

Panorama. Cuba y Salud 2019;14(1): 73-81

Recibido: 17 de julio de 2018
Aprobado: 18 de agosto de 2018

Versión electrónica ISSN: 1991-2684, RNPS: 2136
Versión impresa ISSN: 1995-6797, RNPS: 0560

(Artículo de Revisión)

Ética en las neurociencias. La investigación con células madre en la enfermedad de Parkinson

MEI-LI DÍAZ HUNG

Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo:

Díaz Hung ML. *Ética en las neurociencias. La investigación con células madre en la enfermedad de Parkinson. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2019 [citado]; 14(1):68-76-. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>*

RESUMEN

Objetivos: analizar el estado del arte sobre la investigación en células madre en la enfermedad de Parkinson desde el punto de vista de los dilemas éticos a los que esta se enfrenta.

Desarrollo: el progreso de los conocimientos médicos requiere de investigaciones sobre las causas, la prevención y el tratamiento de las enfermedades, para lo cual muchas veces es necesaria la investigación en los seres humanos. Gran interés dentro de las neurociencias tiene la enfermedad de Parkinson, la segunda enfermedad neurodegenerativa más común que afecta en su mayoría a personas de la tercera edad, con una alta incidencia en el mundo. En la búsqueda de un tratamiento eficaz para esta enfermedad, el trasplante de células madre es una idea que atrae creciente atención en las investigaciones. Sin embargo, este campo de estudio tan esperanzador, también trajo grandes controversias desde el punto de vista ético.

Conclusiones: la enfermedad de Parkinson presenta una incidencia creciente, sin embargo, no existe una terapia eficaz que prevenga o enlentezca el curso de la misma. En este contexto la investigación en células madre es un campo prometedor que abre nuevas esperanzas para el tratamiento de esta patología. No obstante, debe estar acompañada por los principios éticos establecidos que determinan que el bienestar humano en toda su extensión debe ser lo más importante del quehacer científico.

Palabras clave: Neuroética; enfermedad de Parkinson; células madre.

INTRODUCCIÓN

El proceso de globalización sería impensable sin el avance de las fuerzas productivas que la ciencia y la tecnología han permitido. El desarrollo científico-tecnológico influye en diversas esferas de la sociedad contemporánea, desde la propia ciencia hasta la economía, la política, la salud, la educación, el bienestar y la seguridad social. Su impacto en cada una de estas esferas está dado por los cambios duraderos que mejoran sus indicadores y que se producen como resultado de la ejecución de acciones de investigación, desarrollo e innovación (I+D+I) que introducen valor agregado a los productos, los servicios, los procesos y las tecnologías.^(1,2)

Durante la Segunda Guerra Mundial surgió una visión de la ciencia y la tecnología que reclamó su autonomía con respecto a la interferencia social y la política. Según esta concepción, la ciencia solo puede contribuir a un mayor bienestar social si se olvida de la sociedad, para dedicarse a buscar de manera exclusiva la verdad. El máximo exponente de esta visión fue el informe Vannevar Bush (1945), que trazó las líneas de la política científico-tecnológica

norteamericana. Este informe subrayó que el bienestar nacional dependía de la financiación de la ciencia básica y el desarrollo sin interferencias de la tecnología, manteniendo la autonomía de la ciencia. El crecimiento económico y el progreso social vendrían por añadidura. Este modelo ideal, sin embargo, fracasó ante los desastres relacionados con la ciencia y la tecnología, como accidentes nucleares, envenenamiento con productos farmacéuticos, entre otros.⁽³⁾

Según Nuñez Jover,⁽²⁾ alrededor de los años 60 ya se habían acumulado suficientes evidencias de que el desarrollo científico y tecnológico podía traer consecuencias negativas a la sociedad a través de su uso militar, el impacto ecológico u otras vías. Esto determinó una preocupación ética y política en relación con la ciencia y la tecnología, y el inicio de los estudios sociales sobre ellas. Se hizo cada vez más claro que la ciencia y la tecnología son procesos sociales cuyo funcionamiento y desarrollo están profundamente marcados por la civilización donde han crecido.

A partir de ese momento la vieja política se transforma en una más intervencionista, donde los poderes públicos

desarrollan y aplican una serie de instrumentos técnicos, administrativos y legislativos para encauzar el desarrollo científico-tecnológico y supervisar sus efectos sobre la naturaleza. El estímulo de la participación pública sería desde entonces una constante en las iniciativas institucionales relacionadas con la regulación de la ciencia y la tecnología.⁽³⁾

Las investigaciones biomédicas no están ajenas a esta realidad; el progreso de los conocimientos médicos ha requerido de investigaciones sobre las causas, prevención y tratamiento de las enfermedades. Aunque las experimentaciones generalmente se desarrollan primero en modelos animales, existen muchos problemas de salud que requieren investigación en los propios seres humanos. La preocupación por los aspectos éticos de las investigaciones en sujetos humanos ha acompañado de forma histórica el quehacer de los profesionales de la salud, lo cual ha sido moldeado en cada periodo histórico por factores políticos, económicos y culturales y por el estado de desarrollo del conocimiento médico.⁽⁴⁾

