

Las enfermedades raras y la ética *Rare diseases and ethics*

Diego Gracia
Presidente de la Fundación de Ciencias de la Salud

Resumen

Las enfermedades raras están siendo para la medicina de comienzos del siglo XXI lo que fueron las enfermedades infecciosas un siglo antes. Como entonces se puso a punto el diagnóstico microbiológico de los agentes causales de estas, así también la biología molecular está haciendo posible conocer la causa genética de la mayoría de aquéllas. Y de igual modo que entonces tras el éxito diagnóstico vino el terapéutico, primero con la introducción de los quimioterápicos y después de los antibióticos, así también ahora se están poniendo a punto nuevas líneas farmacológicas, a la cabeza de todas, los llamados fármacos biológicos. Finalmente, así como la vacunación se convirtió en el gran procedimiento preventivo contra las enfermedades infecciosas, así también la llamada terapia génica en células germinales promete ser el procedimiento para prevenir la transmisión de esas enfermedades a la descendencia. La mayoría de estas novedades se encuentran en la actualidad en fase de experimentación, lo que plantea, además de los problemas éticos propios de cualquier estudio experimental realizado en seres humanos, algunos otros específicos. Entre estos últimos se encuentran la dificultad de reclutar pacientes en las cantidades exigidas por la estadística muestral, y sobre todo la dificultad de financiar tales investigaciones, habida cuenta de que la baja prevalencia de estas patologías hace que la iniciativa privada no pueda cargar con todo el peso de su coste. De ahí la importancia de encontrar sinergias entre la financiación privada, la financiación pública y las iniciativas privadas sin ánimo de lucro.

Abstract

Rare diseases are becoming for the 21st century what infectious diseases were for the previous century. Just like then researchers developed microbiological diagnostics that determined the cause of infectious diseases, nowadays molecular biology is making possible the discovery of the genetic cause of most rare diseases. Also, similarly to the diagnostic success, followed by the therapeutic success when chemotherapy, and then antibiotics were first introduced, now we are witnessing the development of new pharmacological lines, at the forefront of which are the so-called biological drugs. Finally, just as vaccination became the most important preventive measure against infectious diseases, germline gene therapy promises to be the method that will prevent the transmission of these diseases to future generations. Most of these advances are still in an experimental phase, which not only raises the ethical concerns common in genetic research with human subjects, but also some specific ones. One such concern is the difficulty in recruiting a sufficient number of patients for the results to be statistically relevant, and another, more important, is the difficulty of funding such research, given that the low prevalence of these diseases makes it impossible for private entities to bear the costs. Thus, it's extremely important to find synergies between private funding, public funding and private non-profit organizations.

Cuestiones de principio

Las “enfermedades raras”

El concepto de “enfermedad rara” proviene de la Epidemiología. Enfermedad rara es aquella que tiene una prevalencia baja en la población, por lo general inferior al 1 por 2.000 personas. Esto la diferencia de las “enfermedades frecuentes” desde el punto de vista epidemiológico, pero no en el clínico. Quiere decirse con esto que en su etiología, patogenia, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, estas enfermedades se comportan, en principio, como cualesquiera otras. A pesar de lo cual, coinciden en unos ciertos rasgos clínicos que, si bien son también propios de otras patologías, en ellas se encuentran muy marcados: suelen tener un origen genético; con frecuencia presentan carácter crónico, progresivo y degenerativo, poniendo en riesgo la vida de las personas; y en la mayoría de los casos debutan en edades tempranas, por lo que afectan a niños y adolescentes.

Su actualidad

Las enfermedades raras se encuentran entre nosotros desde siempre, como las infecciosas. Pero sólo han podido estar de actualidad cuando se han dado las condiciones propicias para el progreso en su campo. Podría parecer que este progreso se debe a que nos hemos rebelado contra la injusticia pretérita, que discriminaba negativamente a estos enfermos, tanto en la investigación como en la asistencia. Es razonable dudar de que esto sea así, y que nuestra generación pueda considerarse mejor que las precedentes.

