La evidencia en Juicios sobre el Vioxx muestra la Intervención de Funcionarios de Merck

por ALEX BERENSON, 24 de abril de 2004

En el 2000, entre informaciones de que su analgésico Vioxx incrementaba los riesgos cardíacos, Merck descartó la opinión de uno de sus propios científicos después que éste sugiriera que un paciente en un ensayo clínico había muerto probablemente de un infarto. En un intercambio de correos electrónicos acerca del Vioxx, la nueva droga tan importante para la compañía en un futuro, un científico Jefe de Merck instó repetidas veces al investigador a cambiar sus puntos de vista acerca de la muerte "para que nosotros no tengamos problemas." En informes posteriores a la FDA y en un informe publicado en el 2003, Merck ubicó la causa de la muerte del paciente una mujer de 73 años de edad, como "desconocida".

La discusión sobre dicha muerte se obtiene de varios registros no revelados previamente por Merck, inclusive mensajes de correo electrónico del Dr.Edward M. Scolnick , científico jerarca de Merck desde 1985 hasta el 2002, y de la Dra. Alise S. Reicin, vicepresidente para la investigación clínica, que indican los problemas de Merck acerca de los datos contradictorios respecto a su punto de vista sobre la seguridad del Vioxx.

En un mensaje de correo electrónico, el Dr. Scolnick dijo que el ensayo de la droga que incluyó la muerte de mujer "nos habría puesto en una situación terrible." En otros, él criticó violentamente a la FDA y dijo que presionaría personalmente a los funcionarios de mayor jerarquía de la agencia, si se tomaban medidas desfavorable con el Vioxx.
Cuando los pleitos contra la Merck a causa del Vioxx promueven más ensayos, surgen documentos que podrían ayudar a los demandantes para poder tomar una instantánea de la compañía, en el momento en que la misma está reñida con sus declaraciones públicas acerca de que no tuvo evidencia de riesgos cardiacos a causa del Vioxx, hasta su caída.

Theodor V. H. Mayer, un abogado que trabaja para Merck, dijo que él había revelado toda la información sobre los ensayos clínicos a la FDA. y que los mensajes de correo electrónico de Scolnick reflejaron meramente su criterio personal de que la FDA. sopesara lo suficiente en cuanto a los beneficios del Vioxx frente a sus riesgos. La discusión a través de correos electrónicos entre los científicos de Merck reflejó un debate científico honesto sobre la causa de la muerte de la mujer, dijo el Sr. Mayer. (...)

Merck, el tercer fabricante más grande de medicamentos de la nación, ha dicho que planea defenderse en cada juicio. La compañía dice que ha hecho todo lo razonablemente posible a través de los años para determinar si el Vioxx causó problemas cardíacos y reveló los riesgos de la droga a los pacientes y médicos. Los mensajes de correo electrónico y otros documentos internos de Merck, inclusive el informe de la muerte de la mujer, fueron proporcionados a The New York Times por
una persona que trabaja con los demandantes.

La muerte de la mujer de 73 años de edad - que no fue identificada por su nombre en los documentos y cuya identidad no se ha revelado - ocurrió durante un ensayo clínico de 12 semanas llamado Advantage que cubrió a 5.500 pacientes. Los ensayos clínicos están en el centro del desarrollo de medicinas nuevas, proporcionando los datos que permiten a la FDA. y los médicos sopesar los riesgos de la droga y sus beneficios.

El Sr. Mayer dijo que los médicos implicados en los cambios de correos electrónicos no podrían estar seguros de si la mujer que murió tomaba Vioxx o un analgésico más antiguo, el

naproxeno, el cual se utilizó en el ensayo, porque la información acerca de cuál era el participante que tomaba determinadas drogas se mantuvieron en la confidencialidad. Pero al mismo tiempo, se había divulgado dentro de la compañía los problemas acerca de la relación entre el Vioxx e infartos como resultado de una problemática investigación anterior.