Hasta la llamada "década del cerebro", los grandes avances en neurociencias tenían dos vertientes. La primera era la del diagnóstico de patologías neurológicas y la segunda, la del tratamiento de tales patologías; si bien antes ya se diagnosticaban y se trataban, el avance en estos temas se incrementó. Gran interés dentro de las neurociencias ha tenido la enfermedad de Parkinson, la segunda enfermedad neurodegenerativa más común que afecta en mayor parte a personas de la tercera edad con una alta incidencia a en todo el mundo. Las investigaciones en la enfermedad de Parkinson han estado estrechamente relacionadas con la intervención terapéutica, que van desde hallazgos casuales beneficiosos hasta ensayos clínicos controlados de agentes diseñados de manera específica para el tratamiento de la enfermedad.^(5,6)

Los nuevos descubrimientos de las neurociencias indican que el cerebro adulto tiene el potencial de regenerar sus neuronas y que su plasticidad es mayor de lo que se pensaba en su inicio.⁽⁷⁾ La idea de que la neurogénesis adulta puede ser controlada y manipulada para restaurar la pérdida de las neuronas dopaminérgicas que participan en el control motor en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson ha atraído creciente atención.⁽⁸⁾

Por otro lado, el avance de la biotecnología y la investigación en células madre se ha enfocado en la medicina regenerativa, basada en tratar de restaurar las células y los tejidos perdidos en el cuerpo humano mediante el injerto de células madre o su progenie. El éxito en el trasplante de tejido fetal mesencefálico al final de la década de 1980 trajo nuevas esperanzas, no solo de detener la progresión de la enfermedad sino de revertirla,⁽⁹⁾ y abrió un campo de estudio necesario y controversial desde el punto de vista ético. El objetivo del presente trabajo es analizar el estado del arte sobre la investigación en células madre en la enfermedad de Parkinson desde el punto de vista de los dilemas éticos a los que esta se enfrenta, que transitaron de controversias sobre el origen de las células madre a las

preocupaciones sobre su uso en la investigación básica y clínica.⁽¹⁰⁾

En este trabajo se revisó la información disponible actual sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, las células madre y las consideraciones bioéticas aplicadas a las neurociencias. Se realizó una revisión sistemática y un análisis exploratorio de los artículos y los libros para identificar, seleccionar y sintetizar todas las evidencias de investigación revisada por pares y los argumentos relevantes sobre el tema. Se realizó una búsqueda manual utilizando las bases de datos Medline, NCBI, Scielo y el motor de búsqueda Google utilizando los siguientes términos y combinaciones de ellos: "enfermedad de Parkinson", "tratamiento", "células madre", "bioética", "neuroética", "ética médica" y "neurociencias".

DESARROLLO

La bioética y las neurociencias

La ética, del griego *ethos*, carácter o modo de ser, evalúa los valores morales de la cultura o de la civilización para encontrar normas que deben regir la conducta virtuosa para determinada comunidad o grupo humano. La ética estudia la moralidad, es decir, la bondad o maldad de los actos humanos.⁽¹¹⁾ La moral no siempre existió ni surgió junto con la sociedad. Antes de la civilización la actividad de los hombres se regulaba por la fuerza de las costumbres y las tradiciones. El desarrollo de la división social del trabajo y la consecuente ampliación de las relaciones sociales trajeron consigo una nueva etapa en la que el interés individual no siempre coincidía con el interés del grupo. En este contexto surge la moral como mecanismo de regulación de las relaciones entre los seres humanos en el marco de la sociedad.⁽¹²⁾

El juramento hipocrático hace referencia por primera vez a la ética médica, ya que menciona que el médico actuará en beneficio de sus enfermos, con la aplicación de sus conocimientos, justicia y sin hacer daño bajo ninguna circunstancia.⁽¹¹⁾ La ética hipocrática rigió a nivel mundial la práctica médica hasta finales de la década de los sesenta del siglo XX cuando el desarrollo científico-técnico invadió el quehacer de los profesionales de la salud. En este contexto, Van Rensselaar Potter, oncólogo y profesor de la Universidad de Wisconsin, introdujo el término bioética en su artículo "La ciencia de la supervivencia", en 1970 que confirmó en su libro de 1971 *Bioética: un puente hacia el futuro*. En esta obra se identifica la necesidad de una ética que cuestione el conocimiento como valor absoluto y alerte sobre la nocividad potencial del conocimiento dejado a su libre albedrío. Exige la reconciliación del saber con la moralidad y establece un nexo entre la revolución científico-técnica en el campo de la Biología y la Medicina, el Medio ambiente y la Ética.⁽¹³⁾

Aunque este concepto estaba enfocado en el sentido amplio de la relación hombre-naturaleza, el Instituto Kennedy de Ética y la mayoría de los especialistas norteamericanos en el tema centraron sus investigaciones en los problemas éticos en la esfera de la asistencia y la investigación médica

con la aplicación de las nuevas tecnologías y las nuevas concepciones y patrones morales en las relaciones entre los médicos y los pacientes, sin prestar atención a los problemas ecológicos. Por ello, la bioética quedó dividida en dos tendencias: la bioética ecológica y la bioética médica, lo que se ha reflejado en la multiplicidad de definiciones de la bioética.