Las causas han de ser otras. Una es, sin duda, el auge de la biología molecular. La mayoría de estas enfermedades tienen una base genética, que ahora podemos identificar por vez primera en la historia y, a partir de ahí, prevenir o curar. Pero esa causa no es la única. Se debe también a que procesos más amplios, como la globalización, por un lado, y las nuevas tecnologías de la información, por otro, están permitiendo recopilar datos a nivel global, de modo que enfermedades de baja incidencia y prevalencia en poblaciones pequeñas, la tienen grande, o al menos mayor, cuando se analizan a nivel mundial. Añádase a esto, la cada vez mayor posibilidad tecnológica de manejar amplias series de datos, algo que antes resultaba imposible (*big data*).

Por todas estas razones, las enfermedades raras se hallan en una situación nueva, completamente distinta a la de cualquier otra época anterior. A

El concepto de “enfermedad rara” es epidemiológico, no clínico. En su etiología, patogenia, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, estas enfermedades se comportan como cualesquiera otras.

pesar de su novedad, esta situación tiene, sin embargo, importantes semejanzas con otro proceso acaecido en Europa hace ahora ciento cincuenta años, cuando se pusieron a punto las primeras técnicas microbiológicas, y los biólogos y médicos se lanzaron a la caza de microbios. Como era un campo nuevo, la cosecha fue abundante. De hecho, en tres décadas se identificaron los microorganismos responsables de las principales enfermedades humanas. Paul de Kruif puso nombre el año 1926 a todo ese proceso, con el título de su libro *Microbe Hunters*, los cazadores de microbios (Kruif, 2005). La situación actual guarda cierta semejanza con aquella, lo

cual explica que a partir de Nancy Wexler haya comenzado a llamarse a estos nuevos investigadores *Gene Hunters* (Juma, 2014). Y es que nos encontramos ante una revolución comparable a la que tuvo lugar en la segunda mitad del siglo XIX en el campo de la microbiología, si no mayor. Y así como de aquella salieron beneficiadas las “enfermedades más prevalentes” en la humanidad, en esta las más beneficiadas van a ser las “enfermedades raras”.

En ambos casos, la investigación ha seguido un proceso muy similar. El comienzo fue la identificación de los agentes infecciosos, en la primera de esas revoluciones, y de

los genes, en la segunda. Tras la etiología le llega el turno a la terapéutica. En el caso de las enfermedades infecciosas, fue la búsqueda de agentes antimicrobianos que fueran a la vez eficaces y atóxicos. Más en el deseo que en la realidad, eso quiso ser el *AtoxyI*, sintetizado por Antoine Béchamp en 1859, y sobre todo lo fueron las “balas mágicas” de Ehrlich, el *Salvarsan* (“el arsenical que salva”), sintetizado en 1907, y el *Neosalvarsán* (1912), los primeros medicamentos “específicos” productos de síntesis químicas, cabezas de lista de una nueva estrategia terapéutica conocida con el nombre de “quimioterapia”. Un avance importante lo constituyó el descubrimiento por Domagk en 1932 de la primera sulfamida, el *Prontosil*, y en 1928 por Fleming de la otra gran línea antimicrobiana, los antibióticos. Añádase a todo esto la puesta a punto de la inmunización preventiva, por obra de Jenner, en 1796, y sobre todo por Pasteur, 1880.

La investigación en el campo de las enfermedades raras ha de cumplir con los mismos requisitos exigidos para cualquier otro tipo de investigación llevado a cabo en seres humanos.

