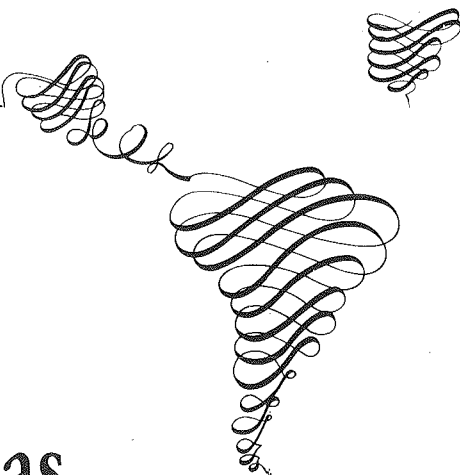




Implicaciones éticas de los ensayos clínicos anti-SIDA

Guillermo Giménez Gallego *

EL establecimiento de reglas para otorgar a una sustancia la consideración de medicamento ha sido un factor importante en la mejora de la sanidad. La vigilancia de las autoridades sanitarias sobre la fabricación y comercialización de los compuestos químicos susceptibles de convertirse en medicinas cierra el mercado a los falsos fármacos; evita que un sujeto tan proclive a agarrarse desesperadamente a cualquier solución que se le ofrezca, como es el enfermo, caiga en manos de desaprensivos que acaben destruyendo aún más su salud; finalmente, al obligar a evaluar mediante rigurosos ensayos clínicos qué productos realmente curan, y por qué, contribuye a profundizar en los orígenes de la enfermedad y con ello, indirectamente, al desarrollo de mejores medicamentos.

Hoy día, el proceso de aprobación de cualquier medicamento se basa en dos puntos clave: la demostración estadística rigurosa de que la sustan-

* Biólogo. Profesor de Investigación en el Consejo Superior Investigaciones Científicas. Madrid.

cia que se pretende registrar como medicamento efectivamente cura, y el estudio de los efectos secundarios que esa sustancia causa en el organismo. En la actualidad, además, cada vez va siendo menos frecuente que una sustancia sea aprobada como medicamento si no se conocen las bases fisiológicas y bioquímicas en que se basa su actividad farmacológica. Sin embargo, en el caso del SIDA se quiebra esta línea tan cartesiana de razonamiento y las autoridades sanitarias probablemente se encuentran, quizá por primera vez en la historia, con un caso en que no resulta fácil la aplicación de las pautas ordinarias para la aprobación de un medicamento.

En primer lugar, la cuestión del origen real de la enfermedad. La mayor parte de los especialistas admiten que el origen de la patología del SIDA radica en la destrucción vírica de unas células clave de nuestro sistema de defensa frente a las infecciones: las células CD4. Pero hay que reconocer que aún existen puntos oscuros que dan lugar a que de tiempo en tiempo, unas veces con mayor seriedad que otras, oigamos hablar de nuevas causas de la enfermedad o de que se cuestiona el papel del virus del SIDA. La incertidumbre de no saber con exactitud las causas de lo que hay que curar es una dificultad obvia a la hora de otorgar el calificativo de curativa a una sustancia de la que sólo cabe saber que hace desaparecer los síntomas de la enfermedad. Infinidad de veces la medicina ha de conformarse sólo con una cura aparente, con hacer que desaparezcan los síntomas, pero en el caso de una enfermedad altamente infecciosa como el SIDA es obvio que una cura aparente a la larga no puede sino empeorar las perspectivas de controlar la enfermedad. Sin embargo, las grandes dificultades a la hora de otorgar la consideración de medicamento anti-SIDA a un nuevo producto de la industria farmacéutica, no se derivan de las zonas de penumbra que aún subsisten sobre el origen de la enfermedad, sino en cómo demostrar que esa sustancia efectivamente cura. El SIDA es una enfermedad de desarrollo extremadamente lento y aleatorio. A veces hay que medir en décadas el tiempo que media entre la infección y los primeros síntomas, pero además este intervalo puede variar considerablemente entre unos enfermos y otros. Por tanto, ¿cómo determinar de una forma conclusiva que esa sustancia que se está probando ha logrado efectivamente detener o al menos ralentizar apreciablemente el desarrollo de la enfermedad? Es obvio que un estudio estadístico basado en una muestra suficientemente amplia, observada a lo largo de un período de tiempo dilatado, debe dar la respuesta. Pero en el caso del SIDA un estu-

