

Aspectos bioéticos de la investigación en Pediatría

M. Bueno / O. Bueno

Introducción

La Ciencia, escribía Sagan, es la llama que ilumina la oscuridad. Hace algo más de medio siglo era todavía posible afirmar su neutralidad ética. Pero por aquellas fechas las tragedias en los campos de concentración de Dachau y Auschwitz y, posteriormente, en Hiroshima y Nagasaki, hicieron perder la inocencia a la Medicina y a la Física (1). El Código de Nuremberg (1947); la Declaración de Ginebra (1948); y la Declaración de Helsinki (1964), han sido documentos obligados en un intento de impedir que se repitieran las atrocidades y de garantizar una gula sobre lo cierto o errado en la práctica de la Medicina.

Durante la ceremonia de entrega de las Medallas Nacionales de Ciencia y Técnica, el presidente americano George Bush confundió durante su discurso la iniciativa «Genome» por «Gnomo», no haciendo ningún gesto posterior por rectificar. Era el año 1989 y entre los premiados se encontraban Cohen y Boyer inventores de la técnica de corte y empalme génico. Este error era expresión de la ignorancia del líder político sobre el Proyecto Genoma Humano al que ese mismo año los Institutos Nacionales de la Salud iban a dedicar 28,2 millones de dólares.

En el decenio transcurrido desde entonces, los políticos y el público en general, han aprendido a distinguir, como destaca Carol

Hezzell, entre historias de gnomos y el conocimiento del genoma (2). Recientemente el presidente Clinton y el primer ministro británico Blair han realizado una singular declaración apremiando a los científicos para que *rápidamente sea de dominio público la información primaria y fundamental sobre la secuencia del ADN humano y sus variantes*. Este mensaje ha sido interpretado por los inversores en biotecnología como un ataque contra la patentabilidad de los genes (3).

La prensa científica y la no científica se vienen ocupando a diario de noticias relacionadas con los avances en genética. En el «ABC» del día 4 de octubre de 2000 se recogía una nueva noticia y un nuevo dilema ético. *«En lo que se considera como otro paso hacia el futuro repleto tanto de promesas médicas como de dilemas éticos, un matrimonio de EE.UU. (los Nash) ha concebido un bebé-probeta con el tipo exacto de células-madre que su hermana Molly de 6 años necesitaba desesperadamente. El trasplante sanguíneo se realizó en un Hospital de Minneápolis y en dos semanas se espera saber si ha sido un éxito»* (4).

La niña Molly padece anemia de Fanconi. Su hermano Adam nació el pasado 29 de agosto en Denver y nada más nacer el equipo médico aisló células-madre de su cordón umbilical que posteriormente transplantaron a la niña. Adam había sido concebido

Palabras clave: Bioética en Pediatría.

Fecha de recepción: 5 de diciembre de 2000.

Seminario Médico

Año 2001. Volumen 53, N.º 1. Págs. 19-24

seleccionado específicamente entre catorce embriones, con objeto de que no fuera portador de anemia de Fanconi y que tuviera células-madre idénticas a las de su futura receptora. Este caso vuelve a protagonizar el debate aún no resuelto sobre el estatus del embrión en las primeras dos semanas del desarrollo. El embrión, con palabras de Bravo (5), es una entidad conflictiva, catalizadora de discursos demagógicos. De nuevo surge el dilema ético de si se debe concebir un hijo para poder curar a su hermano (6) y si es aceptable el destino de los 13 embriones portadores de la enfermedad, que fueron descartados. Según datos de la O.M.S. (1999), actualmente la humanidad elimina 50 millones de seres humanos en su etapa prenatal. En España existen unos 40.000 embriones sobrantes de los programas de reproducción artificial congelados a -190° C. En el momento de redactar estas líneas ya han transcurrido dos meses y parece que Molly podrá curarse. Moralmente no es admisible el final de los otros trece embriones.

El niño como sujeto de investigación

La práctica clínica debe estar basada en datos o pruebas objetivas de eficacia y seguridad. El proceso de validación de las prácticas clínicas es lo que se conoce como investigación clínica (7).

La Comisión Nacional para la protección de personas objeto de experimentación biomédica publicó en 1978 el famoso «Informe Belmont», que establece los principios que deben respetar las investigaciones que se realicen en seres humanos (8). Estos se denominaron: «principio de autonomía», «principios de beneficencia y no-maleficencia» y «principio de justicia». Este sistema de los cuatro principios constituye el guión con el que se deben elaborar o juzgar las normas morales específicas para cada campo de aplicación (9).