Durante el ensayo Advantage, ocho personas que estaban tomando Vioxx sufrieron infartos o muerte cardiaca repentina, comparado con sólo una que tomaba naproxeno, según datos liberados por la FDA. a principios de este año. La diferencia era estadísticamente significativa, pero Merck nunca reveló los datos de esa manera. Más atrás en el 2000, Merck ya luchaba por explicar los resultados de otro estudio, llamaron Vigor, que indicaba también que los pacientes que tomaban Vioxx tuvieron más infartos que los que tomaban naproxeno, el cual se encuentra en drogas sin receta como el Aleve. A diferencia de los resultados de Advantage, los resultados de Vigor habían sido revelados públicamente por Merck.

El Dr. Scolnick expresó su preocupación a través de mensajes de correo electrónico dirigidos a otros científicos de mayor jerarquía en Merck mencionando que los resultados de Advantage alentarían a la FDA para. demandar una etiqueta de advertencia sobre el Vioxx, destacando sus riesgos cardiacos.
Tal cambio hubiera dañado las ventas de Vioxx, especialmente porque una droga de la competencia, el Celebrex, no demostró los riesgos cardíacos con el desempeño prominente demostrado a través de una etiqueta de advertencia.
En un correo electrónico el 7 de abril de 2001, el Dr. Scolnick escribió al Dr. Douglas A. Greene, vicepresidente ejecutivo en los Laboratorios de Investigación de Merck, que él estaba ofuscado especialmente, a raíz de que el ensayo de Advantage no tuvo un objetivo científico.
Teóricamente, Merck desarrolló el conjunto de ensayos para demostrar que el Vioxx causó menos problemas al estómago que el Celebrex. Pero Merck ya había demostrado eso con el ensayo Vigor, que rastreó a más de 8.000 pacientes durante un año.

Como resultado, el departamento de marketing de Merck había diseñado el ensayo de Advantage como un instrumento promocional, para incorporar cerca de 600 médicos con el objetivo de que emplearan el Vioxx en la medicación de sus pacientes.
"Este tema es estúpido," escribió el Dr. Scolnick. "El pequeño marketing de los estudios que sean intelectualmente superfluos son muy peligrosos."
El ensayo de Advantage se completó en el 2000, pero sus resultados no se publicaron hasta el 2003, cuando los mismos aparecieran en los Anales de Medicina Interna, una publicación bien conceptuada. El Dr. Jeffrey R. Lisse, un reumatólogo de la Universidad de Arizona que se indica como siendo el primer autor del estudio, dijo en una entrevista que por lo menos otras dos publicaciones habían rechazado el estudio porque sus resultados no eran novedosos.

En el estudio publicado, el Dr. Lisse informó que cinco pacientes que estaban tomando Vioxx habían sufrido infartos durante el ensayo, comparado con el naproxeno que incidió en un solo paciente, diferencia que no alcanzó significado estadístico. Pero el informe nunca mencionó tres muertes cardiacas adicionales de pacientes que tomaban Vioxx, inclusive la mujer de 73 años de edad.
El Dr. Lisse dijo que mientras él fue mencionado como siendo el primer autor del informe, Merck fue quien lo escribió realmente, práctica realmente excepcional.
"Merck diseñó el ensayo, pagó por el ensayo, y corrió el ensayo," dijo el Dr. Lisse. "Merck vino a mí después que el estudio se completó y dijo, "queremos su ayuda para trabajar en el informe.'
El informe inicial se escribió en Merck, y entonces se me envió para su edición."

El Dr. Lisse dijo que él nunca había oído del caso de la mujer que murió, hasta que le habló de ello un periodista.
"Básicamente, fui con los datos cardiovasculares que me fueron presentados," dijo. La mujer de 73 años de edad que llegó a ser sujeto del debate interno de Merck murió el 21 de octubre de 1999, unos pocos minutos después de llamar a su hijo para decirle que ella se sentía sin aliento. Cuando

su hijo llegó a su casa, ella estaba muerta. Los registros muestran que ella había estado tomando 25 miligramos de Vioxx por día como parte del ensayo clínico.

