

Universidad Centroamericana de Ciencias Empresariales



Facultad de Ciencias Médicas Farmacia

ROFEXOCIB

Elaborado por:

Nadiuska Mayorga Caldera

Director de Investigación:

Dr. Alvaro Banchs Fabrega

Managua, Nicaragua 2009

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES



**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICA
FARMACIA**

ROFEXOCIB

ROFECOXIB

Elaborado por:

- *Nadiuska Mayorga Caldera .*

Director de Investigación:

- *Dr. Álvaro Banchs Frabregat.*

BIBLIOTECA
U C E M

Managua, Nicaragua 2009.

No Reg. 6106/11
Fecha ingreso
22/oct/2011

AGRADECIMIENTO

Al Dios todo poderoso por darme la oportunidad de obtener mi título , darme los camino y los medios .

A mis padres por su apoyo tanto incondicional , económico lo que me permito a concluir con mi carrera y poder realizarme, por ellos puedo tener una visión de un futuro con oportunidades y por haberme en mi desarrollo profesional.

Al Dr. Álvaro Banch por todo el apoyo logístico que me brindo durante el desarrollo de mi trabajo.

BIBLIOTECA
U C E M

INDICE

- I. Farmacología Clínica**
- II. Farmacocinética**
- III. Precauciones Generales**
- IV. Reacciones Secundaria y Adversas**
- V. Estudios Realizados**
- VI. Conclusión**
- VII. Bibliografía**

**BIBLIOTECA
U C E M**

CONTENIDO

1.Introducción

2.Planteamiento del Problema

3.Objetivos

1. Describir las características del fármaco en función de su estructura química, su farmacología clínica, farmacodinámica y los estudios clínicos realizados.
2. Describir los diferentes estudios realizados.
3. Describir que medidas se tomaron una vez conocido las reacciones adversas del uso de este fármaco.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Presentar los efectos Farmacológicos del **Rofecoxib** que conllevaron a su eliminación del Mercado.

OBJETIVO ESPECIFICO:

1. Describir las características del Fármaco en función a su estructura molecular, su farmacología clínica, farmacocinética y los estudios clínicos realizados.
2. Dar a conocer los diferentes estudio realizados .
3. Describir que medidas se tomaron una vez conocida las reacciones adversas del uso de este fármaco.

INTRODUCCION

ROFECOXIB, inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), de allí la terminación coxib. Al no tener afinidad por el COX-1, se reduce el riesgo de sangrados o perforaciones de úlceras gastrointestinales asociados a los AINES no selectivos.

El antiinflamatorio **rofecoxib** se retiró del mercado a finales de Septiembre de 2004 después que se demostrara que su uso a largo plazo (mayor de 18 meses) podría aumentar el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebro vascular. El analgésico puede haber causado entre 58.000 y 90.000 muertes y un total de 230.000 problemas cardiacos en todo el mundo, tan solo en Estados Unidos 140.000 personas sufrieron ataques al corazón o apoplejías por tomar esta sustancia medicamentosa.

La historia comenzó con el descubrimiento de Daniel Simmons en 1991, de la Universidad Brigham Young, anunciando el descubrimiento de una enzima conocida como COX-2.

En el año de 1992 inicia la carrera de buscar un inhibidor de la cox-2 (enzima estricta responsable de la inflamación y el dolor), Merck con Pfizer-Farmacía, DuPont y Taisho comenzaron la investigación, los científicos identificaron el compuesto L-745337 y más tarde otros dos compuestos con más probabilidad de ser inhibidores de la cox-2, L-748731 y L-748706.

A fines de los 90 había científicos que temían que los estudios de la compañía habían pasado por alto algo grande. Uno era Garren FitzGerald, de la Universidad de Pennsylvania. En 1997, FitzGerald mostró en un estudio (financiado por Merck) que el Vioxx interfería con una hormona que adelgaza la sangre (Prostaciclina) y relaja los vasos sanguíneos, menos hormona podía significar una sangre más espesa y venas y arterias más apretadas, haciendo más susceptibles a los pacientes a los ataques de corazón y las apoplejías.

El 1ero de enero de 1999 Merck lanza el estudio llamado VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), donde tomaron parte más de 8 mil pacientes con artritis. A la mitad se le dieron dosis diarias de Vioxx (50 mg al día); los demás recibieron naxopren.

El estudio VIGOR no estaba diseñado para evaluar el riesgo cardiovascular. El 20 de mayo de 1999 la FDA aprueba al Vioxx después de 7 años de investigación y desarrollo, L-748731 fue aprobado en 12.5mg, 25mg y 50mg comprimidos orales y 12.5mg/5ml suspensión, para disminuir el dolor en pacientes con osteoartritis crónica y aguda.

Según informes de The British Medical Journal, el incremento de probabilidades de padecer un ataque al corazón al consumir Ibuprofeno es de un 24%. **Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos**, como el Vioxx (nombre genérico del Rofecoxib) o el Celebrex (Cox2), **incrementan en un 32% y un 21%** respectivamente el riesgo de padecer un infarto.

→ ¿Los estudios realizados por el laboratorio eran los correctos o no se quiso presentar la realidad del problema?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

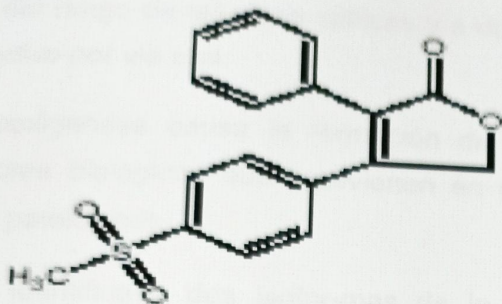
El rofecoxib (Vioxx) fue lanzado al mercado por Merck en 1999 como una alternativa analgésica para el tratamiento de la osteoartritis, más segura que los antiinflamatorios no esteroides. Luego se descubrió que esta droga incrementaba el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares y fue retirada del mercado mundial. En la actualidad, Merck enfrenta acciones legales de casi 30.000 personas que presentaron eventos cardiovasculares mientras se encontraban en tratamiento con la droga.