El paciente pediátrico presenta unas peculiaridades biológicas que hace obligado que el principio de autonomía deban ejercerlo los padres, al menos hasta determinadas

edades en las que el niño sea capaz de asumir algunas de las responsabilidades ejercidas por aquellos (10). Los cambios continuos de la composición corporal a lo largo de la infancia, así como el pequeño volumen corporal, especialmente durante el período neonatal, limitan investigaciones que se basen en el manejo de fármacos o precisen importantes y reiteradas extracciones de sangre.

La relación médico-paciente en pediatría reúne tres componentes: el pediatra, el niño y su familia y la sociedad. El niño y su familia actúan guiados por el principio moral de autonomía; el pediatra por el de beneficencia y no-maleficencia; y, la sociedad por el de justicia (11).

Los principios éticos son intemporales y se basan en la ética natural cuyos objetivos fundamentales son la dignidad personal, la libertad y el respeto a la vida humana, así como la autodeterminación de la persona. Toda vida humana tiene un valor fundamentalmente igual, posee la misma dignidad y se hace acreedora a la misma protección. Ello incluye los derechos del embrión. El debate ético se basa en la separación artificial de los conceptos «vida humana biológica» y «vida humana personal», definida esta última por el uso de la razón y de la capacidad de tomar decisiones (12). Durante la década de los 60 se desató en los EE.UU. una importante crisis sobre la ética en la investigación pediátrica. El experimento de Krugman con niños deficientes de la escuela estatal de Willowbrook, que resultó esencial para el descubrimiento de la existencia de dos virus distintos de la hepatitis infecciosa (HVA y HVB), desencadenó una gran polémica cuando se denunció que esta investigación requería el contagio deliberado de la hepatitis. Los investigadores sostuvieron que habían obtenido el consentimiento de los padres y que los niños contagiados estaban en condiciones de control. Con estas razones no finalizó la discusión sobre la licitud ética de este tipo de experiencias en las que no existe un bene-

ficio directo para los niños objeto de investigación (13).

El dilema del clínico-investigador es decidir entre su preferencia por el «bien» individual del niño o por el «bien» común de la sociedad. Los investigadores se enfrentan a diario con problemas metodológicos objeto de conflicto ético y no es infrecuente el rechazo de proyectos de investigación, por parte de los Comités de Ética o de Investigación (14).

Desde 1963, cuando surgió «la catástrofe de la talidomida» hasta el momento presente, el uso de fármacos de nuevo diseño ha sido reiteradamente rechazado en la práctica pediátrica. Esta situación fue definida por Shirkey como «orfandad terapéutica» (15).

La Academia Americana de Pediatría a través de su Comité de Medicamentos afirmaba en su informe del año 1995 que: *Hay un imperativo moral para estudiar formalmente los medicamentos en los niños, con el fin de garantizar que tienen el mismo acceso —que los adultos— a los agentes terapéuticos existentes y a los nuevos* (16).

Los ensayos clínicos son fundamentales y es habitual distinguir cuatro fases en el desarrollo de un nuevo medicamento; las tres primeras son previas a su autorización y la cuarta posterior. En la Tabla I se muestran las características más importantes de estas fases.

La variabilidad interindividual de la respuesta a los fármacos es un importante problema clínico. Las reacciones adversas no son infrecuentes, teniendo en ocasiones una evolución mortal. La genómica ha contribuido de forma espectacular al diagnóstico y al tratamiento de determinadas enfermedades. En efecto, empieza a ser posible el desarrollo de fármacos que actúen sobre la expresión del gen y/o su proteína producto; igualmente se empieza a desarrollar la *farmacogenómica* que permite caracterizar variantes de un gen que condicionan la respuesta terapéutica. Los médicos podrán recetar en un futuro terapias individualizadas basadas en el perfil genético de cada

paciente. El enzima CYP2D6 que pertenece a la familia del citocromo P450, metaboliza el 25% de las drogas que actualmente se prescriben; un 6% de la población caucásica presenta inactividad del referido enzima (17). Se ha publicado recientemente la clasificación y pronóstico de un grupo de linfomas. Su caracterización fenotípica se ha realizado con perfiles de expresión génica, basados en la utilización de *chips* de ADN. Esta técnica permitió analizar simultáneamente la expresión de 16.000 genes, que dividieron los linfomas en dos grupos de «mal» y «buen» pronóstico. Este valor predictivo podrá determinar en el futuro protocolos terapéuticos más o menos agresivos (18).