dio de ese tipo requiere décadas de observación y costes económicos extraordinarios, lo que realmente parece poner a las autoridades sanitarias ante un callejón sin salida. ¿Se debe, por tanto, ser menos riguroso y aceptar que se ponga en manos de los enfermos cualquier sustancia sobre la que haya el menor indicio de que pueda curar el SIDA? Pero a la larga ¿no sería mucho peor?, ¿no se podría, de esta forma, favorecer aún más el contagio incontrolado? La acumulación de datos no siempre rigurosamente contrastados ¿no crearía tal confusión entre los farmacólogos que hiciera que el desarrollo del auténtico medicamento se retrasara más aún? En definitiva, ¿no estaríamos comprometiendo seriamente la salud de aquellos que podrían haber sido curados en un futuro si, en lugar de dejarnos arrastrar por el pánico o por unos falsos sentimientos humanitarios, hubiéramos adoptado una actitud más serena? Sin embargo, la velocidad de difusión de la enfermedad y los riesgos de que con su propagación surjan formas aún más virulentas son tales que parecen autorizar la búsqueda de caminos nuevos, tal vez técnicamente menos ortodoxos, para poder recabar los datos necesarios que permitan la aprobación de nuevos medicamentos anti-SIDA.

Las señales suplentes

CUANDO una enfermedad tarda tanto en dar la cara como es el caso del SIDA, urge encontrar cuanto antes lo que en inglés se denomina «surrogate markers» y que quizá podríamos traducir como señales suplentes. Se trata de unos parámetros, que aunque no formen parte de la sintomatología de la enfermedad, nos revelen que ésta se está ya incubando en el futuro enfermo y nos permitan seguir con precisión su evolución. Estas señales suplentes no deben entenderse necesariamente como secundarias o indirectas, pues en la mayor parte de los casos miden directamente la distorsión de aquellas funciones fisiológicas que con el tiempo van a dar lugar a esos síntomas por los que reconocemos a la enfermedad. Sin embargo, aún no está nada claro en el caso del SIDA qué puede tomarse como señal indefectible del progreso o remisión de la enfermedad. Y esto no es una cuestión baladí, pues una señal suplente inadecuada puede hacer que no sólo se lancen al mercado productos que hagan más daño que beneficio, sino además dar lugar a que se

nos escape de las manos el verdadero medicamento. Es obvio que las zonas de penumbra que aún subsisten sobre el origen de la enfermedad deben hacer aún más cautelosas a las autoridades sanitarias.

Parece que el número de células CD4 debía ser la señal suplente por antonomasia, dado que la desaparición de este tipo de células responsables del origen de la respuesta inmunitaria del organismo encargada de acabar con las infecciones víricas es con mucha probabilidad la causa primigenia del SIDA y de la evolución fatal de la enfermedad. Sin embargo, la mera implicación en el desarrollo de la enfermedad, aun a niveles tan importantes como en el caso de las células CD4, no basta para considerar su número en el organismo como una buena señal supletoria. Es obvio que, cuando una señal supletoria es adecuada, las mejoras que se observen en la condición clínica del enfermo deben ser paralelas a las mejoras de los índices de las señales supletorias. Sin embargo, por alguna razón misteriosa esto no es verdad en el caso del número de células CD4. Especialistas en bioestadística de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard han llegado a la conclusión de que la mejora en el número de células CD4 en los enfermos tratados con AZT —el fármaco más extendido en la actualidad para el tratamiento del SIDA— sólo explica una mínima parte de los efectos beneficiosos observados en los enfermos tratados con esta sustancia. Es obvio, por tanto, que si uno se basa sólo en el criterio de la disminución del número de células CD4 podría menospreciar el interés farmacológico de sustancias como el AZT para el tratamiento del SIDA y cuyo número de células CD4 es muy bajo no manifiestan síntomas de la enfermedad, mientras otras con elevado número de estas células presentan ya síntomas claros de estar enfermos. Para colmo, los números de células CD4 observados están sujetos a la contingencia de muchas variables tampoco claramente definidas. Así incluso la hora del día a la que se realiza el análisis puede influir en el número de células observado.

