

## II. Medicamentos: ¿Precaución o incumplimiento ético?

Yuri Carvajal

Los medicamentos, objetos de alta tecnología, amplia circulación y riesgos nunca ciertamente conocidos, pueden ser un territorio para el despliegue del enfoque precautorio. Un criterio tan difundido como el análisis económico entre utilidad y efectos adversos no es una cifra dada, sino una magnitud difusa y en movimiento.

Como parte de la reflexión sobre el enfoque precautorio, revisamos un par de episodios asociados a oseltamivir y rosiglitazona, para ilustrar cómo se ejerce este criterio en la actividad regular de las agencias oficiales.

En el primer caso, la declaración de la fase 6 de la pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el uso masivo del antiviral mencionado, como parte de la actividad de los gobiernos, el año 2009.

En el segundo caso, la decisión de mantener el registro para el hipoglicemiante mencionado. Examinamos la forma en que el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) tomó tal medida, pese a los reportes de efectos indeseables y a los retiros del mismo durante el año 2010 por la Agencia Europea de Medicamentos y algunos países de América.

### Precaución y pandemia

**Pandemia** El 11 de junio de 2009, la OMS, por vía de su directora Margaret Chan, de-

claró la entrada en fase 6 de la pandemia de influenza humana. Los primeros casos habían ocurrido en México en febrero y el inicio oficial de la pandemia fue declarado el 25 de abril.

Culminaba así una orientación desarrollada por la organización desde 1999 hasta el año 2009, en lo que podría considerarse una lógica precautoria a nivel mundial. Una sistemática preparación anticipatoria de una década, que incluía un plan de medidas pensando en los efectos a largo plazo en un ambiente de incertidumbre y el uso de estrategias como antivirales y vacunas, medidas de registro y control, organizadas a lo largo del mundo.

La magnitud prevista de los efectos de la pandemia a partir de los cuales se tomaron las decisiones durante el episodio mismo, resultó francamente sobreestimada. Mientras la mortalidad por influenza estacional es de 0,1%, el brote de 2009 tuvo una mortalidad de 0,01%. El total de muertes ocurridas hasta el fin oficial de la misma en agosto de 2010 fue de 18.500. Las predicciones del Departamento de Salud del Reino Unido fueron inicialmente 65.000 muertes esperadas y a enero de 2010 la cifra ocurrida fue de 360 (O'Dowd, 2010). El President's Council of Advisors on Science and Technology en Estados Unidos, señaló en un reporte en agosto de 2009 una estimación de entre 30.000 y 90.000 muertes por influenza para ese año en el país. Los

datos aportados por el Center for Disease Control estiman la cifra ocurrida en 12.470 (CDC, 2010).

Cálculos citados en (Gervas, 2010) estimaron entre 400 y 40.000 ingresos de UCI en Australia y Nueva Zelanda, con un requerimiento de ventilación mecánica para entre 106 y 28.000 pacientes. La cifra de pacientes asistidos de ese modo en los hospitales fue en realidad de 722 y 456 respectivamente.

Las implicancias económicas de estas decisiones se reflejaron en compras masivas de medicamentos y vacunas por los servicios nacionales, así como en reorientación de las actividades de los servicios de salud. En el viejo continente, solo Polonia rechazó alinearse con las medidas dirigidas desde la OMS y no compró medicamentos ni vacunó a su población.

Respecto del uso de medicamentos como abordaje de una epidemia, tanto en la Food and Drugs Administration (FDA) como en la European Medicines Agency (EMA), las autoridades directivas pasaron por alto los cuestionamientos de los organismos técnicos y aprobaron el uso de antivirales. En 1999 la FDA aprobó el uso del antiviral zanamivir, pese a que el comité había votado 14 a 3 su no aprobación (Cohen y Carter, 2010). La EMA aprobó en 2002 el uso de oseltamivir para influenza humana, aunque los datos no mostraban evidencia respecto de su efectividad para evitar las complicaciones de la enfermedad.

**Certidumbre** Un primer problema cuando se apela al uso de un criterio precautorio,

es que no se juega en el terreno de la total certidumbre o, por contraposición, del vacío absoluto de evidencias. Los límites entre ambos territorios ideales son controversiales y están en constante movimiento. El reconocimiento de las magnitudes como evidencia o como cifras erradas, tiene que ver con juego de fuerzas entre los actores involucrados, con reclutamiento de aliados y la estabilización de experiencias en forma de conocimiento científico.