Una nueva línea de investigación es el manejo de otros genomas. Uno de los genes de la *Drosophila Melanogaster* con un equivalente humano es el p53, gen supresor tumoral, cuya mutación permite que la célula se vuelva cancerosa. Ello permitirá estudiar los acontecimientos moleculares del cáncer humano. La búsqueda de nuevos medicamentos puede aprovecharse del conocimiento del genoma del nematodo *C. elegans*. En el momento actual se utilizan estos gusanos con una mutación en el gen que codifica para el receptor de la insulina. Estas experiencias podrían servir de base para nuevos tratamientos de la diabetes. La levadura del pan es un organismo particularmente útil para estudiar el cáncer. Resultado de investigaciones en este modelo es el descubrimiento de la acción del cisplatino, particularmente eficaz en células cancerosas que tengan un defecto específico en su capacidad de reparación del ADN.

Los investigadores del PPL («Pharmaceutical Proteins Ltd.») han demostrado que la clonación desarrollada para la oveja Dolly permite la inserción y expresión de un gen destinado a producir una proteína de interés farmacéutico. Estos son los casos de Polly y de otros cinco corderos portadores del gen del factor IX humano de la coagulación, necesario para pacientes con hemofilia B; o el de los carneros Cupid y Diana, portadores del gen AAT (Alfa-antitripsina),

cuya proteína utilizada en aerosol puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad humana por deficiencia de alfa-1-antitripsina o, incluso, en pacientes con fibrosis quística (19).

Publicaciones científicas

El Doctor James D. Watson, premio Nobel de Medicina (1962) por su trabajo sobre el ADN, fue director del programa americano sobre el genoma. En abril de 1992 dimitió como jefe del proyecto porque se oponía firmemente a las tentativas de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de patentar fragmentos aleatorios de ADN (EST). Con una longitud de tan sólo 150-400 pares de bases, cada EST es único y sirve para identificar el gen del que forma parte. Watson, además, se encontraba bajo sospecha ya que se le acusó de «conflicto de intereses», ya que poseía acciones de empresas de biotecnología interesadas en el proyecto. Otro aspecto destacado fue el conflicto surgido con el doctor David Baltimore, también involucrado en el Proyecto Genoma Humano, que fue obligado a dimitir en medio de un escándalo por fraude científico. En este caso se trataba de una publicación realizada por su grupo, que avaló con su firma, pero que presentaba resultados falseados. El doctor Baltimore había merecido el premio Nobel (1975) por el descubrimiento de la transcriptasa inversa.

El número de publicaciones científicas es extraordinario y muchos de los autores deben justificar periódicamente la financiación de sus proyectos de investigación con resultados originales. También, en EE.UU. posiciones destacadas en laboratorios de investigación sólo se alcanzan con un importante currículum. Presentar un trabajo como propio, aunque sólo sea en parte de otros autores, es hurto o plagio; inventar resultados, es un fraude; y, eliminar o alterar datos que no son valiosos o están en desacuerdo con la hipótesis de trabajo, es deshonesto. Las contribuciones científicas más importantes, como puedan ser la publicación de

Nature sobre la secuenciación del cromosoma humano 22 (20), o la de *Science* sobre el genoma de la *Drosophila Melanogaster* (21), vienen firmadas por cerca del centenar de autores. Ello es una clara demostración de la importancia de los trabajos multicéntricos, pero plantea dificultades a la hora de evaluar el mérito de cada uno de los firmantes. La moda del *Impact Factor* que es el árbitro en la evaluación de las publicaciones, plantea también algunas limitaciones y no está exento de críticas.

Aspectos éticos de la investigación genética

Un reciente artículo del Dr. Kevles en *Mundo Científico*, titulado «El poderoso ascenso de la ética», subraya aspectos actuales del genoma humano (22). Las biotecnologías son pródigas en controversias mediáticas y si los organismos genéticamente modificados han ocupado un papel protagonista, en el momento actual el tema recurrente es el de la patente del ADN humano. El debate es bien conocido entre individuos, empresas y gobierno. La propiedad de secuencias genéticas haría más lenta la investigación de nuevos medicamentos. El genoma humano debe ser de libre acceso a toda la humanidad.