El nivel de virus del SIDA en el enfermo podría ser otra buena señal supletoria; para algunos, la única que merece la pena tener en cuenta. Sin embargo, hacer una estimación del número de virus en los enfermos del SIDA tampoco es, hoy por hoy, una tarea fácil. Se ha intentado contar el número de virus en el organismo determinando los niveles de un componente fundamental del virus: la proteína p24. Sin embargo, por razones no explicadas del todo, esta proteína se detecta sólo en un pequeño porcentaje de los enfermos de SIDA. Y, por otra parte, lo que en realidad

interesa es un número de virus efectivamente capaces de infectar, y este número no parece que se correlacione estrictamente con los niveles de p24. Más fundamental todavía que la proteína p24 para el virus es su propia carga de ácidos nucleicos, pues es ahí donde reside toda la información para construir nuevos virus que diseminen la infección por el organismo. Los niveles de ácidos nucleicos del virus del SIDA en el enfermo serían un buen índice de hasta dónde ha progresado la infección. Sin embargo, utilizando las técnicas más sensibles que hay hoy día, apenas se han visto diferencias en los niveles de ácidos nucleicos específicos del virus del SIDA entre las personas recién infectadas y las de estados terminales. Estos resultados paradójicos pueden venir en parte determinados porque aún no está claro cómo deben extraerse del organismo las muestras para analizar. Estudios recientes apuntan a que en determinados momentos de la enfermedad los virus no están sin más repartidos por toda la sangre, sino secuestrados en determinados órganos del sistema circulatorio.

Los ensayos en madres embarazadas portadoras del virus del SIDA

MENCIONAMOS al comienzo que una de las dificultades de los estudios destinados a determinar la efectividad de los tratamientos anti-SIDA radica en la imprevisibilidad del curso de la enfermedad. Esta obliga a recurrir a estudios estadísticos muy complejos basados en muestras muy amplias, que necesariamente sólo pueden recogerse en intervalos de tiempo dilatados. Las características del desarrollo de la transmisión fetal de la enfermedad y su evolución en los recién nacidos podría servir de atajo.

La transmisión del virus del SIDA de la madre al feto y la aparición de síntomas en el recién nacido presentan rasgos característicos muy distintos de los del adulto. Mientras en las poblaciones adultas de alto riesgo la tasa de infección raramente supera el 2 por 100 anual, y el intervalo entre infección y aparición de los síntomas es generalmente de unos diez años, en el caso de los hijos de madres infectadas la tasa anual de infección viene a ser de un 30 por 100; y el 50 por 100 de los nacidos manifestará síntomas de enfermedad antes de los dos años. Es evidente que estos

índices hacen de las madres embarazadas portadoras del virus la mejor población de estudio que tenemos a mano hoy por hoy. De los dos aspectos a estudiar —transmisión y desarrollo de la enfermedad— es obvio que el primero es específico de la población aunque por ello no menos digno de estudio. Sin embargo, la mecánica del desarrollo de la enfermedad en los recién nacidos y los adultos no tiene por qué ser radicalmente distinta.