Tanto los ensayos de Advantage y Vigor eran "doble-ciego," una práctica común en la investigación de medicamentos. Ni los pacientes ni sus médicos estaban enterados de si ellos recibían Vioxx o Celebrex. Los resultados de los ensayos se propusieron también ser ciegos cuando ellos fueron examinados, para que los investigadores de Merck no pudieran influenciar los resultados.
En 1998, Merck había creado un comité de investigadores académicos para revisar los informes del caso para muchos pacientes que habían sufrido los problemas presuntamente cardíacos en ensayos clínicos de Vioxx o Arcoxia, una droga para artritis de Merck que todavía no ha sido aprobada. Pero el caso de la mujer nunca alcanzó el comité externo porque la causa de la muerte en el certificado de defunción de una autopsia independiente - enfermedad cardiaca hipertensa - no cayó en una categoría que incitaría automáticamente a involucrar a Merck en el caso.

Como resultado, Merck revisó el caso internamente. Después de examinar el caso, el Dr. Eliav Barr, un científico de Merck, juzgó inicialmente que la mujer había muerto probablemente de un infarto." las cosas comunes son comunes, la historia clínica es probable que corresponda a MI," escribió el Dr. Barr en un mensaje de correo electrónico en noviembre de 2000 a la Dra. Reicin, ejecutivo de la investigación clínica. El MI es una abreviación para el infarto del miocardio, o para el infarto. "Ciertamente, no es definitivo. Acabo de utilizar mi juicio clínico."

La Dra. Reicin respondió rápidamente, "pienso que esto se debe llamar una causa desconocida de muerte." Unas pocas horas más tarde, ella escribió, "preferiría la causa desconocida de la muerte así nosotros no nos involucramos." El Sr. Mayer, abogado de Merck, dijo que dicho cambio, reflejó que los científicos que trabajaban en clasificar la muerte en forma apropiada, y probablemente por no saber si la mujer había estado tomando Vioxx o naproxeno. Pero los científicos ya tenían los resultados del ensayo Vigor, que había mostrado que el Vioxx se asociaba con un riesgo aumentado de muerte cardiovascular comparada con el naproxeno.

El Dr. Robert J. Myerburg, director de cardiología en la University of Miami medical school, dijo que quedó desconcertado
por la decisión de Merck de reclasificar el caso de la muerte de la mujer. El Dr. Myerburg, un cardiólogo prominente que no está implicado en el pleito del Vioxx, revisó los intercambios de correo electrónico a pedido de The Times." Un acontecimiento fatal que no sea tratado tan objetivamente como sea posible, me sorprende," dijo. " Parece que ellos jugaran alrededor de esta muerte."

Cuándo Merck presentó los datos del ensayo Advantage a la FDA., clasificó la muerte de la mujer como desconocida. Pero en noviembre de 2001, una revisor de la FDA que había examinado todos los datos de la compañía concluyó un informe donde involucró a otros funcionarios de la agencia sobre el hecho de que Merck había omitido clasificar la muerte y debió haber transferido el caso al comité exterior.

En su informe, la correctora, Dra. Maria Lourdes Villalba, dijo que los infartos y las muertes cardiacas repentinas durante el ensayo Advantage le habían elevado su preocupación acerca del Vioxx, porque los pacientes que participan tomaban sólo 25 miligramos de la droga, la dosis diaria usual. Además, muchos pacientes tomaban también aspirina, la cuál ayuda a protegerse contra infartos. Pero la FDA. nunca reveló públicamente sus problemas acerca del ensayo Advantage. Y Merck discutió los resultados del ensayo sólo una vez, en una conferencia en el 2001, antes de la publicación del informe del Dr. Lisse en 2003.