Algunos científicos se encontraban preocupados acerca del efecto del rofecoxib sobre el sistema cardiovascular, dado que alteraba la proporción entre prostaciclina y tromboxano, que poseen efectos opuestos en la regulación del flujo circulatorio y la coagulación. Un estudio patrocinado por el laboratorio en 1996 informó que el rofecoxib reducía a la mitad los metabolitos urinarios de las prostaciclina en voluntarios sanos. En correos electrónicos internos, hechos públicos durante el litigio, funcionarios de Merck relativizaron la interpretación de los autores académicos que señalaban que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del endotelio vascular podría incrementar la probabilidad de formación de trombos, base de lo que luego se conocerá como la hipótesis FitzGerald. Los autores académicos cambiaron el manuscrito a pedido de Merck y continuaron investigando los efectos de la inhibición de la COX-2 de manera independiente, generando muchos de los conocimientos actuales que han clarificado las vías de acción por las que el rofecoxib quizá conduce a eventos cardiovasculares. Sin embargo, a pesar del conocimiento por parte de la empresa sobre el posible incremento en la formación de trombos producido por el rofecoxib, ninguno de los estudios realizados por la Food and Drug Administration (FDA) incluía una evaluación del riesgo cardiovascular de la droga.

- ❖ ¿Los estudios realizados por el laboratorio eran los correctos, o no se quiso presentar la realidad del problema? .

Estructura Molecular del ROFECOXIB.

ROFECOXIB (VIOXX) se describe como químicamente 4-4-(metilsulfonil) fenil]3-fenil-2(5H)-furanona. Tiene la siguiente estructura Química:



El rofecoxib es un color blanco o blanquecino a amarillo claro en polvo. Es poco soluble en acetona y ligeramente soluble en metanol y acetato de isopropilo, muy ligeramente soluble en etanol, prácticamente insoluble en el reparto octanol.

Es insoluble en el agua. La fórmula empírica para el rofecoxib es $C_{17}H_{14}O_4S$, y el peso molecular es 314.36. Cada comprimido de VIOXX para la administración oral contiene 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de rofecoxib.

Los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, y óxido de hierro amarillo. Los comprimidos de 50 mg también contienen rojo férrico Óxido. Cada 5 ml de la suspensión oral contiene 12.5 mg o 25 mg de rofecoxib y los siguientes ingredientes inactivos: ácido cítrico (monohidrato), citrato de sodio (dihidrato), solución de sorbitol, sabor a fresa, Goma xantana, y agua purificada.

Creado como conservantes son el metilparabén sódico 0,13% y sodio Propilparabeno 0,02%.

I. FARMACOLOGIA CLINICA.

Mecanismo de acción:

ROFECOXIB es un potente inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del rango de las dosis clínicas y a dosis considerablemente mayores que éstas, activo por vía oral.

La ciclooxigenasa causa la formación de prostaglandinas, que son potentes mediadores biológicos que intervienen en diversas funciones fisiológicas y en estados patológicos.

Se han identificado dos isoformas de la ciclooxigenasa: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

La COX-1 es expresada constitutivamente y ejerce su acción enzimática en diversos órganos, incluyendo el estómago, los intestinos y los riñones, y en las plaquetas. Hay pruebas que sugieren que la COX-1 origina funciones normales mediadas por prostaglandinas, como la citoprotección gástrica y la agregación plaquetaria, e interviene en la función renal.

La inhibición de la COX-1 por los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (llamados comúnmente antiinflamatorios no esteroideos, AINEs) se ha asociado con daño gástrico y toxicidad renal (incluyendo necrosis papilar).

En contraste, la COX-2 es expresada constitutivamente sólo en un número limitado de tejidos, que incluyen el cerebro y los riñones (glomérulos y vasos renales), y se ha comprobado que es la isoforma de la enzima que es inducida por los estímulos pro-inflamatorios, basándose en los patrones de expresión y localización, se ha propuesto que la COX-2 es la causa primaria de la síntesis de prostanoïdes mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre. Por consiguiente, sería de esperarse que la inhibición selectiva de la COX-2 disminuyera esos síntomas y signos sin alterar la integridad gastrointestinal y con menor propensión que los AINES a causar necrosis papilar renal. La eficacia de ROFECOXIB es debida a su inhibición selectiva de la COX-2.

Los efectos antiinflamatorios de ROFECOXIB se demostraron en modelos animales estándares utilizados para evaluar los inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa. Administrado por vía oral, ROFECOXIB corrigió la hinchazón y la hiperalgesia causadas por la inyección intraplantar de carragenina en las ratas. En esos estudios, el efecto antiinflamatorio de ROFECOXIB fue similar al de la indometacina.

En ensayos in vivo con sangre total humana, se usaron la concentración sérica de tromboxano B2 (TXB2) para medir la actividad de la COX-1 y la generación de prostaglandina E2 (PGE2) inducida por lipopolisacárido (LPS) para medir la actividad del COX-2. Las dosis de 12.5 y 25 mg diarios de ROFECOXIB y las dosis clínicas recomendadas de varios inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa (que incluyeron nabumetona, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno), inhibieron 50% o más la generación de PGE2 inducida por LPS (COX-2). Sin embargo, con esas dosis de ROFECOXIB y aún con dosis múltiples de hasta 375 mg diarios (15 a 30 veces más que la dosis clínica contra la osteoartritis) y con dosis únicas de hasta 1,000 mg (40 a 80 veces más que la dosis clínica contra la osteoartritis), no ocurrió ninguna inhibición de la COX-1 dependiente de la dosis en comparación con un placebo. En contraste, las dosis clínicas recomendadas de los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa sí inhibieron significativamente (~ 40-95%) la COX-1.