Sin lo anterior sería incomprensible la medicina del siglo XX. Y sin el proceso similar que comenzó en los años setenta y que últimamente ha recibido un impulso formidable, resultará también incomprensible la medicina del siglo XXI. En efecto, cuando los defectos genéticos llevan a la no producción de enzimas o proteínas necesarias para procesos metabólicos concretos, la nueva farmacología puede producirlos artificialmente, o a través de microorganismos. En estos últimos casos, deberá modificar estos genéticamente, a fin de que produzcan la proteína humana que se convertirá en fármaco. De este modo, junto a los fármacos tradicionales, producto de la química de síntesis, aparecen otros nuevos, denominados fármacos biológicos. En ellos la farmacología se ha aliado con la otra gran novedad, la biología molecular y la manipulación genética. Esta última técnica puede utilizarse, además, con fines preventivos, sustituyendo los genes defectuosos de las células somáticas o germinales de los seres vivos. En este último caso, su función no será meramente curativa sino preventiva, al evitar la transmisión de ese defecto y la enfermedad consiguiente a la descendencia. A la prevención clásica a través de las vacunas, se añade ahora este nuevo procedimiento preventivo, la llamada terapia génica.

Precisando el lenguaje

Por terapia génica se entiende la corrección de los llamados defectos genéticos mediante técnicas de biología molecular, a fin de evitar las enfermedades generadas por ellos. Esto comenzó a ser posible en los años setenta del pasado siglo, al ponerse a punto la técnica del ADN recombinante. Al procedimiento resultante se le dieron los

títulos de “manipulación genética” en unos casos, o en otros, habida cuenta del sentido peyorativo del término manipulación, “ingeniería genética”.

Hoy ambos términos han caído en desuso, ante el auge de un tercero, al parecer más adecuado, el de “terapia génica”. Lo que se pretende con estas técnicas, no siempre pero sí las más de las veces, es curar o prevenir la aparición de enfermedades. Parece tener sentido el que se hable, al menos en la mayoría de los casos, de “terapia” a propósito de ellas. Sin duda esta es la razón por la que el término se ha popularizado, sin resistencias por parte de nadie.

Pero tal expresión no está libre de problemas. Para que algo pueda ser considerado terapéutico, es preciso que haya demostrado, a través de procedimientos estandarizados, el más estricto de los cuales es el ensayo clínico, su seguridad y su eficacia. Sólo pueden denominarse terapéuticos los procedimientos que han pasado una amplia fase previa, en la que, de acuerdo con la metáfora utilizada por Karl R. Popper, “han demostrado su temple” (Popper, 1962: 247, 262). Mientras se encuentran en esa fase, que puede durar muchos años, los procedimientos no pueden calificarse de diagnósticos o de terapéuticos, sino de “experimentales”. Están en fase de experimentación.

Hay procedimientos ya experimentados o “clínicos” y procedimientos en fase de contrastación de su temple, o “experimentales”. Y hay, finalmente, otros que ni han demostrado su temple ni están en proceso de hacerlo, y para ellos debe reservarse el calificativo de “empíricos” (creencias populares sobre pretendidos fármacos curativos, remedios milagrosos, etc.). Como ya dijera Aristóteles, la mera suma de percepción (*aísthesis*) más retención (*mnéme*), que es lo propio de la experiencia (*empeiría*), no da como resultado un saber técnico (*téchne*) (Aristóteles, 1990: 1-5). Para esto último se necesita saber el “qué” y el “porqué” de algo. Y eso no lo da por lo general la mera experiencia sino la experimentación sistemática y programada. Distinguir estos tres tipos de procedimientos es fundamental desde todos los puntos de vista, pero especialmente desde el ético. (Gracia, 1998: 77-110).

El primero de los siete requisitos éticos básicos que debe cumplir cualquier investigación llevada a cabo con seres humanos es la pertinencia de la investigación, entendida como su capacidad de añadir valor en términos de salud y bienestar a los seres humanos futuros.

Ética de la investigación en enfermedades raras

En lo que sigue he de centrarme en el análisis de los problemas éticos que plantea la investigación clínica en este tipo de enfermedades. Por tanto, quedan excluidos otros problemas que tienen carácter técnico y metodológico. Así, por ejemplo, la dificultad de conseguir el número de pacientes que establece la estadística muestral para poder llevar a cabo un ensayo clínico convencional, exige a veces acudir a metodologías que exigen un menor número de pacientes, o incluso uno solo, repitiendo en él los ensayos que en los casos normales se realizan en los distintos sujetos de investigación. De una u otra forma, es imprescindible cumplir con los requisitos exigidos por la investigación clínica, habida cuenta de que es el único procedimiento que conocemos para probar la eficacia y la seguridad de las técnicas diagnósticas o de los procedimientos terapéuticos.

