS (con celecoxib) y VIGOR (con rofecoxib) han estado ligados a la polémica, por su manipulación y parcialidad. Los títulos de los comentarios de las revistas científicas generales y en las técnicas sobre medicamentos en español, francés e inglés son muy claros. Por ejemplo, en español: "*Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico*", "*¿Fraude en las publicaciones científicas? Ventajas en materia de seguridad de celecoxib y rofecoxib*", "*Posibles problemas de falta de objetividad, transparencia, doble publicación y autoría en el análisis coste-efectividad del celecoxib*".
- 7- Si no se ha mentido, se han manipulado, o se han sesgado los resultados de CLASS y VIGOR, de forma que se puede dudar de la supuesta ventaja de los inhibidores selectivos de la COX-2, en lo que respecta a la menor incidencia de hemorragias y perforaciones gastrointestinales (en todo caso, a largo plazo, mínimas y sin interés en la práctica clínica). Parece que, además, se ocultó la toxicidad cardiovascular del rofecoxib, con mayor incidencia de eventos trombóticos y de infarto de miocardio. Ambos problemas eran esperables, plausibles según la lógica científica.
- 8- Muchos médicos clínicos y científicos sanitarios hemos vivido como intimidación la reclamación judicial de Merck contra Laporte, pues es insólita la búsqueda de un derecho de réplica a la crítica contra los ensayos clínicos con inhibidores selectivos de la COX-2 en una revista técnica sobre medicamentos. Además, como se ha reconocido en la sentencia judicial favorable a Laporte, las críticas a los ensayos clínicos CLASS y VIGOR, han sido un clamor internacional bien fundamentado (y al que han podido responder los criticados en la sección de "cartas al director" de las revistas científicas generales correspondientes).
- 9- En justa correspondencia deberíamos empezar una cascada interminable de querrelas judiciales contra la industria farmacéutica, si seguimos la moral y la filosofía del derecho a la réplica al que aspira Merck, y tenemos una conducta recíproca acorde. Los médicos clínicos, los salubristas y los investigadores que

criticamos la incorrección de la información que proporciona la industria farmacéutica tenemos ahora la fuerza de los hechos para pasar al campo judicial las quejas acerca de la incorrección científica en la transmisión de información. Muchas veces se engaña en los anuncios de medicamentos. En España, en 2002, en las seis mejores revistas clínicas, se demostró que las frases de los anuncios de medicamentos no se justificaban por los trabajos que se citaban en casi la mitad de los casos. ¿Qué decir del boca a boca, o de los folletos informativos, en la visita promocional?. Los gráficos se retuercen y violentan, las imágenes seducen en contra de la lógica científica y las frases expanden indicaciones y sugieren duración y dosis no justificadas. Y

- 10- Merck ha perdido el juicio contra Laporte. Además, puede haber perdido gran parte del crédito científico y social que hacía que muchos médicos clínicos prescribiéramos sus productos en la confianza de ofrecer lo mejor de la terapéutica a los problemas de nuestros pacientes.

B.- Conclusiones, de lo concreto a lo general

- 1- Los AINE tienen un campo específico de uso, con limitaciones que deben tener siempre presentes los médicos, los pacientes y los farmacéuticos (por la dispensación autorizada sin receta de algunos, y por las interacciones que se pueden determinar en la oficina de farmacia cuando se dispensan medicamentos prescritos por médicos diversos). Necesitamos mejores AINE y, en ese sentido, es de aplaudir la iniciativa de los ensayos clínicos CLASS y VIGOR. En todo caso, la discusión última debe ser siempre acerca de la necesidad del uso de los AINE, en dosis, duración, circunstancias y casos específicos. Para evitar un dolor menor no vale la pena morir, vomitar sangre, descompensar una hipertensión o una insuficiencia cardiaca, abortar o tener un infarto, entre otros efectos adversos posibles.
- 2- Los ensayos clínicos tienen muchos problemas *per se*, y conviene que la discusión científica ayude a descubrirlos para mejorar la aplicación de sus resultados a la clínica diaria. Los ensayos clínicos CLASS y VIGOR son un buen ejemplo de manipulación inadmisibles, pero pueden no ser los peores ensayos clínicos realizados (al menos se publicaron, y han podido ser criticados). Se trata de un problema global, de difícil solución, que se refiere a los sesgos que conlleva la financiación industrial interesada de los ensayos clínicos ("el que paga manda"). La moda de la Medicina Basada en Pruebas ("en la Evidencia", dicen los bárbaros) tiene sus efectos adversos, como todo en Medicina.
- 3- Parece que la iniciativa de Merck se inscribe en una incomprensible nueva actitud agresiva de la industria farmacéutica. Ya no es el estilo de Eli Lilly en los pasados 80: amenaza de reclamación judicial contra el *British Medical Journal* por la publicación de un trabajo que demostraba los efectos adversos de un AINE presentado como "droga milagrosa", y que hubo que retirar. Ni siquiera es la retirada de anuncios de *Annals of Internal Medicine* tras publicar un artículo sobre el engaño en los anuncios de medicamentos.