La bioética puede ser considerada como un nuevo paradigma cultural en proceso de conformación, de carácter humanista y proyección global, orientado hacia el redimensionamiento ético de la actividad y correspondientes relaciones sociales que afectan la vida del planeta y, consecuentemente la vida del hombre. La bioética se nutre de los aportes de diversas disciplinas (filosóficas, sociales, médicas, biológicas y jurídicas), constituyéndose en un discurso interdisciplinario cuyo eje integrador es el discurso ético. Por tanto, la bioética es, en esencia, una ética aplicada a los problemas generados por el desarrollo social y científico-tecnológico que afectan la vida en el planeta y el bienestar del ser humano.⁽¹⁴⁾

Al final del siglo XIX la correlación clínico-patológica entre el cerebro, el pensamiento y la conducta comenzó a ser evidente. Durante la primera mitad del siglo XX comenzaron a realizarse cirugías del lóbulo frontal para aliviar a pacientes con enfermedades resistentes a tratamientos. Sin embargo, estos procedimientos también cambiaron dramáticamente la personalidad de estos pacientes lo que trajo serias preocupaciones acerca de la eficacia y costo personal de la terapia. Todavía hacia los años 60, cuando había una inquietud social considerable en las mayores ciudades de los Estados Unidos de América (EEUU), los investigadores proponían la psicocirugía como un tratamiento efectivo para la conducta violenta. La dura oposición a estos métodos levantó la conciencia sobre el mal uso de los hallazgos de la neurociencia y los métodos para dirigir los problemas sociales de causas complejas.⁽¹⁵⁾

En la última década del siglo XX la neurociencia transformó la manera de entender el aprendizaje, el yo, los afectos sociales, entre otros aspectos. Esto ha sido motivado por el avance de las neurociencias durante el siglo XX y la decisión política del gobierno de los EEUU en nombrar el 17 de julio de 1990 como "la década del cerebro" a la última década de este siglo. Este último aspecto es fundamental pues generó un financiamiento espectacular para las neurociencias en este periodo, lo que representó solo el inicio de una serie de proyectos de investigación patrocinados por el Instituto Nacional de Salud (NHI) y dirigidos por prestigiosas universidades de ese país.⁽⁵⁾

A partir de 2002, distintos problemas asociados a las neurociencias comenzaron a identificarse como parte de un nuevo campo de estudio al que se le denominó neuroética. En ese mismo año, la Fundación DANA, un grupo de interés público en los EEUU consagrado a la difusión de la nueva ciencia del cerebro patrocinó el simposio titulado Neuroética: mapa del nuevo campo. De este simposio surgió la definición de neuroética que se describió como el

estudio de las implicaciones éticas, legales y sociales que se presentan cuando los hallazgos científicos acerca del cerebro y la conducta son llevados a la práctica médica, a las interpretaciones legales y a las políticas en salud y sociales.⁽¹⁶⁾

La neuroética incluye la ética de las neurociencias y la neurociencia de la ética; esto significa distinguir dentro de la neuroética dos ramas diferentes: una neuroética aplicada, que pertenecería propiamente a la bioética médica, y una neuroética fundamental, que propondría las bases neuroquímicas y cerebrales de la ética misma.⁽¹⁷⁾

El primer caso se refiere originalmente al análisis de las implicaciones éticas de la práctica clínica y los dilemas surgidos en este ámbito como son la neurotecnología y los tratamientos asociados, y también al análisis de las implicaciones éticas de las neurociencias en el contexto social y cultural, en relación a los códigos deontológicos que han normado la conducta profesional desde Hipócrates. El segundo caso, estudia las bases neurales del comportamiento, el libre albedrío, la conciencia, el autocontrol, la moral y la conducta sustentada en preceptos y valores; es decir, el cerebro es el objeto de estudio para dilucidar dónde y cómo se genera un comportamiento ético en el cerebro humano.⁽¹⁸⁾

Desarrollo histórico de los lineamientos éticos en las investigaciones biomédicas y las neurociencias

La investigación en salud con seres humanos incluye cualquier ciencia social, o actividad biomédica o epidemiológica que involucre la recopilación o análisis sistemático de la información con el propósito de generar nuevos conocimientos. En la investigación los seres humanos son expuestos a manipulación, intervención, observación u otra interacción con investigadores, ya sea en forma directa o a través de la alteración de su entorno, o se vuelven individualmente identificables a través de la recopilación, la preparación o uso de material biológico o de registros médicos o de otro tipo, por parte de los investigadores. La principal diferencia entre tratamiento –ya sea estándar o innovador– e investigación, es que el tratamiento se realiza para beneficiar a un paciente en particular, mientras que una investigación se lleva a cabo para obtener un conocimiento científico nuevo. Esta diferencia en la intención no solo comprende consecuencias operativas, sino que posee una trascendencia moral.⁽¹⁹⁾

La investigación creciente sobre el cerebro y la conducta en una amplia gama de disciplinas atrajo a la fundación de la Organización Internacional de Investigaciones del Cerebro (IBRO por sus siglas en inglés) en 1960, auspiciado por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). A esta le siguieron otras sociedades enfocadas en las neurociencias como la Sociedad de Neurociencias (SfN, EUA) en 1969. El principal objetivo de estas sociedades era el avance de las neurociencias y la poca atención que recibió la implicación social de esta rama hasta que en 1972 la SfN creó el Comité de Responsabilidad

Social con la intención específica de informar a sus miembros y el público sobre las implicaciones sociales de este campo. Este comité fue una voz de protesta contra la represión política que recibían los neurocientíficos, al tiempo que dirigió el desarrollo de las regulaciones para el uso de animales de laboratorio en la investigación, en especial, primates. A partir de del año 1983 se iniciaron una serie de mesas redondas en las que se discutió temas como las diferencias sexuales del cerebro, la potenciación cognitiva, la muerte cerebral, la neurotoxicidad de los aditivos alimenticios y el uso del tejido fetal para el tratamiento de enfermedades neurológicas. En 2003 la SfN organizó la conferencia anual de neuroética y en 2005 lanzó una serie llamada "Diálogo entre Neurociencia y Sociedad".⁽¹⁵⁾

