

Aspectos bioéticos en los tratamientos con células madre

Bioethical features in the treatments of stem cells

Dra. Fara Luisa Cepero Noriega,^I Dra. C. Bárbara Aymé Hernández Hernández,^I Ms. C. Yeniset Carrero Texidor^I

Hospital Ortopédico "Frank País". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La Bioética ha devenido un campo indispensable dentro del desarrollo de la ciencia, desde las tres últimas décadas del siglo xx. En lo referente a las investigaciones con células madre, se han promovido múltiples debates desde que surgieron los primeros estudios con las células madre embrionarias hasta la actualidad, en que se están desarrollando investigaciones con células madre adultas con el propósito de evitar las implicaciones morales del empleo de embriones humanos. Las legislaciones se están adaptando a las nuevas tecnologías y los investigadores tienen que estar actualizados en las normas y leyes que continuamente surgen. Se realiza una revisión de sobre Bioética en las investigaciones con células madre. Ellas han tenido enfrentamientos con otras disciplinas y la utilización de células madre mesenquimales ha venido a solucionar los dilemas en cuanto al uso de embriones. Al obtener el consentimiento informado el paciente debe tener conocimiento acerca de los efectos adversos del tratamiento.

Palabras clave: ética, bioética, salud pública, problemas sociales, investigación con células madre, células madre mesenquimales, células madre hematopoyéticas.

ABSTRACT

The Bioethics became a necessary field in the science development from the three past decades of xx century. Concerning to researches with stem cells, have raised many debates from appeared the first studies with embryonic stem cells until present time where researches with above mentioned cells are developing to avoid the moral implications of human embryos use. The legislations are adapting to the new technologies and the researchers have to be updated on the guidelines and

laws of daily appearance. A review on Bioethics in researches with stem cells is performed. Above researches have had confrontations with other disciplines and the use of mesenchymal stem cells came to solve the dilemmas regarding the embryos use. At moment to obtain the informed consent the patient must to know about the adverse effects of treatment.

Key words: Ethics, bioethics, public health, social problems, stem cell researches, mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells.

INTRODUCCIÓN

Los trasplantes de órganos, la muerte encefálica, la reproducción asistida y las investigaciones con células madre embrionarias y otras esferas de la investigación han ocasionado innumerables debates éticos y por esta causa se han formulado modificaciones en la legislación de diferentes países. Las anteriores circunstancias han motivado la institucionalización de la ética, que representa una nueva fase de la ciencia, en la cual esta se relaciona con las leyes en forma de "moralización de la política". Es conocido que la medicina necesita asistencia ética ahora más que nunca, pues los conflictos de valores y la incertidumbre que han creado ciertas investigaciones biomédicas han conducido a cuestiones de regulación tratadas como problemas éticos. En años recientes las controversias sociales acerca del desarrollo de la ciencia y la tecnología se han "eticizado", especialmente en lo concerniente a las ciencias biológicas.¹ La bioética desarrolla estrategias para ejercer influencia sobre el trabajo intelectual y las leyes procurando evitar la deshumanización en las investigaciones científicas.^{2,3}

La medicina regenerativa ofrece una gran perspectiva para la investigación científica y la curación de múltiples padecimientos por su aplicación potencial en la reparación de tejidos u órganos dañados en los casos de anomalías congénitas, enfermedad o trauma. Debido a lo anterior, en el Hospital Ortopédico "Frank País" se ha proyectado investigaciones sobre el tratamiento con células madre autólogas hematopoyéticas. Nuestro equipo tiene un proyecto de investigación sobre el tratamiento con estas células en los traumatismos raquimedulares. El propósito del presente trabajo es analizar los conflictos bioéticos que han surgido en las investigaciones con las células madres.

ANTECEDENTES

La reproducción humana asistida mediante la fertilización *in vitro*, ha traído un gran desarrollo, pero grandes disputas éticas por el futuro de los embriones sobrantes de estos procedimientos, que han sido considerados moralmente inelegibles para la investigación. La apertura de una era de medicina regenerativa a partir de las células madre embrionarias plantea un nuevo problema ético.