Además, se utilizó la excreción urinaria de 11-dehidro-TXB2 como medida de la actividad de la COX-1 in vivo.

Las dosis de 12.5, 25 y 50 mg diarios de ROFECOXIB no inhibieron la actividad de la COX-1, basándose en la ausencia de cualquier disminución significativa de la excreción urinaria de 11-dehidro-TXB2 en comparación con el placebo. En contraste, tres inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa (el meloxicam, el diclofenaco y la indometacina) sí disminuyeron considerablemente la excreción urinaria de 11-dehidro-TXB2 en comparación con el placebo.

También se evaluó la influencia de ROFECOXIB sobre la actividad gastroprotectora de la COX-1, en un estudio en el que se midió la síntesis de prostaglandinas en muestras de biopsia gástrica tomadas de sujetos que recibieron 25 mg diarios de ROFECOXIB, 500 mg de naproxeno dos veces al día, o un placebo. ROFECOXIB no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas, mientras que el naproxeno la inhibió más de 70% en comparación con el placebo.

Estos datos, junto con los resultados de los ensayos bioquímicos de prostanoides en la sangre total y en la orina, confirman la especificidad de VIOXX por la COX2.

Función plaquetaria: Las dosis múltiples de 12.5, 25 y hasta 375 mg diarios de ROFECOXIB no tuvieron ningún efecto sobre el tiempo de sangrado en comparación con un placebo. Tampoco se alteró el tiempo de sangrado en un estudio con dosis únicas de 500 ó 1,000 mg de ROFECOXIB, y con las dosis de 12.5, 25 y 50 mg no hubo ninguna inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo inducida por ácido araquidónico o por colágeno. Estos resultados también concuerdan con la especificidad de ROFECOXIB por la COX-2.

Ácido acetilsalicílico: En el estado de equilibrio, la administración de 50 mg de ROFECOXIB una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiplaquetaria de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día), determinada por la agregación plaquetaria ex vivo y el TXB2 sérico generado en la sangre en coagulación (un marcador bioquímico de la activación plaquetaria).

II. FARMACOCINETICA.

Absorción: ROFECOXIB administrado por vía oral a las dosis terapéuticas recomendadas de 12.5, 25 y 50 mg se absorbe bien. El promedio de biodisponibilidad por vía oral es de 93% aproximadamente.

Después de administrar a adultos en ayunas 25 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, se observó la concentración plasmática máxima (promedio geométrico de $C_{m\acute{a}x} = 0.305 \mu\text{g/ml}$) a las dos horas aproximadamente ($T_{m\acute{a}x}$). El promedio geométrico del área bajo la curva (ABC 24 ho-ras) fue de $3.87 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Una comida estándar no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre el grado o la rapidez de la absorción de una dosis de 25 mg de ROFECOXIB. En los ensayos clínicos ROFECOXIB se administró sin tener en cuenta la ingestión de alimentos.

La farmacocinética del ROFECOXIB en 12 sujetos sanos fue similar (dentro de un margen de 30% aproximadamente) cuando se administró solo, con un antiácido de hidróxidos de magnesio y aluminio, o con un antiácido de carbonato de calcio (capacidad neutralizante de 50 mEq de ácido aproximadamente).

Distribución: En los seres humanos, aproximadamente 85% del ROFECOXIB se une a las proteínas plasmáticas dentro del rango de concentraciones de 0.05 a 25 $\mu\text{g/ml}$ y su volumen de distribución es de 100 l aproximadamente.

Metabolismo: El ROFECOXIB es metabolizado extensamente en el hígado. La vía metabólica principal es la reducción a cis- y trans-dihidro-rofecoxib (en forma de hidroxi-ácidos). Las enzimas del citocromo P-450 no son las vías predominantes del metabolismo del rofecoxib.

En el hombre se han identificado seis metabolitos del rofecoxib. Los metabolitos principales son cis- y trans-dihidro-rofecoxib (en forma de hidroxíácidos) y el meta-bolito glucurónido 5-hidroxilado. Estos metabolitos principales no muestran ninguna actividad cuantificable como inhibidores de la ciclooxigenasa o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de ellos inhibe la COX-1.

Eliminación: Tras la administración de una dosis oral de 125 mg de ROFECOXIB marcado con un radioisótopo a sujetos sanos, se recuperó 72% de la radiactividad en la orina y 14% en las heces.

El ROFECOXIB se elimina casi exclusivamente por transformación metabólica y excreción renal.

Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en los cuatro días siguientes a la administración de 25 mg una vez al día, con un índice de acumulación de 1.7 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de alrededor de 17 horas. Se calcula que la depuración plasmática de una dosis de 25 mg es de 120 ml/min aproximadamente.

ESTUDIOS CLINICOS.

Características en pacientes (grupos especiales):

Sexo: La farmacocinética del ROFECOXIB es similar en los hombres y en las mujeres.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética del ROFECOXIB es similar en las personas de edad avanzada (³ 65 años) y en las jóvenes. La exposición sistémica al medicamento es un poco mayor (ABC aproximadamente 30% mayor) en las de edad avanzada, pero esa diferencia no tiene importancia clínica. La edad no afecta el grado ni la rapidez de la absorción. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Raza: La raza no tiene ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de VIOXX.

Insuficiencia hepática: El promedio del ABC fue aproximadamente 30% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9) que recibieron una dosis única de 25 mg de VIOXX que en los sujetos sanos que recibieron esa misma dosis. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh mayor de 5 a 6).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), la dosis crónica de 25 mg una vez al día no debe excederse. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Insuficiencia renal: La farmacocinética de una dosis única de 50 mg de VIOXX no fue significativamente diferente en los pacientes con enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis y en los sujetos sanos. La hemodiálisis contribuyó en grado mínimo a la eliminación, con una depuración de 40 ml/min aproximadamente.

Niños: No se ha estudiado la farmacocinética del rofecoxib en niños.

CONTRAINDICACIONES.