La ética del ensayo clínico

El objetivo de la investigación clínica no es, como falsamente se supone por muchos pacientes y por no pocos profesionales, producir un bien en el sujeto de investigación. El objetivo primero y principal de la investigación clínica no es hacer bien a aquel en quien se investiga, sino aumentar nuestro conocimiento sobre algo o alguien. Cuando se conozca si el producto en estudio es eficaz y seguro, podrá sin duda resultar beneficioso para muchos futuros pacientes, pero en la persona que se investiga no puede asegurarse que el producto vaya a producirle un beneficio y no un perjuicio, que en casos extremos puede llegar a la muerte.

Basta lo dicho para comprender que la humanidad haya tenido siempre graves reparos éticos a la investigación en seres humanos. Para compaginar la necesidad de investigación con el principio de la ética hipocrática que exige al médico “favorecer o, al menos, no perjudicar” (Hipócrates, 1989: 63), o con el clásico *primum non nocere* (Gracia, 1990), tradicionalmente se buscaron procedimientos alternativos a la utilización de seres humanos con fines científicos. Estos procedimientos fueron fundamentalmente tres: la investigación en animales, en seres humanos fallecidos, es decir, en cadáveres, y, finalmente, en seres humanos vivos pero condenados a morir habida cuenta de los graves delitos que habían cometido contra la sociedad y el bien común (*experimentum in corpore vili*).

El segundo requisito de una investigación llevada a cabo en seres humanos es la corrección metodológica del proyecto, de tal modo que se cumplan todas las exigencias de la metodología de la investigación y la estadística muestral.

Todo esto era investigación indirecta, por más que en algunos casos fuera prospectiva. En general, la investigación más frecuente fue siempre retrospectiva, dado que la experiencia acumulada por el profesional a lo largo de su ejercicio se consideraba la primera y principal

f fuente de conocimiento científico. Todavía a la altura de 1865, Claude Bernard pudo escribir en su *Introducción al estudio de la medicina experimental* estas palabras: “El principio de moralidad médica y quirúrgica consiste, pues, en no practicar jamás sobre un hombre una experiencia que no pueda más que serle nociva en un grado cualquiera, aunque el resultado pueda interesar mucho a la ciencia, es decir, a la salud de los demás. Pero eso no impide que, aun haciendo las experiencias y operaciones siempre exclusivamente desde el punto de vista del interés del enfermo que las sufre, éstas repercutan al mismo tiempo en provecho de la ciencia. En efecto, no podría suceder de otra manera; un viejo médico que ha administrado frecuentemente medicamentos y que ha tratado muchos enfermos, estará más experimentado, es decir, experimentará mejor sobre sus nuevos enfermos, porque está instruido por las experiencias que ha hecho sobre otros. El cirujano que ha practicado frecuentemente operaciones en casos diversos, se instruirá y perfeccionará experimentalmente. Luego vemos que la instrucción no llega nunca más que por la experiencia.” (Bernard, 1947: 273-4)

El texto de Claude Bernard es buena prueba de que la investigación en seres humanos no hubiera podido aceptarse nunca éticamente de haber existido algún otro procedimiento capaz de asegurar la seguridad y eficacia de los procedimientos clínicos. El problema es que no lo hay. Entender esto le ha costado a la humanidad miles de años. De hecho, no comenzó a estar claro más que hace poco más de cien

años, a comienzos del siglo XX. Entonces empezó a resultar evidente que sin la investigación directa en seres humanos vivos, y además en número suficiente para cumplir con las exigencias de la estadística muestra, no resultaba posible asegurar la eficacia y seguridad de los procedimientos clínicos. Y como prueba de ello, ninguna mejor que el testimonio de la historia. A todo lo largo de los siglos anteriores, el número de fármacos de probada eficacia fue mínimo, de modo que se estuvieron administrando cientos y cientos de pretendidos fármacos que la investigación posterior ha demostrado que carecían de toda eficacia. Algunos tan complejos y costosos como la llamada “tríaca magna” (Puerto, 2009).