Los datos procedentes de la investigación genética deben estar protegidos por certificados de confidencialidad, que eviten cualquier discriminación personal, laboral, médica o social de los pacientes y que puedan ser utilizados en casos de litigio (23). La estigmatización social puede ser un problema grave. Una compañía americana de seguros se negó a pagar cuidados médicos a un niño con fibrosis quística, cuyo diagnóstico prenatal no impidió a los padres continuar el embarazo. La familia había tenido previamente otro hijo afecto (24). Actualmente la batalla de las patentes está planteada entre la iniciativa del Dr. Venter (Celera Genomics) y el Proyecto Genoma Humano (PGH). Es decir, entre la iniciativa privada y la pública. Collins dirige actualmente el PGH que es un consorcio inte-

grado por cuatro grandes centros de secuenciación en EE.UU., por el Centro Sanger de Inglaterra y por laboratorios de Japón, Francia, Alemania y China. La batalla planteada entre ambos poderosos grupos es una carrera para conseguir la secuenciación completa del genoma humano. El método utilizado por el PGH se estima concienzudo, preciso y algo lento, ya que de forma artesanal ha elaborado progresivamente la secuencia de segmentos génicos individuales, de genes completos, de cromosomas completos, y finalmente, del genoma entero. El grupo Celera ha emprendido el camino más corto, consistente en romper de un golpe todos los fragmentos y confiar luego en los ordenadores para reincorporarlos a un genoma completo.

El problema de las patentes está en plena discusión. La última versión de las normas americanas sobre patentes génicas sólo exige que los investigadores tengan una idea razonable de cuál es la utilidad del gen descubierto. ¿Cuanto hay que saber de un gen para patentarlo?

El consorcio que agrupa diez de las veinte compañías más importantes del sector farmacéutico en los EE.UU., acaba de suscribir un acuerdo para diseñar y producir «terapias a la carta». Las investigaciones genéticas levantan temores de que estos conocimientos sean utilizados para seleccionar «niños perfectos». Los 40.000 embriones humanos congelados, sobrantes de procesos de fecundación «in vitro», plantean el dilema de qué hacer con ellos. La posibilidad teórica de la clonación con fines reproductivos está cada vez más próxima. Esta vía es inaceptable desde un punto de vista ético. Las células madre o totipotentes fueron aisladas por primera vez en el año 1998; su clonación con fines terapéuticos se considera una línea de investigación con un brillante futuro. En agosto pasado el gobierno del Reino Unido presidido por Blair ha propuesto al Parlamento una legislación que regule y favorezca la clonación de embriones humanos de hasta catorce días de desarrollo con fines exclusivamente terapéuti-

cos. La clonación de embriones sería una alternativa al trasplante de órganos. La doctrina oficial de la Iglesia Católica se opone a esta normativa legal, ya que no acepta la distinción entre pre-embrión (primeros 14 días del desarrollo) como entidad biológica que aún no ha alcanzado la categoría de ser humano, y el embrión o ser humano poseedor de unos derechos inviolables entre los que se encuentran el de proseguir con su plan natural que es convertirse en un feto. El Instituto de Bioética de la Fundación de Ciencias de la Salud ha elaborado un importante informe al respecto que concluye diciendo: *la respuesta ética a esta posibilidad depende de la valoración que se de a la incipiente realidad humana*. Por ello, quienes consideran que el cigoto es un ser humano desde la fecundación, rechazan la clonación no reproductiva; en tanto que los que consideran la existencia de una etapa previa constituyente, no encuentran objeciones éticas.

En el comienzo del tercer milenio se está escribiendo un nuevo libro que modificará de forma profunda, la visión que teníamos de nosotros mismos (25).

El actual director del Proyecto Genoma Humano, doctor Collins declara recientemente: *Cuando en el futuro los historiadores vuelvan su mirada al cambio de milenio que estamos atravesando, reconocerán que el principal avance científico de esa etapa fue la caracterización minuciosa de las instrucciones genéticas que conforman nuestro ser* (26).