La fragilidad del feto y del recién nacido impone restricciones muy importantes a la hora de hacer ensayos clínicos de potenciales medicamentos anti-SIDA pues este tipo de fármaco va a tener, con frecuencia, muchas posibilidades de interferir con los delicadísimos procesos celulares que llevan a la formación y desarrollo de los órganos. Ello obviamente descarta a esta población como campo de prueba de toda una importante familia de potenciales medicamentos anti-SIDA. Sin embargo la situación es muy distinta, al menos sobre el papel, en el caso de las vacunas sobre todo de las muertas, ya que éstas predisponen a nuestro sistema inmunitario para la lucha eficaz frente al agente infeccioso sin producir ellas mismas infección. La aplicación de vacunas a los recién nacidos es ya una práctica médica habitual, y la potenciación del sistema inmunitario de la madre no parece que en principio deba tener consecuencias en el desarrollo del feto. A la vista de estas circunstancias no es extraño que las comunidades científicas dedicadas al desarrollo de tratamientos frente al SIDA, como la de los Estados Unidos, hayan decidido presionar a las autoridades sanitarias para que se lleve a cabo este tipo de estudio; propuesta que ha sido apoyada por los activistas del SIDA y otros grupos próximos. Sin embargo debe tenerse en cuenta que sólo podemos afirmar que estos tratamientos «en principio» no tienen consecuencias para el desarrollo del feto. Debemos ser conscientes de nuestro profundo desconocimiento de la complejidad del desarrollo embrionario y del SIDA. No se puede trivializar el riesgo de que durante el desarrollo fetal estos tratamientos puedan llevar al nacimiento de niños viables pero a la vez con profundas alteraciones irreversibles.

La ética de una decisión técnica

ES evidente que las cuestiones que acabamos de resumir son en primer término problemas de técnica de sanidad pública. Sin embargo, en este caso estamos frente a cuestiones con

implicaciones éticas importantes. El conflicto ético surge cuando se impone tomar una decisión, y ninguna de las soluciones adoptables deja de llevar en sí su carga de violación de los grandes principios éticos a los que al menos nuestro grupo social se adhiere sin discusión. El caso que nos ocupa es casi paradigmático. ¿Qué hacer? ¿Insistir en la exactitud científica diseñando pruebas a largo plazo e impidiendo que los enfermos tengan acceso a nuevos productos, basados en que tal vez estos medicamentos aún en proceso de ensayo puedan acabar haciendo más mal que bien? ¿O, dejándonos llevar de la compasión, debemos hacer accesible como medicamento potencial todo producto sobre el que exista una presunción razonable, aunque sea teórica, de que cure, aunque ello acaba produciendo más daño que otra cosa al enfermo? Y, lo que es peor, esta práctica ¿no originaría tal confusión que al final no sería posible decidir qué producto es realmente un fármaco efectivo y cuál no? Por otra parte, para probar un fármaco ¿es justo acudir a una población tan indefensa como el recién nacido, y aún más a fetos, de los que nunca se podrá recabar un consentimiento a la hora de participar en ensayos clínicos, a sabiendas además del riesgo de que dichos tratamientos produzcan daños irreversibles, y sobre todo, cuando la intención de este ensayo es buscar un fármaco que no va dirigido primeramente a beneficiar a esta población? Para hablar con propiedad, ¿no parece que en el caso de los fetos y recién nacidos, más que «participar en ensayos clínicos», deberíamos utilizar la expresión «usar en ensayos clínicos», lo que pondría en evidencia lo cerca que estamos de la violación seria de la dignidad de la persona humana? Finalmente, hemos de ser conscientes de que no contribuyen decididamente a crear el ambiente de serenidad necesaria para la decisión ética todo un cúmulo de circunstancias extrínsecas. Por ejemplo, la alarma social que causa el SIDA, el acceso privilegiado a los medios de comunicación social de una parte importante de la población amenazada por la epidemia, los grandes beneficios económicos que puede haber tras el descubrimiento y producción de un medicamento realmente eficaz frente al SIDA y, finalmente, los bajos niveles de nuestra sociedad de una esperanza trascendente que le ayudara a digerir ese estallido de contingencia del hombre que ha supuesto la aparición de una plaga como el SIDA en pleno apogeo de la ciencia y de la técnica. ¿Nos llevará este cúmulo de cuestiones y circunstancias a tomar decisiones técnicas que nos conduzcan a situaciones éticas que la historia acabe reprochándonos?