ROFECOXIB está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

III. PRECAUCIONES GENERALES.

No se recomienda el tratamiento con ROFECOXIB en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se tiene experiencia clínica en pacientes con depuración estimada de la creatinina menor de 30 ml/min. Si hay que iniciar el tratamiento con ROFECOXIB en esos pacientes, es recomendable vigilar estrechamente la función renal.

Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, si la perfusión renal está comprometida, la administración de ROFECOXIB puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal, y deteriorar así la función renal. Los pacientes en mayor riesgo de sufrir ese trastorno son los que ya tienen disminuida significativamente la función renal, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis hepática. En esos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal. Como sucede con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, es de esperarse que al suspender la administración de ROFECOXIB el padecimiento volverá a su estado anterior al tratamiento.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ROFECOXIB en pacientes considerablemente deshidratados. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de empezar a administrarles ROFECOXIB.

Como ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, algunos pacientes tratados con ROFECOXIB han presentado retención de líquidos, edema e hipertensión. En los estudios clínicos en osteoartritis esos efectos tuvieron una incidencia similar a la observada con inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa y generalmente fueron pasajeros y no hicieron necesario suspender el tratamiento. En los estudios clínicos en artritis reumatoide, los hallazgos fueron similares, con la excepción de un mayor incremento de hipertensión en los pacientes que recibieron rofecoxib respecto al comparador naproxeno, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa.

Como ocurre con otros inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, los efectos de la presión arterial y en la retención de líquidos al parecer están relacionados con la dosis y se ha observado con frecuencia mayor en usuarios crónicos de ROFECOXIB a dosis mayores de 25 mg diarios. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee ROFECOXIB en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes, en estos pacientes ROFECOXIB debe iniciarse con la dosis menor recomendada.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular, porque carecen de su efecto sobre las plaquetas. Debido a que ROFECOXIB, un miembro de esa clase, no inhibe la agregación plaquetaria, no se debe suspender el tratamiento antiplaquetario, y si el ácido acetilsalicílico está indicado, debe ser considerado en pacientes en riesgo o que tengan antecedentes de eventos cardiovasculares u otros eventos trombóticos.

Debido al perfil farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la COX-2, señalado arriba, se debe tener precaución en pacientes con antecedentes médicos de cardiopatía isquémica.

Aunque el riesgo de perforaciones, úlceras o sangrados (P-U-S) gastrointestinales superiores es menor en pacientes tratados con ROFECOXIB que en pacientes tratados con inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, los médicos deben tener en cuenta que los pacientes pueden presentar P-U-S con cualquier tratamiento. Los estudios clínicos con ROFECOXIB 25 ó 50 mg demostraron que, a las 12 semanas, la incidencia de úlcera confirmada por endoscopia fue similar a placebo, y el análisis combinado de ocho estudios (con ROFECOXIB 12.5, 25 ó 50 mg) mostró una incidencia acumulada de P-U-S significativamente menor que en pacientes tratados con inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa que recibieron tratamiento hasta por 12 meses.

Además, resultados prospectivos de un estudio en pacientes con artritis reumatoide tratados con ROFECOXIB 50 mg (dos veces la dosis máxima recomendada en uso crónico) por hasta trece meses, mostraron, respecto a naproxeno, 500 mg dos veces al día, un riesgo significativamente menor de P-U-S, de P-U-S clínicamente complicadas y de sangrado del tracto gastrointestinal superior e inferior. No obstante, en pacientes tratados con ROFECOXIB o placebo han ocurrido úlceras y P-U-S del tracto gastrointestinal superior. Independientemente del tratamiento empleado, el riesgo de P-U-S parece ser mayor en los pacientes con antecedentes de P-U-S o mayores de 65 años.

En los ensayos clínicos se han reportado aumentos de la ALAT y/o de la ASAT (a tres o más veces el límite superior de los valores normales) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con ROFECOXIB. Esa incidencia fue similar en los pacientes tratados con 12.5 ó 25 mg diarios de ROFECOXIB o con ibuprofeno, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Los aumentos de la ALAT y/o de la ASAT cesaron en los pacientes tratados con ROFECOXIB; en aproximadamente la mitad de los casos cesaron mientras los pacientes seguían tomando ROFECOXIB.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de funcionamiento hepático anormal se debe investigar si persiste esa anormalidad. Si la anormalidad de las pruebas de funcionamiento hepático persiste (al triple o más del límite superior de los valores normales), se debe suspender la administración de ROFECOXIB.

ROFECOXIB se debe usar con precaución en los pacientes que han sufrido anteriormente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis precipitados por salicilatos o inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa. Como se desconoce la fisiopatología de esas reacciones, los médicos deben comparar los beneficios potenciales de prescribir ROFECOXIB con sus posibles riesgos.

Al usar ROFECOXIB en pacientes a los que se les esté tratando una infección, el médico debe tener en cuenta que ROFECOXIB puede ocultar la fiebre causada por la infección.

Empleo en niños: No se ha determinado la seguridad y la eficacia de ROFECOXIB en niños.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética del rofecoxib es similar en las personas de edad avanzada (de 65 años o más) y en las jóvenes.

En los estudios clínicos no se observó ninguna diferencia general en la seguridad y la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y otros más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada tampoco se identificaron diferencias en las respuestas entre esos dos grupos de edad.

En uno de esos estudios (un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, con distribución al azar, de seis semanas de duración) en 341 pacientes de 80 años o más con osteoartritis, la tercera parte de los cuales tomaban dosis bajas de ácido acetilsalicílico (325 mg diarios o menos). Los pacientes tratados con ROFECOXIB tuvieron un perfil de reacciones adversas similar al de los pacientes que recibieron placebo.

Embarazo: Como ocurre con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, no se debe emplear ROFECOXIB en el último periodo del embarazo, porque puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso.

**BIBLIOTECA
U C E M**

IV. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

En los ensayos clínicos se evaluó la seguridad de ROFECOXIB en 11,600 sujetos aproximadamente, alrededor de 800 de los cuales fueron tratados durante un año o más.