En conclusión, en la investigación pediátrica serán decisiones éticas aceptables, las que cumplan los requisitos de ser: científicas, desinteresadas, desapasionadas, críticas, consistentes y compartidas (27). ◀

M. Bueno; O. Bueno, Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Tabla I. Tipos de ensayos clínicos según fase de desarrollo del fármaco

	Sujetos de investigación	Tamaño de la muestra	Criterios de selección	Objetivo	Diseño
Fase I	Voluntario sano	< 20	-	Farmacocinética Tolerabilidad	No controlados con placebo
Fase II	Pacientes	< 100	Restringidos	Dosis-respuesta Efic. preliminar	Controlados con placebo o terapéutica estándar
Fase III	Pacientes	< 1000	Amplios	Eficacia Seguridad	Controlados con placebo o terapéutica estándar
Fase IV	Pacientes	> 1000	Condiciones de autorización	Efectividad Seguridad. Eficacia	Controlados con terapéutica estándar

Bibliografía

- GRACIA, D.: *Fundamentos de Bioética*. Eudema. Madrid, 1989.
- EZZELL, C.: «La industria del genoma humano». *Investigación y Ciencia*, 2000; 288:34-35.
- BROWN, K.: «El negocio actual del genoma humano». *Investigación y Ciencia*, 2000; 288: 36-41.
- ABC, 4 de octubre 2000; pág. 39.
- BRAVO, I.: «Clonación médica de embriones humanos». *Mundo Científico*, 2000; 217:31-34.
- BUENO, M.; RAMOS, F.J.: *Bioética, genética y pediatría*. Ergon, Madrid, 2000.
- ABAJO, F.J. de: «Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos». *Rev. Esp. Pediatr.*, 2000; 56:27-38.
- The Belmont Report. Reproducido en: *Ensayos Clínicos en España, 1982-1988*. Monografía Técnica 17, Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1990.
- BEAUCHAMP, TL.; CHILDRESS, JE: *Principles of Biomedical Ethics*. 4th ed, Oxford University Press, 1994.
- Ameritan Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Informed Consent, Parental Permission, and Assent in Pediatric Practice. *Pediatrics* 1995; 95:314-317.
- BEAUCHAMP, TL.; MC CULLOCH, LB.: *Medical Ethics*. Englewood Cliffs, New York, 1985.
- RIVERO, J.: *Protección de la Salud y Estado Social de Derecho*. Discurso de Recepción. Real Academia de Medicina. Zaragoza, 2000, págs. 13-103.
- KRUGMAN, S.: «Experiments at the Willowbrook State Schools». *Lancet*, 1971; 1:966-967.
- BUENO, M.: «Bioética y Pediatría». *An. Esp. Pediatr.*, 1991; 34:409-417.
- SHIRKEY, HC.: «Conference of Professional and Scientific Societies, Chicago. Commission on Drug Safety. Chicago»; *Jane*, 27-28, 1963.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Population*. *Pediatrics*, 1995; 95:286-294.
- WOLF, CR.; SMITH, G.: «Pharmacogenetics». *Brit. Med. Bull.*, 1999; 55:366-386.
- PEÑALVA, MA.: «Genoma humano y medicina». *Rev. Ped. Atención Primaria*, 2000; 2:93-111.
- PENNISI, E.; VOGEL, G.: «Transformar el ensayo Dolly». *Mundo Científico*, 2000; 217:21-30.
- DUNHAM, Y.; SHIMIZU, N.; ROE, BA.; CHESSE, S. et al.: «The DNA sequence of human chromosome 22». *Nature*, 1999; 402:489-495.
- ADAMS, MD.; CELNIKER, SE.; HOLT, RA.; EVANS, Ch. A.; GOCAYNE, RA.; AMANATIDES, M. et al.: «The genome sequence of *Drosophila melanogaster*». *Science*, 2000; 287:2396-2398.
- KEVLES, DJ.: «El poderoso ascenso de la ética». *Mundo Científico*, 2000; 215:32-37.
- BUENO, M.: «Bioética y Pediatría». *An. R. Acad. Med. Zaragoza*, 2000; 75:39-58.
- BILLINGS, PR.; KHON, MA. DE; CUEVAS, M.; BECKWITH, J.; ALPERS, JS.; NATOWICZ, MR.: «Discrimination as a consequence of genetic testing». *Am. J. Hum. Genet.*, 1992; 50:476-482.
- LITTLE, P.: «The book of genes». *Nature*, 1999; 402:467-468.
- COLLINS, FS.; JEGALIAN, KG.: «El código de la vida, descifrado». *Investigación y Ciencia*, 2000; 1:42-47.
- CRUZ, M.: «Problemas de bioética en Pediatría». En Cruz, M. (ed). *Tratado de Pediatría*. 8.ª ed., Ergón. Madrid, 2001; cap. 2, págs. 17-24.