Esto ha obligado, en el siglo XX, a establecer una diferencia tajante entre tres tipos de procedimientos, los “empíricos”, los “experimentales” y los “clínicos”, ya comentada. Claude Bernard ayudó a diferenciar la medicina meramente empírica de la experimental. Pero aún desconocía lo que debe entenderse por procedimiento “clínico”, tanto diagnóstico como terapéutico. Esta ha sido una de las grandes aportaciones del siglo XX. Lo que Popper llamó la demostración del temple, ha exigido poner a punto una compleja metodología, que se ha ido elaborando trabajosamente, desde la postulación de la “hipótesis nula” en 1926-1933, hasta la “indeterminación clínica” (*equipoise*) en 1987.

La “hipótesis nula” consiste en la duda metódica que se halla siempre en el punto de partida de la investigación clínica. Es bien sabido que la “duda metódica” la introdujo Descartes en su *Discurso del método*, cuando se impuso a sí mismo la exigencia de “no recibir como verdadero lo que con toda evidencia no reconociese como tal, evitando cuidadosamente la precipitación y los prejuicios.” (Descartes, 1984: 16). En el mundo de la medicina esos prejuicios venían avalados por la práctica meramente empírica de siglos, que había venido utilizando como eficaces procedimientos clínicos y productos terapéuticos que sólo lo eran en la imaginación. El principio de la hipótesis nula tiene por objeto poner entre paréntesis todo ese saber meramente empírico, y partir del principio de que nada puede considerarse eficaz y seguro si no lo demuestra en el proceso de validación.

El tercer requisito es la selección equitativa de la muestra de acuerdo con los objetivos científicos del proyecto, evitando la discriminación tanto positiva como la negativa, de modo que no se elijan sujetos por su condición vulnerable o como una suerte de premio o privilegio. Esto exige también la distribución equitativa tanto de los riesgos como de los beneficios, así como el establecimiento de unos criterios correctos, tanto de inclusión como de exclusión.

Distinto de ese principio, pero relacionado con él, es el que se conoce con el nombre de *equipoise*, “equilibrio”, “equponderación” o “equiparación”, y que en la teoría del ensayo clínico suele traducirse por “indeterminación clínica”. No deja de ser significativo que el término apareciera en fecha tan reciente como 1987, lo que explica también que aún hoy siga vivo el debate sobre su pertinencia y significación (Freedman, 1987: 141-5). Lo que el principio dice es que un ensayo clínico en que aleatoriamente se distribuyen los pacientes entre el grupo que toma el producto experimental y el grupo control que toma un fármaco convencional o un simple placebo, sólo resulta éticamente correcto cuando el desconocimiento de la eficacia y seguridad del producto experimental es tal que no podemos decir ni que sea más beneficioso que el del grupo control, ni tampoco más perjudicial. En cualquiera de

estas dos últimas situaciones, el ensayo clínico resultaría éticamente inaceptable y debería interrumpirse, ya que tendríamos motivos suficientes para saber que estábamos perjudicando, bien al grupo control, bien al de los pacientes que toman el producto experimental. El *clinical equipoise* resulta difícilmente inteligible para la mayoría de los pacientes, que suelen enrolarse en el ensayo clínico previendo un potencial o posible beneficio, e incluso para muchos profesionales sanitarios, que muchas veces incluyen a pacientes en estudios experimentales cuando ya no responden a las terapias convencionales, con el objetivo de ofrecerles la última posibilidad de beneficio (Lidz, Appelbaum, 2002).