En los estudios clínicos en pacientes tratados hasta por seis meses se reportaron en 2% o más de los que recibieron ROFECOXIB, y con una incidencia mayor que con un placebo, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento: edema en los miembros inferiores, hipertensión, pirosis, dispepsia, malestar epigástrico, náusea, diarrea, vértigo y cefalea. En raros casos se reportaron también úlceras bucales.

El perfil de reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con ROFECOXIB durante un año o más y en estudios clínicos subsecuentes.

Experiencia después de la comercialización.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas después de la comercialización:

Cuerpo en general: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, edema angioneurótico, bronco espasmo, purito, erupción cutánea y urticaria.

Cardiovasculares: Insuficiencia cardíaca congestiva, crisis hipertensivas, palpitaciones.

Digestivos: Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, pancreatitis, vómito.

Ojos, oídos, nariz y garganta: Visión borrosa.

Hematológicos: Trombocitopenia.

Sistema nervioso y neuropsiquiátrico: Ansiedad, meningitis aséptica, confusión, disminución de la agudeza mental, depresión, somnolencia, alucinaciones, hiperestesia/parestesia, insomnio y vómito.

piel y anexos cutáneos: Alopecia, reacciones cutáneas severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Urogenitales: Hipercalemia, nefritis intersticial, insuficiencia renal, incluyendo falla renal, usualmente reversible al suspender el tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

En pacientes estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina, la administración de 25 mg diarios de VIOXX se asoció con un aumento de 8% aproximadamente de la Proporción Normalizada Internacional (PNI) del tiempo de protrombina.

En la experiencia después de la comercialización en pacientes que toman dosis clínicas de ROFECOXIB al mismo tiempo que warfarina se han reportado aumentos en el PNI, algunos de los cuales pronto revirtieron la anticoagulación.

En pacientes que reciban warfarina o agentes similares se debe realizar monitoreo estándar de los valores del PNI cuando se inicia o se cambia el tratamiento con ROFECOXIB, especialmente los primeros días.

En sujetos sanos a quienes se les administró una dosis de 300 mg de teofilina, la administración de VIOXX, 12.5 mg, 25 mg y 50 mg, una vez al día durante siete días aumentó las concentraciones plasmáticas de teofilina en 38% a 60% (ABC(0-¥)). Se debe considerar el monitoreo adecuado de las concentraciones de teofilina en plasma cuando, en pacientes que reciben teofilina, se inicia o se cambia la dosis de ROFECOXIB.

Estos datos sugieren que el rofecoxib puede producir una modesta inhibición del citocromo P-450 (CYP) 1A2. Por ello, existe un potencial para interactuar con otros medicamentos que son metabolizados por el CYP1A2 (por ejemplo, amitriptilina, tacrina y zileutón).

La coadministración de ROFECOXIB con rifampina disminuyó 50% aproximadamente las concentraciones plasmáticas de rofecoxib. Por lo tanto, cuando se coadministre VIOXX con rifampina se debe considerar el empleo de la mayor dosis de ROFECOXIB recomendada.

La administración diaria por siete días de las dosis de VIOXX 12.5 mg, 25 mg y 50 mg no tuvo efecto en las concentraciones plasmáticas de metotrexato, según se observó en el ABC0-24h de pacientes que recibieron una dosis semanal de 7.5 a 20 mg de metotrexato para tratamiento de artritis reumatoide.

En pacientes con hipertensión arterial leve a moderada, la administración de 25 mg diarios de ROFECOXIB con un inhibidor de la ECA (bena-zepiril, 10 a 40 mg diarios) durante cuatro semanas se asoció con una ligera disminución del efecto antihipertensivo (promedio de aumento de la presión arterial media de 2.8 mmHg) en comparación con el inhibidor de la ECA solo. Se debe tener en cuenta esta interacción en los pacientes que tomen ROFECOXIB al mismo tiempo que un inhibidor de la ECA. Después de la comercialización de rofecoxib, ha habido reportes de aumentos en las concentraciones plasmáticas del litio.

ROFECOXIB se puede emplear al mismo tiempo que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas. En el estado de equilibrio, la administración de 50 mg de ROFECOXIB una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiplaquetaria de dosis bajas (81 mg diarios) de ácido acetilsalicílico. Como ROFECOXIB no tiene efectos sobre las plaquetas, no es un sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular. En los estudios sobre interacciones farmacológicas, ROFECOXIB no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona, anticonceptivos orales (etinilestradiol/noretindrona 35/l) o -digoxina.

Los antiácidos, la cimetidina y el ketoconazol no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética del rofecoxib.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

ROFECOXIB se administra por vía oral.

Osteoartritis: La dosificación inicial recomendada es de 12.5 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden obtener mayor beneficio aumentando la dosis a 25 mg una vez al día, que es la máxima recomendada.

Artritis reumatoide: La dosificación recomendada es 25 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 25 mg.

Para el alivio del dolor agudo y el tratamiento de la dismenorrea primaria: La dosificación inicial recomendada es de 50 mg una vez al día y las dosis subsecuentes deben ser de 25 a 50 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 50 mg.

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada, o con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de la creatinina de 30 a 80 ml/min), o con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) la dosis crónica de 25 mg una vez al día no debe excederse. No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). ROFECOXIB se puede tomar con o sin alimentos.

ESTUDIOS REALIZADOS

La voz de alerta, pronunciada por la FDA (Food and Drugs Administration), organismo norteamericano encargado de normar la venta de fármacos y drogas dentro de este país; es una de las principales razones para la realización de los estudios que se realizaron. Ya que en Octubre del año 2001 se emite un comunicado de la FDA acusando a Merck de tener conocimiento del riesgo cardiovascular asociado a rofecoxib (nuevo antiinflamatorio que ellos representan), además de minimizarlo en diferentes presentaciones y materiales promocionales.