Correspondencia:
Dr. Juan Gérvas
Travesía de la Playa, 3
28730 Buytrago de Lozoya, Madrid
Correo electrónico: jgervasc@meditex.es
Recibido: 7/02/2004
Aceptado: 29/03/2004

Va más allá, con la reclamación de Apotex contra Oliveri, que empezó a mitad de los 90 y todavía colea: persecución judicial por publicar resultados acerca de la toxicidad mortal del producto que estudiaba (deferiprona, en la talasemia). Se llega a amenazar y presionar al científico que desarrolla un trabajo cuyos resultados no favorecen a un laboratorio (el caso de Patsy y de la asociación de infarto de miocardio con los bloqueantes de los canales del calcio utilizados como antihipertensivos). O se intimida al médico que desarrolla una guía de práctica clínica o un protocolo que no gusta (el caso de AstraZeneca contra Holbrook, respecto a la equivalencia de los inhibidores de la bomba de protones). El ejemplo que nos ocupa, Merck contra Laporte, es sólo un paso más en esa incomprensible nueva actitud agresiva de la industria farmacéutica contra las críticas, evaluaciones y comentarios fundados de médicos y científicos independientes.

4- La codicia guía el comportamiento de los accionistas, de los dueños de los medios de producción. La industria farmacéutica se mueve por la codicia, por el afán de beneficios, y por ello ayuda a la mejora y al mantenimiento de la salud, en la búsqueda de la ganancia. Esta codicia es compatible con normas de conducta ética que hacen vivible el mundo capitalista, y posible la colaboración entre la sociedad y los accionistas. La industria farmacéutica, incluidas Merck y las otras compañías citadas directamente en este escrito, tienen un crédito científico y social que conviene conservar. Es necesario, pues, que mejoren sus estudios científicos, que promuevan la divulgación imparcial de los resultados, que atemperen su nueva incomprensible agresividad contra las críticas y evaluaciones fundadas, que utilicen las "cartas al director" para las discusiones científicas, y que sigan contribuyendo a lograr un mundo mejor (con todos los honrados y justos beneficios monetarios que puedan lograr).

Conflicto de intereses

El autor de estos comentarios conoce, admira y respeta el trabajo científico de Laporte, pero carece de lazos de sangre o amistad con el mismo. También conoce, aprueba, y respeta el

esfuerzo de la industria farmacéutica para lograr el desarrollo de mejores medicamentos, pero discrepa de algunas pautas de promoción, y especialmente de la transferencia al mundo judicial de las disputas científicas.

Bibliografía básica

Abajo FJ, García Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-1109

Anónimo. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y selectividad sobre Cox-2. *Bol Ter Andal* 1998;14:14-16

Anónimo. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butll Groc* 2002;15:13-15

Anónimo. ¿Fraude en las publicaciones científicas?. Ventajas en materia de seguridad de celecoxib y rofecoxib. *Bol Ter Andal* 2003;19:5-6

Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. A systematic review. *JAMA* 2003;289:454-465

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528

Cooper RJ, Schriger DL, Wallace RC, Mikulich VJ, Wilkes MS. The quantity and quality of scientific graphs in pharmaceutical advertisements. *J Gen Intern Med* 2003;18:294-297

Deyo RA, Psaty BM, Simon G, Wagner EH, Omenn GS. The messenger under attack. Intimidation of researchers by special interest group. *N Engl J Med* 1997;336:1176-1179

Fletcher RH. Adverts in medical journals: caveat lector. *Lancet* 2003;361:10-11

Gervás J. Los médicos y la industria farmacéutica. *Bol Asoc Madrileña Salud Mental* 2003; verano:5-7

Gervás J. La prescripción científica en la práctica clínica. De la teoría a la práctica. En: Meneu R, Peiró S, eds. Elementos para la gestión de la prescripción y la prestación farmacéutica. Barcelona: Masson; 2004 [en prensa]

Gibson E, Baylis F, Lewis S. Dances with the pharmaceutical industry. *JAMC* 2002;116:448-450

Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. *Lancet* 1999;354:1138-1139

Jones R. Efficacy and safety of COX-2 inhibitors. New data are encouraging but the risk-benefit ratio remains unclear. *BMJ* 2002;325:607-698

Jüni 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

Laporte JR, Carné X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;337:85-89

Lexchin J, Bero LA, Djulbejovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-1170

Mata Ruíz I, Ortiz Lobo A. Industria farmacéutica y psiquiatría. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2001;21:57-74

Peiró S, Meneu R, Ortún V, Puig J. Posibles problemas de objetividad, transparencia, doble publicación y autoría en el análisis coste-efectividad del celecoxib. *Gac Sanit* 2003;17:342-344

Shapiro MF. Regulating pharmaceutical advertising: what will work?. *CMAJ* 1997;156:359-361

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 rheumatic arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255

Smith R. Medical journal and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:1202-1205

Schuchman M. Drug company threatens legal action over Canadian guidelines. *BMJ* 1999;319:1388

Villanueva P, Peiró SW, Libroero J, Pereiró I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet* 2003;361:27-32

Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry. Is a gift ever just a gift?. *JAMA* 2000;283:373-380

Wolfe AM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899