A principios de la década anterior comenzaron a utilizarse en la investigación líneas de células embrionarias humanas de tres distintos orígenes:⁴

1. Los embriones producidos para fines reproductivos (reproducción asistida) que han sobrepasado los requerimientos para este fin y han sido donados a la investigación (incluye los embriones vendidos para la investigación, aunque esto podría ser ilegal en muchas jurisdicciones).
2. Embriones producidos específicamente para la investigación por fusión de gametos, que han sido donados o vendidos.
3. Embriones producidos por reemplazo nuclear (clonación terapéutica).

En el año 1981 se produjeron los primeros cultivos de células madre de ratón y en el 1998, humanas. Las líneas celulares embrionarias humanas son, en principio, inmortales si son mantenidas congeladas en condiciones apropiadas y han sido fuente de controversia ética desde 1998 por destruir embriones tempranos para derivar células madre pluripotenciales. Se han establecido múltiples investigaciones, pues se les atribuye que conducirán a la cura o tratamiento de cardiopatías, traumas raquímedulares, degeneración macular y enfermedades degenerativas del sistema nervioso, como la enfermedad de Parkinson o la de Alzheimer. En los debates se ha planteado que un óvulo fertilizado en un laboratorio es una vida humana con todos sus derechos.

ESTADO ACTUAL

Según Robertson, esta década de investigaciones con células madre embrionarias ha conducido a un amplio consenso sobre la necesidad de proteger los intereses y la autonomía de los donantes de gametos y de embriones. En marzo de 2009 la Federación de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizó el primer ensayo clínico en los Estados Unidos con células madre embrionarias en el tratamiento de lesiones traumáticas medulares. Este autor plantea que es esencial mantener la seguridad y eficacia en los tratamientos y justificar los riesgos a los sujetos de investigación; estos deben recibir intervenciones seguras, efectivas y convenientemente prescritas. Los ensayos deben ser diseñados de forma que aporten información confiable, esto significa alguna forma de ensayo aleatorio.

La Sociedad Americana de Neurología proclamó la necesidad de establecer comités para revisión de estudios que requieran la transferencia de células madre embrionarias humanas en fetos de primates u otros mamíferos, pues existe el temor de que animales puedan adquirir capacidades mentales humanas. Se mencionan riesgos adicionales de que mientras más tiempo las células crezcan en cultivos, adquieran cambios genéticos y epigenéticos, por lo que se plantea la necesidad del aseguramiento sistemático de la integridad y potencialidad de los productos celulares, pues existe el riesgo de transmitir una enfermedad genética propia del donante. Los objetivos deben ser resueltos en el contexto clínico, como el sitio donde serán inyectadas las células, la cantidad y pureza, la función que van a desempeñar, así como la eficacia de los tratamientos alternativos que existen para esa enfermedad.

Existe, además el agravante de que las personas con más medios económicos puedan tener acceso a esos tratamientos experimentales antes que las otras, por tener mayor acceso a la información. También existe el inconveniente de los que se

niegan a recibir tratamientos con células madre embrionarias o a que sean empleados en menores de edad o en impedidos que estén bajo su tutela (en estos casos, los mejores intereses para estos pacientes tienen prioridad). Por otra parte, existe personal de la salud que rehúsa participar en tratamientos que involucren las referidas células o derivados de ellas. Un problema es el consentimiento informado, asegurarse de que el paciente comprenda que los riesgos incluyen sensibilidad a los productos celulares (reacciones inmunológicas), generación de tumores, necesidad de tratamiento con inmunosupresores y efectos desconocidos a largo plazo. Lo anterior hace necesario el asesoramiento por expertos en la revisión de los aspectos científico y ético del diseño de los ensayos clínicos.

En la selección de los sujetos existe el uso estandarizado de incluir a los pacientes más enfermos en la fase I (estudios de seguridad). Se plantea que ellos no son apropiados para estudios en fase II porque son los que tienen menos probabilidad de beneficiarse con el tratamiento, lo que podría llevar a la falsa conclusión de que la intervención no aporta beneficios, cuando podría dar buenos resultados en pacientes con enfermedad menos severa. Se encuentra en duda si debe aceptarse a niños.

