

El tratamiento de los aspectos éticos como indicador de calidad en los protocolos de investigación con células troncales: el caso coreano

Miguel Moreno Muñoz
Investigador Junta Andalucía
Univ. Granada, España
mm3@ugr.es

Dafna Feinholz Klip
Comisión Nacional de Bioética
Secretaría de Salud, México
dafna.feinholz@gmail.com

V Congreso de la Sociedad de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia
Sección F: *Ética y ciencia*
Granada, 29 nov. - 1 dic. 2006

Objetivos

- Destacar la necesidad de incluir los aspectos éticos entre los estándares de calidad aplicables a protocolos de investigación con seres humanos y animales.
- Ilustrar con el caso coreano la relación estrecha entre estándares éticos, calidad científica y rigor metodológico de un protocolo de investigación.
- Destacar la responsabilidad de editores y revisores de revistas científicas en la atención a los aspectos éticos de sus evaluaciones.

Contenido

1. Introducción
2. Presuntos logros científicos del equipo coreano
3. Sospechas de conducta científicamente inaceptable
4. Evidencias de fraude y rectificación tardía de *Science*
5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas
6. Responsabilidad de editores y revisores de *Science*
7. Conclusiones

1. Introducción

- Interés científico de los trabajos de Woo Suk Hwang (Universidad Nacional de Seúl, Corea del Sur) y equipo:
 - Empleo de técnicas de transferencia de núcleos de células somáticas para obtener líneas de células troncales embrionarias de origen humano como paso clave para potenciar la obtención de resultados susceptibles de aplicación clínica.
 - Desarrollo de técnicas fundamentales para solventar problemas de tipo inmunológico.
 - Presunta eficiencia y universalizabilidad de su enfoque.

2. Presuntos logros científicos

- Publicaciones claves:

- “Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst”. *Science* 303, 2004: 1669-1674.
 - Presunta clonación de 30 embriones humanos y obtención de células troncales pluripotentes a partir de uno de ellos .
- “Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts”. *Science* 308, 2005: 1777 – 1783.
 - Presunta obtención de 11 líneas de células troncales pluripotentes mediante transferencia nuclear de células somáticas de la piel de individuos enfermos a ovocitos de donante.

3. Sospechas de conducta inaceptable

- Primeros indicios (*Nature*, mayo de 2004):
 - Cuestionan la validez de los procedimientos de obtención de consentimiento informado con las donantes de ovocitos.
 - Posible existencia de coacciones a mujeres del equipo de Hwang para donar ovocitos frescos.
 - 2004: 242 ovocitos frescos para una única línea de células troncales.
 - 2005: 20 ovocitos por línea celular nueva (11 líneas, en total)

D. Cyranoski, "Korea's stem-cell stars dogged by suspicion of ethical breach", *Nature News* 429, 3 - 3 (06 May 2004).

3. Sospechas de conducta inaceptable [2]

- Deficiencias detectadas por Magnus y Cho (*Science*, 19 mayo 2005):
 - (i) la supervisión ética de las colaboraciones entre científicos de países con estándares diversos;
 - (ii) la protección de las donantes de ovocitos; y
 - (iii) la tendencia a suscitar expectativas poco realistas en relación con los resultados de estas investigaciones.

D. Magnus, M.K. Cho, "Issues in Oocyte Donation for Stem Cell Research", *Science* 308, 2005: 1747-8.

4. Evidencias de fraude y rectificación tardía de *Science*

- *Science* reconoce el fraude el 20 de enero de 2006 *
 - Concluido el informe del Comité de Investigación de la Universidad Nacional de Seúl.
 - Con evidencias inequívocas de falsificación de datos.
 - Con evidencias de otros comportamientos científicamente inaceptables.

[La retractación se produce año y medio después de que *Nature* hiciera públicas sus sospechas, a partir de indagaciones propias]

* “Editorial Retraction”, *Science* 311, 2006: 335.

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas

- Relevancia de los aspectos éticos en ámbitos del desarrollo científico-tecnológico donde ya existe un debate con amplia repercusión social y capaz de polarizar las actitudes del público.
- De manera especial cuando la investigación involucra a sujetos humanos.
- Eventuales resultados serían reproducibles si también lo es el trato a los participantes.
- Igual que existen pautas metodológicas, existen estándares éticos de trato a los individuos.

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas [2]

1. Son bien conocidas las dificultades de los estudios que requieren colaboración internacional:
 - Legislaciones diferentes
 - Institucionalizaciones diversas de los procedimientos para garantizar los derechos y el bienestar de los participantes.
- Desafío:
 - Garantizar, a pesar de la diversidad, el mayor grado de protección a los derechos y bienestar de los participantes, conforme a pautas internacionales ampliamente reconocidas y aceptadas.
 - Declaración de Helsinki, CIOMS, Nuffield; Convenciones (UNESCO, Oviedo). Orientaciones del Consejo de Europa...
 - Los editores deberían constatar que hubo evaluación ética adecuada por parte de los comités de los países implicados.