Los siete requisitos básicos

Partiendo de los principios anteriores, la ética del ensayo clínico y de la investigación en seres humanos se ha ido poniendo a punto a lo largo del siglo XX, sobre todo en su segunda mitad. No ha sido tarea fácil. No hay más que seguir las vicisitudes de la Declaración de Hensinki, de la Asamblea Médica Mundial, para comprender lo complejo y lento del proceso. Se promulgó por vez primera el año 1964. Constaba de una introducción y tres capítulos, uno primero titulado *Basic principles*, otro sobre *Medical Research Combined with Professional Care (Clinical Reserach)*, y un tercero sobre *Non-Therapeutic Biomedical Research Involving Human Subjects (Non-Clinical Biomedical Research)*. Basta la simple lectura de estos encabezamientos para advertir que los redactores del documento seguían presos de las categorías ancestrales, de modo que no concebían la posibilidad de una investigación clínica no terapéutica. Era la herencia que les dejaba su principal miembro, Henry Beecher, que ya en 1959 había defendido esa misma opinión (Beecher, 1959). Ni la hipótesis nula, ni menos la indeterminación clínica, podían tener cabida en el texto de la Declaración.

El cuarto requisito es que exista una razón riesgo/beneficio adecuada o favorable, de modo que los beneficios esperados puedan compensar los riesgos a que se somete a los participantes.

Muy al contrario, se rechazaba explícitamente la posibilidad de que hubiera una investigación clínica que pudiera no ser beneficiosa para el paciente, y que por tanto no formara parte del llamado *professional care* (Gracia, 1998: 77-110).

Pero lo sorprendente no es tanto eso como el hecho de que el contenido de la Declaración de Hensinki no haya cambiado de modo radical hasta la revisión del año 2000. Quiero con esto decir que hasta esa fecha, y entonces de modo sinuoso y oscuro, no ha puesto fin a la distinción entre investigación terapéutica y no terapéutica, y tampoco ha aceptado el principio básico de que sólo cuando existe indeterminación clínica puede considerarse éticamente correcto el ensayo clínico. De lo que cabe concluir que tampoco a lo largo del siglo XX cabe afirmar que la medicina haya tenido clara la distinción entre procedimientos o productos en fase de investigación o experimentales y productos que ya han probado su seguridad y eficacia o productos propiamente clínicos. El cambio de mentalidad ha costado más de un siglo, y sólo en los últimos años parece estarse alcanzando una idea relativamente adecuada de lo que es y debe ser la investigación clínica.

Como expresión del estado actual del tema de la ética de la investigación clínica, puede servir de referencia el trabajo que en el año 2000 publicaron Ezekiel Emanuel y

cols., titulado *What Makes Clinical Research Ethical?* (Emanuel, Wendler, Grady, 2000). En él identifica y describe los siete requerimientos que hoy son comúnmente exigibles a cualquier protocolo de investigación para considerarlo correcto. El primero es la pertinencia de la investigación, entendida como su capacidad de añadir valor en términos de salud y bienestar a los seres humanos futuros. La segunda es la corrección metodológica del proyecto, de tal modo que se cumplan todos los requisitos exigidos por la metodología de la investigación y la estadística muestral. El tercero es la selección equitativa de la muestra de acuerdo con los objetivos científicos del proyecto, evitando la discriminación tanto positiva como la negativa, de modo que no se elijan sujetos por su condición vulnerable o como una suerte de premio o privilegio. Esto exige también la distribución equitativa tanto de los riesgos como de los beneficios, así como el establecimiento de unos criterios correctos, tanto de inclusión como de exclusión. El cuarto requisito es que exista una razón riesgo/beneficio adecuada o favorable, de modo que los beneficios esperados puedan compensar los riesgos a que se somete a los participantes. Desde los días de la *National Commission*, los riesgos se clasifican en mínimos y superiores a los mínimos, y dentro de estos últimos, en menores y mayores. Ni que decir tiene que en estos últimos casos los beneficios esperados tienen que ser muy elevados y aplicables a grandes poblaciones, y que además la autorización de este tipo de experimentos han de ser aprobadas y controladas por las autoridades responsables del bien común de la población, y no por un comité institucional de ética. Con esto desembocamos en el quinto requisito, y es que el protocolo sea examinado y aprobado por un comité independiente, tanto del promotor como del equipo investigador.