El personal científico que toma parte en las investigaciones tiene la obligación de monitorear cuidadosamente a los sujetos y de reportar los eventos adversos. La revisión será efectuada por un comité. Deben publicarse los resultados positivos y negativos para prevenir riesgos en futuras investigaciones clínicas y lograr tratamientos efectivos. Acerca de usar terapias innovadoras fuera del contexto del ensayo clínico formal, existen guías que reconocen circunstancias excepcionales en que se permite intentar innovaciones en un pequeño número de pacientes severamente enfermos sujetos a supervisión y revisión del propósito del proceder, su racionalidad científica, consentimiento informado, estrecho monitoreo del paciente, transparencia, reporte a tiempo de los eventos adversos y el compromiso de interrumpir a tiempo el tratamiento.

Existen criterios de que el embrión obtenido en laboratorio es demasiado rudimentario en su desarrollo para tener derechos y otro, esencialista, de que se trata de un ser viviente, tiene su DNA y debe ser tratado como ser viviente con todos sus derechos porque si se implanta en un útero puede llegar a adquirir todas sus características. Este último criterio (se plantea que es de base religiosa y consecuencialista), afirma que si no se respeta la vida humana en los estadios tempranos, esto puede traer malas consecuencias para la humanidad.⁵ La Corte Suprema en los Estados Unidos, todavía en el año 2010 no había reglamentado el estado constitucional del embrión fuera del cuerpo de su progenitora y en la mayor parte de los estados no existen leyes al respecto.

La ética, un campo tradicional de la filosofía, está tomando alta relevancia política. Se dice que la ética y el gobierno se encuentran tan conectados como la ética y la tecnología. En años recientes las controversias sociales acerca del desarrollo de la ciencia y la tecnología en ramas de la investigación de las ciencias biológicas han tenido su punto culminante con las células madre embrionarias por la protección de la dignidad humana y la posibilidad de hallar la cura para enfermedades, lo cual es un desafío para los sistemas políticos, que tienen que tomar decisiones sin existir un consenso. Alemania y Austria, por ejemplo, tienen comisiones interdisciplinarias encargadas de asesorar al parlamento sobre cuestiones bioéticas. Ellas cuentan también con representantes de organizaciones de discapacitados. Dichas comisiones expresan sus puntos de vista sobre las consecuencias de las nuevas tecnologías y cuentan con comisiones de estudio para brindar reportes que permitan al parlamento tomar decisiones.¹

Han sido realizados análisis sobre a quién corresponde el control del uso de las células madre embrionarias: a los donantes, a los que las utilizan, a un banco de células embrionarias o a un organismo oficial. Se han preguntado cuál será la extensión del control en el futuro, si los donantes pueden transferir sus derechos a otras partes a través de un consentimiento informado.⁶ En la investigación encontraron un alto por ciento de opiniones acerca de que los donantes no deberían ejercer ningún control sobre el uso futuro de las líneas de células embrionarias o de que solo tengan control hasta el momento de la donación, pues pasado este, el origen de las células pasa al anonimato y ya los progenitores no pueden retirarlas de los estudios.

En los Estados Unidos, el consentimiento informado de uso de embriones tiene que especificar si es para fines investigativos y que no puede ser modificado después, pues ya no podrían identificar la procedencia de las células por la protección de la privacidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos. Debe anticiparse la posible identificación del DNA (determinación de paternidad). No debe incluir lenguaje exculpatorio que pueda parecer que a los sujetos se les ha privado de sus derechos legales. Una buena práctica de los bancos de tejidos es permitir el retiro del consentimiento antes de que el material llegue a los investigadores. El consentimiento informado es para uso del embrión con un fin específico; si va a otro destino, requiere llenar otro modelo, pues una línea celular puede no tener valor terapéutico, pero puede ser muy útil en toxicología, por ejemplo. Puede darse el caso de que haya muchos donantes y sea difícil contactarlos para su consentimiento, pero esto es imprescindible.