Este atribuido riesgo cardiovascular fue dado a conocer a partir del meta-análisis realizado en base a los grandes estudios llevados a cabo con el fin de demostrar las ventajas terapéuticas a nivel gastrointestinal de los AINES inhibidores selectivos de COX-2 (32); Tales como el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes)(2) y el estudio CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) Este meta-análisis realizado por el cardiólogo Eric Topol y colaboradores, demostró que los pacientes que consumieron rofecoxib, tuvieron un riesgo relativo más elevado de desarrollar efectos cardiovasculares adversos, tales como infarto al miocardio y angina inestable, comparado con los pacientes que utilizaron naproxeno (riesgo relativo 2.38, $p=0,002$)(32) dentro de lo encontrado en el estudio VIGOR

Sin embargo ya anteriormente ya se había advertido de este riesgo cardiovascular, debido al probable efecto protrombótico que se le atribuye a los AINES inhibidores selectivos de COX-2. El cual esta en relación a un desbalance entre las prostaglandinas encargadas de regular la función plaquetaria y que son producto de la vía de la degradación del ácido araquidónico por la enzima ciclooxigenasa.

Sabiendo que la isoforma ciclooxigenasa-1 es la responsable de la formación de tromboxano A₂, prostaglandina que es la mayor sustancia proagregante plaquetaria encontrada en el organismo. Mientras que la isoforma COX-2 sería la vía para la formación de prostaciclina I₂, prostaglandina que es el mayor producto de la vía de la COX en el endotelio macro-vascular y el más potente antiagregante plaquetario biosintetizado en nuestro cuerpo.

Así el desbalance producido por un inhibidor selectivo de COX-2; que actuaría a su vez inhibiendo la síntesis de PGI₂, sin alterar la vía de COX-1 ni la síntesis de tromboxanos. Es el principio teórico que explicaría el riesgo cardiovascular de estas drogas debido a un efecto protrombótico sobre la función de las plaquetas

El conocimiento de toda esta información y la llamada de alerta de la FDA, son los motivos por lo que se decide llevar a cabo los presentes estudios:

❖ **Estudio APPROVe:** (Prevención de pólipos adenomatosos con CEOXX)]

Este estudio, el cual está siendo cancelado, fue diseñado para evaluar la eficacia de rofecoxib 25mg para prevenir la recurrencia de pólipos colorrectales en pacientes con una historia de adenomas colo rectales. En este estudio hubo un aumento del riesgo relativo de eventos cardiovasculares (CV), tales como ataque cardíaco y accidente cerebro vascular, iniciándose después de los 18 meses de tratamiento, en los pacientes que tomaban rofecoxib, comparado con los pacientes que tomaban placebo. Los resultados de los primeros 18 meses del estudio APPROVe no mostraron ningún aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares confirmados, y en este aspecto, los resultados son similares a los de los dos estudios controlados con placebo descritos en la información para prescribir actual de rofecoxib en Estados Unidos.

❖ El estudio VIGOR:

En 1999, el laboratorio lanzó su estudio más completo sobre el rofecoxib, el Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) Study. Este trabajo buscaba incrementar las indicaciones para las cuales estaba aprobada la droga, al demostrar menos efectos adversos gastrointestinales que el naproxeno en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Este estudio de casi 8 000 pacientes se inició sin un procedimiento operativo estándar de recolección de datos sobre los efectos adversos cardiovasculares y sin un cardiólogo en el consejo de evaluación de seguridad. Este consejo de evaluación es un comité independiente cuyo objetivo consiste en evaluar los resultados de todo ensayo clínico en progreso para asegurar establecer la seguridad de los sujetos participantes. En el primer análisis presentado al consejo de seguridad en noviembre de 1999, el riesgo de mortalidad o de presentar un evento cardiovascular grave era del 79% en el grupo activo en comparación con el grupo control. El consejo permitió que el ensayo clínico continuara y planificó el análisis de diferentes subgrupos de pacientes. Este análisis, realizado en diciembre, mostró mayor riesgo cardiovascular en uno de los subgrupos. Así, el consejo recomendó la realización de un ensayo para evaluar los riesgos cardiovasculares y permitió que el estudio VIGOR continuara hasta el punto de corte estipulado según los efectos adversos gastrointestinales.

Las cosas se complicaron aún más por la existencia de conflictos de intereses entre los miembros del consejo de seguridad. De acuerdo con las políticas de Merck, los consejos deben ser independientes y sin intereses comerciales ni emocionales en los estudios que supervisan. Sin embargo, los directores del consejo del estudio VIGOR habían recibido un contrato de consultores 2 semanas antes de que finalice el trabajo y, mientras éste concluía, declararon bienes familiares en acciones de Merck por un valor de \$ 70 000 (37 000 libras, 55 000 euros). A pesar de que no es posible establecer si esta relación comercial tuvo influencia, marca una diferencia, dado que el conflicto de intereses no fue

declarado públicamente en el momento en que se llevó a cabo y se publicó el estudio.

El estudio VIGOR tenía grandes repercusiones financieras para Merck. Si mostraba que el rofecoxib era más seguro a nivel gastrointestinal que el naproxeno, se podía pedir su aprobación a la FDA para nuevas indicaciones. Sin embargo, si este trabajo llamaba la atención sobre el posible daño cardiovascular, la franquicia de la droga de un mil de millones de dólares se vería amenazada.

El ensayo mostró que el rofecoxib no era más efectivo para el tratamiento de los síntomas de la artritis reumatoidea, pero presentaba menos efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo, también se comunicaba un incremento del riesgo de infarto de miocardio. Cuando este resultado circuló en el laboratorio en forma interna, Edward Scolnick, director científico de la empresa, escribió un correo electrónico a sus colegas acerca del riesgo cardiovascular: "Es una lástima, pero es una incidencia baja y se basa en los mecanismos de acción como creíamos que sería.