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas [3]

2. Se trata de una investigación cuyo éxito depende estrechamente del suministro constante de un alto número de ovocitos frescos, procedentes de donantes jóvenes.
 - La obtención de óvulos con los procedimientos habituales implica molestias, riesgos potencialmente graves y efectos secundarios para las donantes bien conocidos.
 - Hwang usó al menos 2.221 óvulos de donantes (no 400), en sus múltiples intentos fallidos de clonar embriones humanos.
 - Muchas de estas mujeres no recibieron información veraz y suficiente sobre los riesgos a que se exponían.
 - Un 25% padecieron efectos secundarios significativos.
 - Coaccionó a investigadoras o colaboradoras jóvenes de su laboratorio para que donaran sus óvulos.

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas [4]

3. El empleo de donantes es un aspecto fundamental de la metodología de investigación sobre el cual existen pautas éticas internacionales muy claras (Declaración de Helsinki, 2004):

Aptdo. A.5: «En investigación médica [...], la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad».

Aptdo. A.8: «[...] prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica».

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas [5]

Aptdo. B.23: «Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.»

→ Algunas donantes eran investigadoras y colaboradoras del equipo de Hwang.

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas [6]

Aptdo. B.22: «en toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, [...] riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona».

5. Relación entre deficiencias éticas y metodológicas [7]

4. Dados los riesgos a que estaban expuestas las donantes y su elevado número, era importante asegurar la calidad de los procedimientos de consentimiento informado.
5. Los comités de ética competentes deberían haber evaluado con rigor la eficacia de todo el procedimiento de atención, información y reclutamiento de donantes.
→ no fue así (los dos expertos en bioética que presuntamente asesoraron al equipo de Hwang se retractaron).
6. Los riesgos reales para las donantes no eran equiparables a eventuales beneficios directamente derivables de una investigación aún muy lejos de aplicaciones clínicas.

6. Responsabilidad de editores y revisores de *Science*

- Fallos importantes en el proceso de revisión (*Science*):
 - Los datos del artículo fundamental (2005) fueron amañados.
 - Se utilizó material robado del Hospital Miz Medi de Seúl, ocultando su procedencia.
 - Algunos colaboradores de Hwang fueron obligados a elaborar ilustraciones falsas para el manuscrito.
- el objetivo expreso fue engañar a editores y revisores*.

* L. Benítez-Bribiesca, M. Modiano-Esquenazi “Ethics of Scientific Publication after the Human Stem Cell Scandal”. *Archives of Medical Research* 37, 2006: 423–424.

6. Responsabilidad de editores y revisores de *Science* [2]

- Las revistas científicas obedecen a intereses empresariales que influyen en la selección de artículos y en el acortamiento de trámites para su publicación:
 - El artículo de Hwang fue aceptado a los 53 días de su envío (la mayoría requiere 81 días).*
 - Los revisores no pudieron contrastar las ilustraciones ni comprobar que había duplicaciones (manejaron un formato reducido).**
 - Science no exigió a cada autor de los que figuraban a continuación de Hwang una declaración firmada de cuál había sido su contribución al trabajo, como es habitual.

* S. Chong, D. Normile, "How young Korean researchers helped unearth a scandal". *Science* 311, 2006:22–25.

** J. Couzin, "And how the problems eluded peer reviewers and editors". *Science* 311, 2006: 23–24.

6. Responsabilidad de editores y revisores de *Science* [3]

- Las responsabilidades éticas de autores y editores son objeto de tratamiento expreso en la Declaración de Helsinki:

Aptdo. B.27: «Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.»

Conclusiones

1. El tratamiento adecuado de los aspectos éticos en los protocolos de investigación con humanos y animales ha de considerarse un indicador de calidad equiparable a otros de naturaleza epistémica, como el rigor metodológico.
2. El caso coreano ilustra cómo el déficit en el tratamiento de los aspectos éticos pone en cuestión la metodología general empleada:
 - Su viabilidad dependía de la posibilidad de reclutar las donantes necesarias y persuadirlas (riesgo: conseguirlo mediante coacciones o recompensas desproporcionadas).
 - Eran sometidas a una intervención con riesgos y efectos secundarios potencialmente graves, sin recibir beneficio directo alguno.

Conclusiones [2]

3. El tratamiento adecuado de los aspectos éticos adquiere mayor relevancia en investigaciones de gran visibilidad mediática:
 - Pueden condicionar las actitudes de rechazo o aceptación pública de tecnologías.
 - Pueden condicionar políticas públicas restrictivas.
 - Suponen mucho más que un mero gesto de delicadeza y sensibilidad social del científico responsable.