Tales conflictos han conducido a la búsqueda de otras fuentes de células madre y condujeron a las investigaciones con las células pluripotenciales inducidas, es decir, células somáticas reprogramadas a un estado primordial y entonces rediferenciarlas en el tejido de elección. Inicialmente se hizo con vectores virales (lo que trae riesgos), pero ya se emplean vectores no virales. Si llegan a ser seguras y efectivas quedaría atrás una gran fuente de disparidad de criterios. Estas células pluripotenciales inducidas "(iPS) cells", parecen ser muy similares a las células madre embrionarias en la capacidad de formar un organismo completo o líneas celulares. El grupo de la Universidad de Kyoto ha determinado que un conjunto de tres factores de transcripción podrían ser suficientes para generar iPS humanas sin el riesgo de formación de tumor asociados a los primeros estudios, que incluían cuatro factores, uno de ellos (el c-Mic) asociado a algunas formas de cáncer humano. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento a modelos experimentales de *sickle cell* anemia en el ratón, por su diferenciación en células hematopoyéticas.^(7,8) Lo anterior evitaría problemas prácticos y éticos por la producción de células inmunocompatibles para propósitos terapéuticos en humanos, por tener igual potencialidad que las embrionarias.

Se conoce como potencia revertida (RP) a la capacidad que tiene cualquier célula somática de retornar a un estado pluripotencial de forma controlada. Es decir, las células diferenciadas, por transferencia nuclear (clonación terapéutica) vuelven a ser pluripotenciales. Se ha planteado que la clonación terapéutica constituye un desafío a las concepciones sobre la vida humana y a las referentes al embrión. En este sentido, Bernard *Baertschi* y *Mauron*,⁸ analizan las concepciones sobre la vida, según Aristóteles, Descartes y otros, que la asocian a la racionalidad que diferencia al ser humano de los animales, y surge de nuevo la pregunta: ¿Es el embrión persona? Se reanuda la oposición con la teología, pues según la Iglesia, la persona existe desde la concepción. La racionalidad es una característica que puede perderse en determinadas situaciones, pero por ello no deja de existir la persona y para adquirir esta capacidad se necesita maduración (lo cual no excluye a los organismos inmaduros del concepto de persona). Surgen más conflictos éticos desde el momento en que el actualismo y el disposicionalismo no consideran como

personas al embrión y el feto, y lo anterior debe tenerse en cuenta a la hora de emprender investigaciones con estas células en humanos.

En investigaciones realizadas con ratas sometidas a oclusión de una arteria cerebral media, *Chen* y otros⁹ trasplantaron células madre mesenquimales de médula ósea en los cerebros isquémicos y encontraron una significativa mejoría de las funciones. El trasplante de células madre embrionarias evidenció recuperación de la disfunción producida. Pero las consideraciones éticas y la posibilidad de reacciones inmunes limitan la accesibilidad de estas células en las investigaciones con humanos. A las cuatro semanas del trasplante, se halló una elevada incidencia de formación de teratoma en los tejidos cerebrales, cosa que no ocurrió en el trasplante subdural. Las células mesenquimales (MSCs *mesenchymal stem cells*), como otras células madres, tienen la capacidad de autorrenovación ilimitada, dando lugar a células diferenciadas de distintos linajes; modulan los mecanismos inflamatorios, estimulan la neurogénesis endógena y la angiogénesis y reducen la formación de cicatriz glial. Las más usadas son las provenientes de la médula ósea. Evaden los mecanismos inmunes, por lo que no inducen respuesta de proliferación de linfocitos. También se encuentran en otros componentes del feto y del adulto, incluyendo sangre, placenta, tejido adiposo, piel, hígado y pulmón. Las de la médula ósea tienen el más elevado potencial de diferenciación, razón de su uso preferente en aplicaciones experimentales o terapéuticas. Los cultivos pueden alterar sus propiedades biológicas. Las inyecciones locales podrían proveer mayor número de células (prerrequisito para análisis posterior de cómo las células madre mesenquimales inducen neuroprotección pos isquémica, pues tienen la capacidad de migrar a la región isquémica).