La ética en las neurociencias se sustenta en los códigos de ética internacionales establecidos a lo largo de la historia. Luego del juicio y condena en Núremberg, Alemania, a los médicos nazis responsables de las crueles experimentaciones impuestas sin consentimiento a las víctimas de los campos de concentración, se promulgó en 1947 el Código de Núremberg, que estableció los requisitos éticos de las experimentaciones médicas en seres humanos. Sus aspectos más sobresalientes son:

- el consentimiento voluntario del sujeto es un requisito esencial y el sujeto tiene libertad para salirse del experimento en cualquier momento,
- los experimentos deben buscar el bien de la sociedad y estar precedidos por la experimentación en animales,
- el grado de riesgo para el sujeto no debe ser mayor que el determinado por la importancia humanitaria del problema que se busca resolver y,
- los experimentos deben ser conducidos por personas científicamente calificadas.⁽⁴⁾

El Código de Núremberg sentó las bases de la ética médica moderna a partir del cual se han elaborado otros documentos importantes. Entre estos destacan en 1964 la Declaración de Helsinki, la cual ha sido modificada en varias ocasiones (1975, 1983, 1989, 1996, 2000 y 2013). Esta resalta el propósito de la investigación médica, la cual debe enfocarse en mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, así como la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad. Enfatiza que se deben priorizar los intereses y el bienestar de los seres humanos por encima de los intereses de la ciencia y la necesidad de explorar las implicaciones éticas, legales y el impacto en la sociedad de cualquier investigación.⁽¹¹⁾

Posteriormente se dio a conocer en 1978 el informe Belmont "Principios éticos y Directrices para la protección de sujetos humanos de Investigación", como resultado del caso de Tuskegee en Alabama; donde se había negado el tratamiento con antibióticos a las personas afroamericanas infectadas con sífilis, con el supuesto propósito de conocer la historia natural de la enfermedad. El informe se enfoca en el respeto por la autonomía de cada persona, la obligación del tratamiento procurando el máximo de beneficios y mínimo

de daños posibles y finalmente la equidad en la distribución de los beneficios y los esfuerzos de la investigación. De estos principios generales se derivaron los requisitos de la conducta de la investigación: consentimiento informado, valoración de riesgos y beneficios y la imparcialidad en la selección de sujetos. Otros documentos en los que se han establecido las bases de la bioética moderna incluyen la declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial de los Derechos del Paciente (1981), el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (1990), el Convenio sobre diversidad biológica en Nairobi (1993), la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1998) y la Declaración de Mónaco sobre la bioética y los derechos del niño (2000).⁽²⁰⁾

La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es el desorden neurodegenerativo de tipo motor más común, el cual fue descrito alrededor de 1800 por James Parkinson como "parálisis temblorosa". La característica patológica primaria es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra pars compacta y el comprometimiento de la vía nigro-estriatal. La etiología de la enfermedad no está establecida, pero es generalmente aceptado que la enfermedad es consecuencia de la acción simultánea de agentes tóxicos y predisposición genética. La combinación de estos factores no es exactamente la misma en todos los pacientes, lo que explica la diversidad de manifestaciones de esta enfermedad observada en la clínica.⁽²¹⁾

La edad es el mayor factor de riesgo de la enfermedad de Parkinson y su incidencia en las personas mayores de 60 años se incrementa. La prevalencia de esta enfermedad es de alrededor de 9,5 por cada 1 000 habitantes mayores de 65 ó 70 años de edad. Las tablas de tendencia de salud en las personas mayores en EEUU muestran que la enfermedad está presente en las personas que mueren entre 45 y 54 años (0,02%) y en las personas que mueren en edades mayores de 85 años (8,77%).⁽²²⁾ En Cuba, la enfermedad se ubica entre las primeras 20 causas de muerte y es la segunda causa por enfermedades neurodegenerativas, precedida por la enfermedad de Alzheimer. Desde 2003 hasta 2014, la tasa de mortalidad por la enfermedad de Parkinson se ha duplicado,⁽²³⁾ lo que pudiera asociarse al envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida en Cuba.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinecia (lentitud en el movimiento voluntario) y la inestabilidad en la postura, aunque este último generalmente se encuentra ausente en etapas tempranas de la enfermedad especialmente en los pacientes más jóvenes. Los trastornos motores se acompañan de los síntomas no motores como la disfunción autonómica, la depresión, la ansiedad, la psicosis, las alucinaciones, la demencia, los trastornos sensoriales y los disturbios del sueño.⁽²⁴⁾

Hasta el momento, no existe un tratamiento efectivo para curar o al menos enlentecer la progresión de la enfermedad. Actualmente el tratamiento incluye alternativas farmacológicas y quirúrgicas. El tratamiento farmacológico está encaminado a mantener la autonomía e independencia del paciente, el mayor tiempo posible. Aunque existen otros fármacos, la levodopa en la actualidad es el agente farmacológico más efectivo para el tratamiento de los signos y los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el tratamiento crónico con levodopa produce discinesias (movimientos anormales e involuntarios) como resultado de la combinación de la severidad de la lesión dopaminérgica y la administración intermitente crónica de levodopa. Estos trastornos en general aparecen antes en pacientes con formas más severas de la enfermedad y los que mejor responden a la levodopa son los que las desarrollan con más facilidad. Otros tratamientos incluyen los agonistas dopaminérgicos para retrasar la introducción de la levodopa o el tratamiento de las alteraciones motoras que esta produce. Sin embargo, el tratamiento farmacológico no consigue controlar las fluctuaciones motoras ni las discinesias, por lo que en el tratamiento avanzado se utilizan alternativas quirúrgicas. Las más empleadas son:

- **Palidotomía:** implica la destrucción del globo pálido para reducir el temblor contralateral, la rigidez y las discinesias.
- **Estimulación cerebral profunda:** consiste en la implantación de un electrodo en una zona determinada conectado a un generador eléctrico subcutáneo. Su principal ventaja es la capacidad de conseguir beneficios clínicos sin producir lesión destructiva del cerebro pero resultan caros e inaccesibles para la mayoría de los pacientes.
- **Trasplante de células:** considerada una técnica experimental; en algunos protocolos se ha observado un beneficio clínico, aunque se desconocen cuáles son las variables óptimas para el trasplante y el lugar más adecuado para su implantación. Así mismo, el hecho de que actualmente los resultados beneficiosos se obtuvieran con células fetales humanas aporta consideraciones éticas, sociales y legales al problema.^(25,26)

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson tiene un gran impacto en la vida del paciente y su familia. El diagnóstico produce en ellos ansiedad, estrés y depresión. Además, el empeoramiento a lo largo de la enfermedad produce en cambio en las actividades cotidianas y laborales con las repercusiones que eso puede acarrear en la estructura de la vivienda, la disminución de los ingresos económicos, entre otros, por lo que a nuestro juicio urge la búsqueda de una terapia eficaz basada en los principios bioéticos que defienden el respeto a las personas, a su dignidad, a su autonomía y a su vida.

Cuestiones éticas en la investigación con células madre en la enfermedad de Parkinson

El principal objetivo de las investigaciones en la enfermedad de Parkinson es el desarrollo de estrategias

para detener la degeneración y restaurar la función de las neuronas dopaminérgicas.⁽²⁷⁾ En la medicina regenerativa, el trasplante de células para reemplazar el tejido dañado representa una alternativa prometedora que ha generado grandes expectativas en los medios y el público pero también complejos dilemas éticos en cuanto a su uso clínico, la relación riesgo-beneficio y sus fuentes de obtención.⁽²⁸⁾

Una célula madre se caracteriza por dos propiedades: primero, su capacidad ilimitada de dividirse y segundo, pueden experimentar una división asimétrica para producir dos células hijas disímiles: una célula hija es idéntica a la célula parental y contribuye a mantener la línea de células madre original, la otra contiene una serie de instrucciones genéticas resultado de un patrón de expresión alternativo y se caracteriza por una capacidad proliferativa reducida, esta célula eventualmente se convierte en una célula progenitora que produce una o pocas células diferenciadas como las neuronas.⁽²⁹⁾

Basado en su capacidad de diferenciación, las células madre se clasifican en varios grupos. Las células derivadas del cigoto hasta el octavo estado celular de la mórula, se definen como totipotentes debido a su capacidad de formar un organismo entero, así como tejido extraembrionario. Las células pluripotentes tales como las células madre embrionarias, pueden generar tejidos de todas las capas germinativas, pero no forman estructuras como la placenta y el cordón umbilical. Las células multipotentes, como las células hematopoyéticas, conducen a un linaje celular más restringido. Las células unipotentes, se diferencian en un único linaje y aparecen en diferentes tejidos como reservorios celulares.^(30,31)

Las células embrionarias tienen la desventaja de rechazo inmunológico y la posibilidad de diferenciarse en tipos celulares inadecuados e inducir tumores. Por el contrario, las células madre adultas tienen menor rechazo inmunológico.⁽³⁰⁾ Sin embargo, son menos atractivas que las embrionarias debido a la dificultad para aislarlas del tejido adulto, menor número y dificultad para mantenerlas proliferando en cultivo. Además, dan lugar a un limitado número de tipos celulares y finalmente, han estado expuestas a toxinas ambientales y han acumulado mutaciones genéticas. A pesar de ello, la investigación en células madre adultas resulta atractiva pues estos problemas pueden superarse con las nuevas tecnologías.⁽²⁹⁾

Un problema de la investigación en células madre está referido a su uso clínico. Se asume que la única vía científica y ética para generar un tratamiento es mediante un ensayo clínico aprobado. Sin embargo, existe discusión acerca de si la innovación en la Medicina puede ser solo a través de ensayos clínicos y cuáles serían las condiciones para aceptar el tratamiento con células madre como una excepción de esta metodología. Este es un punto de vista crítico pues el tratamiento con células madre conlleva consentimiento informado, propiedad intelectual, investigación y conflictos de intereses financieros. Otro punto preocupante viene del hecho de que muchas clínicas ofrecen el tratamiento

con células madre sin regulación, aprovechándose de los pacientes y desacreditando la investigación sería en ese campo.⁽²⁸⁾

La investigación clínica en trasplante de células madre en pacientes con la enfermedad de Parkinson conlleva un cuidadoso análisis de la relación riesgo-beneficio para el paciente antes de obtener el consentimiento informado.⁽³²⁾ A diferencia de los ensayos clínicos de fármacos que involucran un riesgo mínimo para el paciente, el trasplante es un método invasivo, directo en el cerebro, que tiene un riesgo del 0,5-1% de daño neurológico permanente que no es posible predecir en los ensayos preclínicos. Este tipo de estudio se justifica y solo deben emprenderse, cuando existe un grado alto de confianza de que ofrecen un beneficio terapéutico. También se plantea que los riesgos en los ensayos clínicos pudieran estar éticamente justificados por la posibilidad de obtener un conocimiento generalizable.⁽²⁷⁾