En este caso, la OMS disponía de un flujo de cifras y datos sobre los cuales juzgar en tiempo real la adecuación de sus decisiones. Pero, al restarse del debate público estableciendo bordes difuminados en la misma definición de pandemia, obviando la evolución de las cifras de letalidad a la vez que sobreexigía a los sistemas nacionales de una provisión de cifras imposibles, consultando un comité de expertos parciales y bajo anonimato, la Organización restringió su capacidad de abordar la pandemia. El debate público en esas condiciones no era un mero agregado a las resoluciones, sino que constituía una efectiva colaboración para la acción y la toma de decisiones. Un componente indispensable, para que esas acciones y decisiones fueran efectivas. En ese sentido, el trato dado al gobierno de Polonia no fue el de un interlocutor, sino lisa y llanamente el de un disidente.

**Balance** La propia OMS ha debido revisar su conducta, constituyendo un comité investigador independiente. El reporte del mismo entregado en mayo pasado, aunque no concluyó la existencia de intencionalidad ni colusión entre la organización y los intereses privados, reconoció la existencia

de aspectos críticos en el manejo de esos intereses al interior de la organización: *“Lack of a sufficiently robust, systematic and open set of procedures for disclosing, recognizing and managing conflicts of interest among expert advisers. In particular, potential conflicts of interest among Emergency Committee members were not managed in a timely fashion by WHO. Five members of the Emergency Committee and an Adviser to the Emergency Committee declared potential conflicts of interest. None of these was determined sufficiently important to merit the members’ exclusion from the Emergency Committee. The relationships in question were published, along with the names of the members of the Emergency Committee, when the pandemic was declared over on 10 August 2010. Before this information was published, however, assumptions about potential ties between Emergency Committee members and industry led some to suspect wrongdoing. The Review Committee recognizes that WHO is taking steps to improve its management of conflicts of interest, even as this review has proceeded”* (WHO, 2011).

El informe no sólo señala la presencia de estas fallas éticas: *“Lack of a sufficiently robust, systematic and open set of procedures for disclosing, recognizing and managing conflicts of interest among expert advisers”*, sino que en su recomendación 6, puntualiza *“As part of a more proactive and rigorous approach to managing conflicts of interest, WHO should appoint a designated ethics officer”*. Asimismo, el informe reconoce tres aspectos que surgieron en el debate público durante la pandemia misma, como son la compleja estructura en

seis fases de la pandemia, que resultó en los hechos poco operativa, vaguedad en la definición de la pandemia y de la evaluación de su gravedad.

## **Precaución y retiro de medicamentos en Chile**

### **Rosiglitazona**

El 29 de septiembre de 2010, el Instituto de Salud Pública de Chile emitió un alerta de seguridad sobre rosiglitazona y efectos adversos cardiovasculares. Se trata de un comunicado público sobre la vigencia de un medicamento usado para el tratamiento de la diabetes mellitus ingresado al mercado en 2000, que empezó a ser cuestionado en estudios desde 2007. Rosiglitazona y pioglitazona son los únicos miembros de la familia de las tiazolidinas usadas para este tipo de tratamientos. El cuestionamiento se concentraba entonces en una molécula, para la cual existían suficientes alternativas comparables. La publicación de un estudio involucrando a 227.571 pacientes en julio de 2010, dio fundamento a una re-discusión de su uso, tanto en Europa como en Estados Unidos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tomó -el 23 de septiembre- la decisión de suspender la autorización de comercialización del producto, en consideración a los riesgos cardiovasculares asociados a este medicamento. La FDA, reunida ese mismo día, decidió entre tanto mantener el uso del medicamento.

Seis días después de esas decisiones, el ISP declaró: “Junto con profundizar el análisis de la información disponible del perfil de

seguridad cardiovascular de Rosiglitazona, el Instituto de Salud Pública exigirá a los titulares de los registros sanitarios de todos los productos farmacéuticos que contengan Rosiglitazona, la actualización de los folletos de información al profesional y al paciente, para incluir estos datos de seguridad. Al mismo tiempo, diseñará una estrategia de manejo de riesgo para un uso seguro de este medicamento”.

El criterio precautorio, sobre los mismos datos, ha concluido en decisiones de sentido opuesto por parte de la EMEA, por un lado, y de la FDA y el ISP, por otro.