En los estudios, la inyección sistémica¹⁰ produjo efectos directos antiapoptóticos y modulación de la respuesta inflamatoria en los tejidos isquémicos, reduciendo el daño en la zona alrededor del infarto cerebral con disminución de la cicatriz glial. Muchos trabajos son en ratones y no están todavía claros todos los resultados en regeneración tisular. Tienen riesgos y es requisito indispensable un análisis inmunofenotípico para probar la pureza de la preparación, y ensayos funcionales como estudios de diferenciación *in vitro*, para demostrar la pluripotencialidad. El uso de las células puede ser sistémico o local. Tras la inyección intravenosa, por la acción de las citoquinas inflamatorias, existe un alto grado de quimiotaxis, que se localiza en los tejidos inflamatorios y neoplásicos. Entre los riesgos potenciales se incluye la transformación en neoplasias, evidencia de lo cual se ha visto en ratones y tras expansión prolongada.

La producción de células madre mesenquimales requiere garantía de seguridad, reproductividad y eficiencia, pues el tiempo de cultivo puede cambiar la calidad de las células y a las tres semanas decrece su formación. Aportan cierto nivel de recuperación funcional en modelos animales de enfermedad de Parkinson y de encefalopatía hipóxica isquémica y no existen evidencias de potencial de regeneración neural en vivo en humanos.

Las células procedentes de la médula ósea¹¹ han sido utilizadas con resultados satisfactorios en reacciones después de trasplantes y tienen prometedoras aplicaciones en medicina regenerativa, pero han aparecido efectos indeseados, como la aparición de tejido óseo en el miocardio (modelos de ratones con infarto del miocardio). Debe ser tomada en cuenta la transformación neoplásica, especialmente en cultivos prolongados, porque las células pueden adquirir anomalías cromosómicas en los ratones con la inmunidad comprometida. Existe la posibilidad de crecimiento de tumores ya existentes, lo cual requiere una cuidadosa evaluación antes del proceder y seguimiento. Las células madre mesenquimales han llegado a las investigaciones clínicas y existen diferentes protocolos por diferentes grupos internacionalmente, técnicas de cultivo, ensayos funcionales y

controles de calidad, por lo que la seguridad no es absoluta y se debe adoptar muchas precauciones antes de decidir su empleo.

La epidermis y ciertos elementos dérmicos pueden crecer *in vitro* y ser utilizados en pacientes. Las células hematopoyéticas han sido investigadas por casi cincuenta años. El uso de células madre en enfermedades autoinmunes no está exento de problemas. Recientemente los pericitos (células del espacio perivascular) han sido identificados como células madre mesenquimales. Estabilizan las paredes de vasos sanguíneos y tejidos dañados e inducen a las células madre residentes a diferenciarse en los tejidos que las rodean.¹¹

Se ha introducido el término "ingeniería tisular" como nuevo y prometedor campo de la tecnología médica.^{12,13} Se requiere que los donantes deben ser totalmente informados acerca del uso futuro de sus células y no debe ser utilizada una célula sin el consentimiento del donante. Es necesario que las muestras sean anónimas para proteger la privacidad de los donantes. Los productos muestran cierto grado de variabilidad por contener células metabólicamente activas en un medio dinámico. La aplicación del producto podría desencadenar interacción y el proceso que se genera es irreversible en gran parte. El consentimiento informado debe contener un análisis de riesgos/beneficios, explicando que para poder evaluar los resultados del tratamiento y generalizar su uso se requiere de un seguimiento prolongado. El objetivo de los ensayos clínicos es no sólo probar el producto, no sólo que el tratamiento es efectivo, sino que hay, en efecto, regeneración. Señalan *De Vries* y otros en la revisión que realizaron, que existe el peligro de que los frutos de investigaciones apoyadas por fondos públicos pasen a manos privadas.