Los primeros indicios del beneficio del trasplante de células madre en la enfermedad de Parkinson fueron mostrados desde 1995, cuando Kordower y colaboradores injertaron tejido mesencefálico fetal, colectado de un total de siete embriones humanos de entre 6,5 y 9 semanas, en el putamen de pacientes de la enfermedad de Parkinson. Hasta los 18 meses posteriores, no solo el injerto sobrevivió y fue viable, sino que también se observó por tomografía de emisión de positrones una marcada reinervación dopaminérgica en el estriado.⁽³³⁾ En la actualidad más de 350 pacientes en todo el mundo han recibido tejido mesencefálico fetal en varios ensayos clínicos abiertos, a doble ciegas, aleatorizados y controlados con el grupo placebo con resultados variables.⁽³²⁾

A pesar de los resultados alentadores de estos ensayos, otros estudios de este tipo han mostrado pobres respuestas al trasplante y algunos estudios a largo plazo sugieren que las células trasplantadas también pueden ser susceptibles a la progresión de la enfermedad junto con efectos secundarios como discinesias y la incapacidad de las células mesencefálicas fetales de reconstruir el tracto nigro-estriatal.⁽³³⁾

Antes de considerar las células madre embrionarias para su uso clínico, debe ser demostrado que ellas ofrecen una mejoría a largo plazo de la función motora junto con un alivio de los síntomas de resistencia a fármacos en modelos animales. Para los participantes en un ensayo con células madre embrionarias los riesgos a tener en cuenta para la obtención del consentimiento informado incluyen la ya referida formación de tumores y, además: migración celular inadecuada, rechazo inmunológico, hemorragia durante la cirugía e infección post-quirúrgica.⁽³²⁾

Pero el mayor problema del uso de células madre embrionarias para el trasplante neural es que estas células se obtienen a partir de la destrucción del embrión antes de su implantación en el útero. Teniendo en cuenta que a partir del embrión se desarrolla un ser humano, el uso de células madre embrionarias en la investigación tiene muchos oponentes que lo consideran asesinato y por tanto no

ético.⁽³⁴⁾ Sin embargo, se ha planteado que científicamente es falso considerar que el embrión en etapas tempranas del desarrollo tiene el potencial para completar un ser humano, pues se ha estimado que alrededor del 70 al 80%, respectivamente, de todos los embriones obtenidos en las clínicas de fertilidad fallan al implantarse y son abortados naturalmente, muchos por anomalías genéticas.⁽¹⁰⁾

Por otra parte, el uso generalizado de células embrionarias humanas conlleva a algunas cuestiones relacionadas con el aborto. Primero, las mujeres pueden persuadirse de realizar abortos inducidos bajo la justificación de que donar el tejido fetal puede ayudar a otros. Segundo, el amplio uso del tejido fetal podría llevar a un incremento en el número de abortos inducidos. Tercero, el éxito en el uso del tejido fetal podría hacer que tales prácticas sean más aceptables. Cuarto, el procedimiento del aborto podría ser cambiado basado en las necesidades médicas y finalmente, la donación del tejido fetal debe estar amparada por un consentimiento informado.⁽³⁵⁾

Estas limitaciones han llevado a los investigadores a buscar fuentes alternativas de células madre. Las candidatas actuales para su uso clínico en la enfermedad de Parkinson incluyen las células madre pluripotentes inducidas y las células madre adultas, cuyas investigaciones se encuentran actualmente en la fase de estudios preclínicos.

Las células madre pluripotentes inducidas, introducidas en 2006 por los japoneses Kazutoshi Takahashi y Shinya Yamanaka, son revolucionarias en el campo de las células madre. Estas se obtuvieron por primera vez de la reprogramación de fibroblastos a través de la introducción de factores de transcripción. Estas ofrecen la posibilidad de desarrollar una terapia específica para cada paciente lo cual previene el rechazo inmunológico. Además, es una alternativa que no requiere el uso de oocitos o embriones humanos por lo que no presenta los problemas éticos mencionados para las células madre embrionarias. Estas células no están sujetas a regulaciones y han mostrado semejanzas moleculares y funcionales con las células madre embrionarias. Como estas, las células madre pluripotentes inducidas pueden generar tumores si no están completamente diferenciadas, pero esto puede evitarse si en cultivo se logra una población homogénea de células post-mitóticas previo al trasplante.^(33,36)

Entre las células madre adultas resulta relevante analizar el papel de las células madre neurales adultas por las potencialidades que tiene su aplicación en la terapia regenerativa. Estas son células residentes en el giro dentado del hipocampo, donde ocurre la neurogénesis, que pueden diferenciarse en astrocitos, oligodendrocitos y neuronas.⁽³⁶⁾ La investigación *in vitro* y preclínica en las células madre neurales está prácticamente comenzando en el sentido de sistematización del proceso, la estandarización de las fuentes, los métodos de aplicación, el impacto clínico así como el inherente riesgo y las complicaciones del procedimiento quirúrgico. El uso de estas células en las enfermedades neurodegenerativas está motivado por

varias razones, primero, orientar la estrategia de trasplante usando células lo más diferenciadas posible para un mejor resultado, el origen de estas células podría aumentar la probabilidad de alcanzar la diana terapéutica con menor riesgo de errores en la migración una vez controlado el rechazo inmunológico y finalmente estas células presentan menos problemas éticos que las células embrionarias pues en este caso se aplicarían los mismos principios éticos y las regulaciones usados para el trasplante de órganos en general.⁽³⁷⁾