**Evidencia** Los datos disponibles en junio de 2010 eran la publicación en JAMA de un estudio liderado por David Graham, uno de los primeros científicos gubernamentales en apuntar a los peligros cardíacos del rofecoxib (Vioxx). El encontró, para pacientes mayores de 65 años que tomaban rosiglitazona, en comparación con las personas que tomaban pioglitazona, un riesgo de insuficiencia cardíaca 25% mayor, el de accidente cerebrovascular 27% más elevado, y un aumento de 14% de mortalidad por todas las causas. Ese mismo mes estaba disponible en Archives of Internal Medicine un meta-análisis de Nissen y colaboradores concluyendo que, aunque rosiglitazona no mostró un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, evidenció un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio, entre 28 y 39 por ciento (AAAA, 2010).

No se trata de cifras mal especificadas, trabajos con sesgos en sus diseños o análisis, ni de datos controversiales. Ambos estudios tampoco eran totalmente novedosos, pues reconfirmaban hallazgos publicados en 2007 acerca del riesgo cardiovascular asociado a este medicamento. Evidencia reconocida como tal ese año por la FDA, aunque sin provocar el retiro del mismo. Quienes no pusieron en juicio estos hallazgos ni la trataron como incierta, fueron los prescriptores y consumidores. Los trabajos de 2007 provocaron en Europa un descenso de las ventas desde € 2.250 millones ese año a € 920 millones el 2009, reduciendo la participación de rosiglitazona en los ingresos de la compañía GlaxoSmithKline a una proporción de 3%, después de haber sido un medicamento consumido por uno de cada 600 habitantes de los países industrializados, en el manejo de pacientes diabéticos (AAAA, 2010).

También existían otras evidencias. Desde marzo y de nuevo en mayo 2007, la agencia francesa por la seguridad de los productos para la salud advirtió un aumento del riesgo de fractura con el consumo de los antidiabéticos del grupo de las glitazonas. En un ensayo clínico que incluyó a 4.360 pacientes a los que se les dio seguimiento durante cuatro a seis años, la tasa anual de fracturas fue de 2,74% con rosiglitazona, versus 1,54% con metformina y 1,29% con glibenclamida (AAAA, 2008).

En Chile, en abril de 2011 el ISP emitió una nueva alerta sobre este medicamento. En ella se mencionan las prohibiciones del mismo en Brasil, Nueva Zelanda y Colom-

bia, además de la ya señalada por la EMEA. Se incorporan restricciones a las indicaciones y uso en EE.UU. por parte de la FDA, en Canadá por parte de Health Canada y en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas. El comité institucional -tras escuchar a expertos- decidió cambiar las condiciones de uso, exigiendo consentimiento informado, venta bajo receta médica retenida y modificación de los folletos de información al profesional y al paciente.

Medidas que pueden ser consideradas precautorias desde una mirada abstracta y principialista, pero que son originadas en un debate que no incluye a los consumidores y ciudadanos. El juicio sobre la evidencia científica disponible parece tener validez sólo en las fronteras nacionales. En su alerta el ISP termina apelando a la ciudadanía, pero en tanto receptores pasivos de comunicaciones posteriores: “comunicará oportunamente a la ciudadanía cualquier información nueva al respecto”.

### **Institucionalizar la precaución**

En la revisión del episodio pandemia la ponderación y la comunicación de los riesgos resultaron sesgadas hacia la sobreestimación del riesgo, pese a la existencia de cifras que apuntaban en sentido opuesto. También los criterios de definición de pandemia y su severidad, así como la estructura que la organización constituyó para la toma de decisiones, particularmente sobre eficacia de medicamentos y vacunas, no contemplaron adecuadas protecciones

éticas para compensar las presiones de las industrias involucradas (Cohen y Carter, 2010).

La expresión “pandemia” tras la aparición del brote, fue modificada por la OMS, de modo que pasó a solo especificar una afectación global, independientemente de la gravedad de los casos ocurridos y de su letalidad efectiva. Esta sutileza semántica operada en el transcurso mismo, tuvo un profundo significado. La expresión “pandemia” ponía en marcha en forma automática condiciones particulares previstas en los contratos de los gobiernos con los laboratorios, según los cuales las implicancias del uso masivo de antivirales se trasladaba a los gobiernos.