Amaro Cano¹⁴ señala que en nuestro país se exige que el investigador garantice la calidad y utilidad del estudio, la protección y respeto a los sujetos que participan en él y la fiabilidad de los resultados. Deben tomarse todas las medidas necesarias para respetar los derechos y libertades del ser humano. En el caso de los ensayos clínicos los centros hospitalarios deben nombrar un Comité de Ensayos Clínicos, que se encargue de examinar las ventajas y riesgos de la investigación y el consentimiento libre y consciente de los sujetos de la investigación, estando obligado a informar al Comité de Ética de todos los riesgos conocidos y eventuales a los que puedan ser sometidos los sujetos que participarán en el estudio, información que debe ser conocida por estos. Todas las medidas son pocas para evitar que falsos científicos —que investigan, no para saber, sino con ansias de producir para sus propios intereses— introduzcan metodología errónea, datos modificados y sesgo de selección. El investigador tiene que garantizar tres aspectos: calidad y utilidad del estudio, protección y respeto de los sujetos que participan y fiabilidad de los resultados obtenidos. Deben ser tomadas todas las medidas necesarias para respetar los derechos y libertades del ser humano. Debe garantizarse un buen diseño del experimento y la calidad moral de los investigadores.

La Ley No. 41 "De la Salud Pública", de 13 de julio de 1983,¹⁵ en el Artículo 4 de su Capítulo I "Disposiciones Generales", dispone que la organización de la salud pública y la prestación de los servicios que a ella corresponde en nuestra sociedad socialista, se basan entre otros principios que quedan establecidos en los incisos c), e) y f), en la aplicación adecuada de los adelantos de la ciencia y de la técnica médicas mundiales.

Las Disposiciones Finales Sexta y Séptima del Decreto-Ley No. 147 "De la Reorganización de los Organismos de la Administración Central del Estado, de 21 de abril de 1994, establece que el Ministerio de Salud Pública tiene entre sus funciones específicas, en los numerales 3, 5 y 7 de su disposición segunda: regular

y controlar la aprobación, ejecución y evaluación de las investigaciones biomédicas o de cualquier tipo que se realicen directamente en seres humanos.

La Resolución 219/07 tiene un anexo en que establece normas para la protección de la información de la información genética de ciudadanos cubanos que participan en investigaciones o se les realizan diagnósticos asistenciales en los que se accede a datos relativos al individuo y sus familiares, así como a material biológico a partir del cual pueda obtenerse ADN.

La investigación con células madre embrionarias ha tenido diversos dilemas éticos y el empleo de fuentes alternativas, como la obtención de células madre adultas, ha contribuido a la disminución de los conflictos. Los investigadores deben adoptar muchas precauciones al diseñar sus estudios en sujetos humanos, seguir todas las normas internacionales y buscar siempre el bienestar de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bognar A, Menz W. How Politics Deals with Expert Dissent: The Case of Ethics Councils. *Science, Technology Human Values*. 2010;35(6):888-914. originally published online 2 August 2010. Disponible en: <http://sth.sagepub.com/content/35/6/888>
2. Ashcroft R. Futures for Bioethics. *Bioethics*. 2010;24(5)pii.
3. Sarría Castro M. Bioética, investigación y salud pública, desde una perspectiva social. *Rev Cubana Salud Públ*. 2007;33(1).
4. Robertson JA. Embryo Stem Cell Research: Ten Years of Controversy. *Law, Science and Innovation: The Embryonic Stem Cell Controversy*. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. Summer 2010;38(2):191-203.
5. Gómez-Lobo A. Fundamentaciones de la Bioética. *Acta Bioethica*. 2009;15(1):43-45.
6. Agar N. Embryonic Potential and Stem Cells. *Bioethics*. 2007; 21(4):198-207.
7. Soren H. Who Should Control the Use of Human Embryonic Stem Cells Lines: A Defence of the Donors' Ability to Control. *Bioethical Inquiry*. (2006);3:55-68.
8. Baertschi B. Mauron A. Moral Status Revisited: The Challenge of Reversed Potency. *Bioethics*. 2010;24(2):96-
9. Chen Shih-Jen, Chang Chia-Ming, Tsai Shen-Kou, Chang Yuh-Lih, Chou Shih-Jie, Huang Shiang-Suo, et al. Functional Improvement of Focal Cerebral Ischemia Injury by Subdural Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cells with Fibrin Glue. *Stem Cells and Development*. 2010;19(11).
10. Doepfner T, Dirk H. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Stroke: Progress and Possibilities. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* 2010;3:157-163

Copyright of Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas is the property of Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.