Hasta el momento las células madre neurales no son una fuente de células madre de fácil acceso para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Algunos estudios han sugerido el uso las células madre mesenquimales para la regeneración de células neurales puesto que están presentes en la médula ósea y son fácilmente asequibles en el cuerpo humano.⁽³⁶⁾ Las investigaciones en el uso de células madre mesenquimales sugieren que el efecto beneficioso de este tipo de células en las enfermedades neurológicas proviene de efectos paracrinicos que involucra inmunomodulación y secreción de factores de crecimiento y no directamente de los efectos neuroregenerativos producidos por diferenciación en células neurales funcionales.⁽³⁸⁾ Sin embargo, se ha observado que estas células pueden ser desdiferenciadas en células similares a las células pluripotentes inducidas, lo que representa la posibilidad de una fuente autóloga de células madre en la terapia neurorestaurativa.⁽³⁶⁾ El éxito futuro de la terapia de remplazo celular dependerá de la selección de un linaje apropiado de células madre dopaminérgicas.

En el presente, los debates éticos no cuestionan si las investigaciones en células madre deben realizarse, sino que están dirigidos a cómo estos deben conducirse. En el año 2003 la Academia de Ciencias de los Estados Unidos estableció la Guía para la investigación en células embrionarias humanas, la cual fue revisada en 2010 y que recomienda la vigilancia de las investigaciones con células pluripotentes humanas, el consentimiento de los donantes de biomateriales, la creación y uso de embriones

para la investigación y las quimeras humano-animal.⁽³⁴⁾ Sin embargo, la legislación en torno a este tema está lejos de ser uniforme. Por ejemplo, en Alemania e Italia la investigación con células madre embrionarias solo está permitida con líneas celulares importadas mientras que otros países como Canadá permiten la derivación de nuevas líneas. En muchas otras naciones, no existen leyes explícitas que regulen la investigación en células madre. La Sociedad Internacional de Investigación en células madre ha intentado armonizar estas diferencias, estableciendo la guía para el paso de la investigación en células madre a la clínica. Los principales aspectos son:

- La investigación clínica que involucre células madre y sus derivados deben ser revisadas los por comités de ética en los que participen expertos en células madre.
- Los donantes y los pacientes deben otorgar el consentimiento informado una vez comprendido sus riesgos.
- Deben existir suficientes estudios preclínicos en modelos animales.
- Los procedimientos para la obtención de las células deben ser sometidos a controles de calidad.
- Las células usadas en ensayos clínicos deben ser previamente sometidas a análisis de toxicidad incluyendo teratogenicidad in vitro e in vivo.
- Los pacientes deben ser monitoreados para determinar efectos adversos a largo plazo.⁽¹⁰⁾

CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson presenta una incidencia creciente a nivel mundial; sin embargo, hasta el momento no existe una terapia eficaz que prevenga o enlentezca el curso de la misma. En este contexto la investigación en células madre es un campo prometedor que abre nuevas esperanzas para el tratamiento de esta patología. No obstante, la aplicación de esta tecnología debe estar acompañada por los principios éticos establecidos que determinan que el bienestar humano en toda su extensión debe ser lo más importante del quehacer científico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milanés-Guisado Y, Solís-Cabrera FM, Navarrete-Cortés J. Aproximaciones a la evaluación del impacto social de la ciencia, la tecnología y la innovación. *ACIMED*. 2010;21(2):161-83.
2. Nuñez Jover J. *La ciencia y la tecnología como procesos sociales. Lo que la educación científica no debería olvidar*. 2015 [Consultado 07-08-2018] Disponible en : <https://www.oei.es/historico/salactsi/nunez00.htm>.
3. García Palacios EM, González Galbarettae JC, López Cerezo JA, Luján JL, Martín Gordillo M, Osorio C, et al. *Ciencia, Tecnología y Sociedad: una aproximación conceptual. Cuadernos de Iberoamérica*. In: Organización de Estados Iberoamericanos para la Educación, la Ciencia y la Cultura, ed. 1 ed. Madrid, España 2001.
4. Penchaszadeh VB. *Ética de las investigaciones biomédicas en un mundo globalizado*. In: Acosta JR, editor. *Bioética para la sustentabilidad. La Habana: Ediciones Acuario, Centro Félix Varela; 2002. p. 439-54.*
5. Álvarez-Díaz JA. *Neuroética como neurociencia de la ética*. *Revista de Neurología*. 2013;57:374-82.
6. Goetz CG. *The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*.. 2011;1(1):a008862.