Los consultores de Merck tenían razón acerca del significado de la información sobre metabolitos, por ejemplo, urinarios [prostaciclina]". Esto indica que, como mínimo, existían bases para sospechar dentro de la compañía, antes de la publicación del estudio VIGOR, que el Vioxx se asociaba con incremento del riesgo cardiovascular.

En casi dos años después de la publicación del ensayo VIGOR (Bombardier et al-53968), en el que rofecoxib fue comparado con naproxeno y se asoció a un incremento de cinco veces de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos [principalmente infarto de miocardio (IAM)], la ficha técnica de rofecoxib no fue modificada. Mientras tanto Merck lo promovió de manera agresiva, afirmando que no incrementaba el riesgo de IAM, sino que lo que ocurría era que naproxeno era cardioprotector. En este período la FDA advirtió a Merck que su promoción de rofecoxib hacía "afirmaciones sin base", "promovía el uso en indicaciones no aprobadas", y era "falsa, falta de equilibrio justo o engañosa". Mientras tanto, un ensayo clínico de Pfizer en enfermedad de Alzheimer, que terminó en el 2000

pero no fue revelado hasta enero de 2005, mostró un incremento del riesgo cardiovascular con celecoxib.

ROFECOXIB

Resultados de los estudios :

En 2004 Merck retiró el rofecoxib sobre la base de los resultados del ensayo clínico APPROVe, en el que se observó un incremento del doble del riesgo cardiovascular con 25 mg al día de rofecoxib (en el ensayo VIGOR la dosis había sido de 50 mg al día). Con los resultados del ensayo APPROVe, Merck insistió en que el riesgo de IAM sólo aumentaba al cabo de 18 meses de tratamiento. Pero en 2006 Merck anunció que había aplicado una prueba estadística incorrecta en su análisis post hoc de los resultados del ensayo APPROVe. El New England Journal of Medicine (NEJM) publicó una corrección del informe original de este ensayo, y suprimió todas las referencias al supuesto umbral de 18 meses de uso para que incrementara el riesgo cardiovascular.

- ❖ Primero metanálisis se revisan los efectos indeseados renales de los AINE COX-2 en un metanálisis de 114 ensayos clínicos con un total de 116.094 pacientes; se observó que el rofecoxib se asocia a un incremento del riesgo de edema periférico, hipertensión y disfunción renal, a dosis bajas y a dosis altas, y a un incremento del riesgo de arritmias; la mayoría de éstas fueron fibrilación ventricular, paro cardíaco y muerte súbita. Estos efectos no fueron observados con celecoxib, valdecoxib ni etoricoxib. Además, se muestra que el riesgo de edema periférico e hipertensión asociado a rofecoxib ya se conocía en el 2000, y el de arritmia en el 2004.
- ❖ El segundo (McGettigan et al-78344) fue un metanálisis de estudios observacionales, sobre el riesgo cardiovascular (sobre todo de IAM) asociado a AINE selectivos y no selectivos sobre la COX-2. El riesgo cardiovascular aumentó con rofecoxib (a dosis altas y a dosis bajas, ya

evidente en los primeros 30 días de uso), diclofenac, indometacina y probablemente meloxicam. El naproxeno no se asoció a incremento del riesgo. Aunque el riesgo asociado a ibuprofeno no fue estadísticamente significativo comparado con el de naproxeno, el límite inferior del IC95% fue próximo a 1 [RR=1,07 (IC95%, 0,97-1,18)].

Para celecoxib, se apreció un incremento de riesgo cardiovascular con dosis diarias de más de 200 mg, pero no por debajo. Sin embargo, según el autor hay que considerar el celecoxib con prudencia. A la luz de los resultados de cuatro estudios recientes publicados después de que el metanálisis hubiera sido terminado:

- Andersohn et al (Circulation 2006;113:1950-57) observaron un RR=1,56 (IC95%, 1,22-2,00), además de incrementos de riesgo también con rofecoxib, diclofenac (que es selectivo sobre la COX-2), etoricoxib y valdecoxib.

- Brophy et al (Heart doi:10.1136/hrt.2006.089367) observaron un incremento del riesgo de IAM asociado a celecoxib sólo en pacientes sin este antecedente, pero no en los pacientes sin antecedente de IAM.

- Gislason et al (Circulation 2006;113:2906-13) observaron que tras un ingreso hospitalario por un primer IAM el rofecoxib aumenta el riesgo de muerte en 2,5 veces con dosis de hasta 25 mg al día, y en 5,3 veces con dosis de más de 25 mg. El celecoxib se asoció a un incremento del riesgo de preinfarto de 1,9 veces con dosis de hasta 200 mg al día, y de 4,7 veces con dosis más altas. El riesgo de muerte asociado al uso de ibuprofeno fue de 2,2, con dosis de más de 1.200 mg al día.

- Helin-Salmivaara et al (Lancet 2004;364:2021-29) hallaron un incremento del riesgo de primer IAM con rofecoxib y etoricoxib, pero no con celecoxib, y también hallaron un incremento de riesgo asociado a diclofenac, indometacina, ibuprofeno y naproxeno.

- Se cita además el metanálisis acumulado publicado por Juni et al en 2004, en el que se observó que el rofecoxib se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular a dosis altas y a dosis bajas, y que este riesgo es evidente ya en las primeras semanas de tratamiento.

- Se cita otro metanálisis reciente, de 138 ensayos clínicos con todos los AINE, de ellos 37 con rofecoxib, en el que también se halló un incremento del riesgo de IAM asociado a rofecoxib [RR=1,73 (IC95%, 1,09-2,82)] en comparación con placebo. Celecoxib se asoció a un incremento del riesgo de IAM de 2,70 (IC95%, 1,30-6,29), sobre la base de los resultados de 21 ensayos con dosis de 400 mg al día o más. También se halló un incremento del riesgo de IAM asociado a diclofenac.