Tanto la pandemia como la mantención de rosiglitazona en el mercado, aluden a un abordaje de la precaución en organizaciones que se restan de la consideración de la opinión pública, abiertas sin embargo a la presión de los grupos de interés económico. En el comunicado del ISP respecto de su alerta sobre rosiglitazona, leemos que “aportó antecedentes para esta evaluación el laboratorio farmacéutico Glaxosmithkline S.A. mediante la presentación realizada por la Dra. Mariana Gayoso, titulada ‘Seguridad cardiovascular y riesgo/beneficio’ en la reunión realizada el día lunes 14 de marzo del presente año, en las dependencias de esta institución. Finalmente la expositora concluye que los beneficios de la terapia con rosiglitazona superan los riesgos asociados”. Sorprende que quien concluya la evaluación costo--beneficio sea la expositora y no el comité técnico, y que esa

persona sea representante del laboratorio que posee el mayor número de registros del producto, 14 de un total de 46, entre ocho laboratorios involucrados.

El criterio precautorio en este caso no aparece velando por los cuidados de los posibles afectados, sino orlando un debate restringido a quienes tienen los recursos para organizarse, reclutar expertos y acceder al momento mismo de la decisión. La apelación al cálculo racional, como el efectuado en el caso de la rosiglitazona bajo el paraguas de la estimación económica de costo-beneficio, es un argumento que a la vez califica de irracional las decisiones de retiro de la EMEA, Brasil o Nueva Zelanda y afirma como fáctico algo que es una modelación matemática. El criterio precautorio que en Chile avala la decisión de mantener el medicamento para el tratamiento, paradójicamente, a la vez sustenta la decisión de excluirlo en otras agencias y países.

Cuando el rol precautorio de las agencias es ejercido de este modo, no sirve para evitar que los grupos con más poder de mercado, mayor capacidad de presión y mayor conocimiento de los argumentos involucrados en la toma de decisión sean los que finalmente resuelvan.

## Conclusiones

Decisiones como las reseñadas están muy lejos de desarrollarse como una argumentación o confrontación de principios y la búsqueda de la mejor aplicación a un caso específico. Este par de casos constituyen,

cada uno, discusiones particulares y concretas. La evidencia encontrada, basada en el mismo estudio y los mismos datos ya citados, resultan para diferentes actores en decisiones e interpretaciones diferentes. Dados los expertos parciales involucrados en el comité de la OMS y los informantes también parciales convocados por el ISP, no existían voces portadoras de una interpretación diferente. El debate técnico-político y ético, organizado en el modo actual, conduce a que las consideraciones éticas se limiten a moverse en marcos como el cumplimiento protocolar (consentimiento informado), sin explorar los mecanismos que puedan proponer un real uso de la diversidad de intereses y afectados en la conducción ética del proceso de decisión. La ausencia de formalidades institucionales por las cuales pacientes o consumidores sean parte de la toma de decisiones, produce un juicio al cual acuden los que tienen los recursos para llegar a ser parte de él.

Asegurar un mecanismo que combine todos los debates, incluyendo a los grupos de intereses, pero también una equilibrada consideración de los reportes técnicos y con participación ciudadana no es fácil. Mecanismos limitados solo a los involucrados, tales como grupos de pacientes, pueden ser también capturados por los intereses económicos de los productores. La combinación de mecanismos de representación aleatoria o de selección entre personas con algún nivel básico de conocimiento pueden ser alternativas viables. De cualquier manera, el énfasis en una manera adecuada de comunicar los riesgos asociados a un agente como el virus influenza o

al medicamento rosiglitazona, debiera insumir un esfuerzo mayor por parte de las agencias públicas.

Sea o no precautorio el abordaje de estas decisiones técnicas, debe contemplar formas organizativas que ajusten la lógica de la acción a una estrategia deliberativa, dotándose además de los mecanismos de información que aseguren la realidad y veracidad en el contraste de evidencias y criterios, tornándola plural y democrática.

## Referencias

American Association of Advertising Agencies (2008). Reacciones adversas e interacciones. *Boletín Fármacos*, 11:23.

American Association of Advertising Agencies (2010). Solicitud y retiros del mercado. *Boletín Fármacos*, 13:4-6.

CDC (2010). Updated cdc estimates of 2009 h1n1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the united states, april 2009 april 10, 2010. Technical report, CDC.

Cohen, D. and Carter, P. (2010). Who and the pandemic flu "conspiracies". *BMJ*, 340:2912.

Gervas, J. (2010). Pandemia de gripe a (2009 y 2010): Incoherencias y falta de transparencia. *Boletín Fármacos*, 13:16-20.

O'Dowd, A. (2010). Council of europe condemns "unjustified scare" over swine flue. *BMJ*, 340:3033.

WHO (2011). Report of the review committee on the functioning of the international health regulations (2005) in relation to pandemic (h1n1) 2009.

Technical report, World Health Organization.