7. Martino G, Pluchino S, Bonfanti L, Schwartz M. Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of neural stem cells. *Physiological reviews*. 2011;91(4):1281-304.
8. Han M-H, Lee E-H, Koh S-H. Current Opinion on the Role of Neurogenesis in the Therapeutic Strategies for Alzheimer Disease, Parkinson Disease, and Ischemic Stroke; Considering Neuronal Voiding Function. *International Neurology Journal*. 2016;20(4):276-87.
9. Deierborg T, Soulet D, Roybon L, Hall V, y Brundin P. Emerging restorative treatments for Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2008;85:407-32.
10. Hyun I. The bioethics of stem cell research and therapy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120:71-5.
11. Durante I, Sánchez G. La ética en el área de la salud. In: Morales JA, ed. *Principios de ética, bioética y conocimiento del hombre*. 1ra ed. Hidalgo, México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2011. p. 35-54.
12. Pérez E, Martínez J. Fundamentos filosóficos de la ética médica. In: autores Cd, ed. *Lecturas de Filosofía, Salud y Sociedad*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2000. p. 135-9.
13. Amaro M, González R, Rodríguez H, Moreno M, Espinosa A, Llanes E, et al. *Ética médica y bioética*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2009.
14. Pérez M, Flores J, Singh C, Paredes G. *Ética médica y bioética. Perspectiva filosófica*. In: autores Cd, ed. *Lecturas de Filosofía, Salud y Sociedad*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2000. p. 140-64.
15. Illes J, Bird S. Neuroethics: a modern context for ethics in neuroscience. *Trends Neurosci*. 2006;29(9):511-7.
16. Gorga M. Implicaciones éticas del conocimiento acerca del cerebro. *Una aproximación a la neuroética*. *Revista Colombiana de Bioética*. 2015;7(1):123-39.
17. Figueroa G. Las ambiciones de la neuroética: fundar científicamente la moral. *Acta Bioethica*. 2013;19(2):259-68.
18. Ramos-Zuñiga R. La neuroética como una nueva perspectiva epistemológica en neurociencias. *Revista de Neurología*. 2014;58:145-6.
19. Cash R, Wikler D, Saxena A, Capron A. *Estudios de caso sobre ética de la investigación internacional en salud*. 1 ed. Washington, DC.: OPS; 2014.
20. Vargas N, Madrigal E, Esquivel C, Esquivel J, Morales JA. Marco histórico de la ética y la bioética. In: Morales JA, ed. *Principios de ética, bioética y conocimiento del hombre*. 1ra ed. Hidalgo, México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2011. p. 21-34.
21. Mhyre T, Boyd J, Hamill R, Maguire-Zeiss K. Parkinson's Disease. *Subcell Biochem*. 2012;65:389-455.
22. Rodríguez M, Rodríguez-Sabate C, Morales I, Sanchez A, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell*. 2015;14:293-308.
23. Ministerio de Salud Pública de Cuba. *Anuario estadístico de salud 2016*. [Consultado 07-08-2018]. Disponible en <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
24. Inamdar NN, Arulmozhi DK, Tandon A, Bodhankar SL. Parkinson's disease: genetics and beyond. *CurrNeuropharmacol*. 2007;5(2):99-113.
25. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2016;188(16):1157-65.
26. Langston JW. The promise of stem cells in Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(1):23-5.
27. Kimmelman J, London AJ, Ravina B, Ramsay T, Bernstein M, Fine A, et al. Launching Invasive, First-in-Human Trials against Parkinson's Disease: Ethical Considerations. *Movement Disorder*. 2009;24(13):1893-901.
28. Ventura-Juncá P. Science and ethics: bridge to the future for regenerative medicine. *International Journal of Stem Cells*. 2011;4(2):79-84.
29. Fischbach G, Fischbach R. Stem cells: science, policy, and ethics. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;114(10):1364-70.
30. Liras A. Future research and therapeutic applications of human stem cells: general, regulatory, and bioethical aspects. *Journal of Translational Medicine*. 2010;8(131).
31. Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Stem cells in clinical practice: applications and warnings. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*. 2011;30(1):9-.
32. Master Z, McLeod M, Mendez I. Benefits, risks and ethical considerations in translation of stem cell research to clinical applications in Parkinson's disease. *Journal of Medical Ethics*. 2007;33:169-73.
33. Gibson SA, Gao GD, McDonagh K, Shen S. Progress on stem cell research towards the treatment of Parkinson's disease. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3(2):11.
34. King NM, Perrin J. Ethical issues in stem cell research and therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5(4):85.
35. Ishii T, Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. *World Journal of Stem Cells*. 2014;6(4):404-20.
36. Dantuma E, Merchant S, Sugaya K. Stem cells for the treatment of neurodegenerative diseases. *Stem Cell Research & Therapy*. 2010;1(5):37.
37. Ramos-Zuñiga R, González-Perez O, Macías-Ornelas A, Capilla-González V, Quiñones-Hinojosa A. Ethical Implications in the Use of Embryonic and Adult Neural Stem Cells. *Stem Cells International*. 2012;2012(Article ID 470949):7pages.
38. Nam H, Lee KH, Nam DH, Min K. Adult human neural stem cell therapeutics: Current developmental status and prospect. *World Journal of Stem Cells*. 2015;7(1):126-36.

Ethics in the neurosciences. Research with stem cells in Parkinson's disease

ABSTRACT

Objectives: to analyze the state of the art on stem cell research in Parkinson's disease from the point of view of the ethical dilemmas to which it is confronted.

Development: the progress of medical knowledge requires research on the causes, prevention and treatment of diseases, for which to research is often necessary in humans. Great interest within the neurosciences has Parkinson's disease, the second most common neurodegenerative disease that affects mostly the elderly, with a high incidence in the world. In the search for an effective treatment for this disease, stem cell transplantation is an idea that attracts increasing attention in research. However, this hopeful field of study also brought great controversies from the ethical point of view.

Conclusions: Parkinson's disease has an increasing incidence, however, there is no effective therapy that prevents or slows the course of it. In this context, research on stem cells is a promising field that opens new hopes for the treatment of this pathology. However, it must be accompanied by the established ethical principles that determine that the human well-being in its entirety should be the most important thing in scientific work.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegenerative disease, stem cells, treatment.

Dirección para la correspondencia: Dra. Mei-Li Díaz Hung. Centro Internacional de restauración Neurológica. Ave 25 No 15805 % 158 y 160. Cubanacan. Playa. Habana Cuba CP 11300. Teléfono: (537) 271 5353

Correo electrónico: mldiaz@neuro.ciren.cu

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