Las conclusiones de todo ello son las siguientes:

1. El rofecoxib incrementa el riesgo de IAM a dosis bajas y altas, probablemente ya desde la primera dosis.
2. El celecoxib también lo incrementa a dosis de más de 200 mg al día; a dosis más bajas no está claro si hay riesgo.
3. Algunos otros AINE también deben incrementar el riesgo de IAM: diclofenac, meloxicam, indometacina y probablemente ibuprofeno.

Por muchos años, la compañía continuó con la investigación de otras indicaciones para el rofecoxib mediante ensayos clínicos adicionales.

El incremento del riesgo cardiovascular comparado con placebo informado en el año 2004 en un estudio sobre la prevención de la poliposis adenomatosa (APPROVe) con el uso de Vioxx llevó a la interrupción de la droga. Las consecuencias económicas fueron inmensas, no sólo por la pérdida de ingresos sino también por los litigios potenciales. La clave reside en saber cuándo el riesgo cardiovascular se hizo manifiesto. Si durante el uso a corto plazo éste no se incrementó, la responsabilidad del laboratorio podría reducirse drásticamente.

Los autores del APPROVe, 5 de los cuales eran empleados del laboratorio, afirmaron que el incremento del riesgo comenzó a ser aparente luego de 18 meses del empleo de la droga. Estas conclusiones se basan en un análisis que no fue diseñado para tal fin, que presenta un enfoque metodológico viciado.

Medidas y Cambios que se realizaron una vez conocido el Caso (Rofecoxib)

Se anuncian reformas:

1. Creación de Comités de Expertos, independientes y transparentes...
2. Otra de las consecuencias del fenómeno de los coxibs fueron los anuncios de reestructuración de algunas agencias reguladoras.
3. El 14 de febrero nombraron a Lester Crawford como jefe de la FDA, cargo vacante desde hacía casi un año. Crawford fue director interino de ese organismo desde marzo de 2004.
4. También se anunció la creación del **Comité de Vigilancia de Seguridad de Medicamentos**, que estaría integrado por expertos externos, y que contaría con la participación de otras agencias del Departamento de salud, así como de otros médicos y representantes de grupos de pacientes y consumidores.
5. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés) del Reino Unido, anunciaba el 5 de abril la creación de la Comisión para Medicamentos de Uso Humano en reemplazo de la Comisión de Medicamentos y de la Comisión de Seguridad de Medicamentos.

Por otra parte permanecen algunos Comités especializados y se crean al menos 10 nuevos Grupos Consultores de Expertos para que brinden su conocimiento en temas específicos y técnicos.

CONCLUSION

El caso rofecoxib es una mala noticia para la industria, los científicos, las revistas científicas y el público.

Los periodistas han cuestionado la ética de la industria y de los investigadores científicos y existe una sensación de escándalo por los hechos que trascendieron.

Los defensores del laboratorio alegan que no puede saberse cuál es el riesgo cardiovascular del rofecoxib en comparación con el de otros inhibidores de la COX-2 u otros antiinflamatorios no esteroides, pero el lugar apropiado que debe asignarse a este recurso farmacológico se encuentra más allá de esta discusión.

Con miles de millones de dólares en juego, se dice que el laboratorio ha realizado ensayos clínicos, ha almacenado y analizado de manera interna datos sobre la droga, ha pagado a investigadores científicos como consultores de sus investigaciones y como miembros del consejo de seguridad y ha publicado y presentado estos hallazgos. Las revistas publicaron los estudios y la comunidad académica aceptó los resultados sin transmitir demasiada preocupación. Cerca de 107 millones de recetas de rofecoxib fueron dispensadas en los EE.UU. desde 1999 hasta 2004, cuando la droga fue retirada del mercado.

La medicina académica, la industria, las revistas médicas y las agencias del gobierno necesitan definir una serie de principios por los cuales se pueda restaurar la fe de los pacientes en los nuevos tratamientos que puedan mejorar sus cuidados. Los científicos de estudios diseñados y patrocinados por la industria deben insistir en que la información obtenida sea guardada en centros académicos, que sea analizada por investigadores que no pertenezcan a la compañía y que, eventualmente, el acceso a la misma sea público.

Las auditorías independientes pueden ser una forma de asegurarse el cumplimiento de los protocolos estandarizados. Asimismo, los datos independientes y los consejos de evaluación de seguridad no deben estar bajo el control de la compañía. La industria no debería seleccionar quien forma parte de estos comités.

Al considerar artículos para la publicación, las revistas deben entender que los estudios con consecuencias económicas inmensas requieren un nivel de revisión superior al resto, en especial cuando el estudio es llevado a cabo y financiado por la misma compañía. Los artículos deben acompañarse de editoriales de autores que no presenten conflictos de intereses. Además, los investigadores científicos que "editen" o firmen como propios trabajos originales realizados por las compañías deben ser penalizados.

La colaboración entre investigadores, médicos, la industria y las revistas científicas es esencial en el avance del conocimiento y para lograr una mejoría en el cuidado de los pacientes.

“La confianza es un elemento necesario, que debe ser instituida por un sistema apropiado y que proteja los intereses de los pacientes. El compromiso renovado de todos los involucrados y la institución de estos sistemas es la única forma de obtener un resultado positivo .”

**BIBLIOTECA
U C E M**

Bibliografía :

- Sociedad Iberoamericana de información Científica(SIIC)Autores: Krumholz H, Hines Jr. H . Egilman.
- Artículo Publicado en la Revista JAMA: **ROFECOXIB**. Daños colaterales de un fármaco polémico.(Natalia Paula Mango Vorrath, Silvia Laura Jiménez. Dr. Oliverio Hobecker, Dr. Víctor Ariel Guayán.)
- Wikipedia, la enciclopedia libre.
- Presentación de información estadística Crítico documento de la Comisión Consultiva (Statistical Reviewer Briefing Document for the Advisory Committee) por: Maria Lourdes Villalba, MD
- Revista : NEW ENGLAND JOURNALD OF MEDICINE (público los estudios VIGO y APPROVe.)