El sexto requisito tiene que ver con el tema al que con frecuencia se reduce la evaluación ética, que es el consentimiento informado. Lo que esto significa es, básicamente, que el potencial sujeto de investigación tiene que ser informado de todos los requisitos anteriores (objetivo y pertinencia del estudio, criterios de inclusión y exclusión, criterios de selección de la muestra, riesgos a que se puede ver sometido y beneficios potenciales de la investigación, etc.). Procediendo así, se cubren las exigencias de información marcadas por la legislación, de modo que la persona con capacidad para decidir que acepte libremente y sin coacción esas condiciones, se le podrá incluir en el ensayo. Hoy sabemos, sin embargo, que esos requisitos, sin duda necesarios, pueden no ser suficientes. Esto tiene que ver con un tema repetidamente comprobado por los psicólogos y que recibe el nombre de *affective forecasting*, es decir, con los sesgos emocionales que tienen las decisiones de futuro de los seres humanos (Wilson, Gilbert, 2003). Esto les lleva, por ejemplo, a minimizar los posibles daños y maximizar los beneficios esperados (Kahneman, 2012). Es el llamado *therapeutic optimism* (Kemmelman, Palmour, 2005).

El quinto requisito exige que el protocolo sea examinado y aprobado por un comité independiente, tanto del promotor como del equipo investigador.

Appelbaum y Lidz bautizaron en 1982 este fenómeno, tan frecuente en investigación clínica, con el nombre de “equivoco terapéutico” (*therapeutic misconception*) (Appelbaum, Roth, Lidz, 1982). De hecho,

la dificultad de que los candidatos a un estudio experimental entiendan el principio de indeterminación clínica se debe al sesgo que les lleva a esperar beneficios sin atender a los posibles perjuicios, que en principio pueden ser tan elevados como aquellos, o incluso superiores (Dal-Ré, Morell, Tejedor, Gracia, 2014).

El último requisito exigido por Emanuel y cols. es el respeto de los sujetos en quienes se investiga, protegiendo su intimidad y la confidencialidad de sus datos, evitando cualquier tipo de práctica o sugerencia intimidatoria para evitar que abandonen el estudio y promoviendo en todo momento su bienestar. La tesis de los autores del artículo es que estos siete requisitos son condiciones necesarias y suficientes para considerar que una investigación clínica concreta cumple con las exigencias éticas. Por lo demás, afirman con un cierto énfasis que estos requisitos son universales, de tal modo que no cabe considerarlos válidos en los países desarrollados pero no en los que se hallan en vías de desarrollo, si bien han de adaptarse a las condiciones sanitarias, económicas, culturales y tecnológicas del lugar donde se lleve a cabo la investigación.

¿Hay más requisitos éticos?

Cabe preguntarse si con lo dicho queda cubierto totalmente el área de la ética de la investigación en seres humanos, o si hay otros requisitos que resultan exigibles, por más que la sensibilidad hacia ellos sea, al menos hasta ahora, mucho menor.

El primer punto que debe quedar claro es que las exigencias éticas no pueden ni deben quedar reducidas a la evaluación de los protocolos, como sucede en la mayoría de los casos, sino que deben aplicarse y son exigibles en todos y cada uno de los momentos del desarrollo de la investigación. Esto es preciso señalarlo expresamente, porque es frecuente confundir la evaluación ética de los protocolos con la que, por razones más administrativas que éticas, llevan a cabo los llamados en Estados Unidos *Institutional Review Boards*, y en nuestro país Comités de Ética de la Investigación. A diferencia de la denominación americana, que alude sólo a la evaluación y revisión de los protocolos, en la europea se ha introducido el término “ética”, con lo que se ha generalizado la percepción, a todas luces incorrecta, de que la ética de la investigación clínica se identifica con la correcta evaluación y aprobación de los protocolos. Esto no es correcto. La función de los Comités de ética no es meramente administrativa, y por tanto no consiste sólo, ni principalmente, en ver si los protocolos cumplen con los requisitos exigidos por la legislación, sino que va mucho más allá. Los Comités son los garantes de la ética a lo largo de todo el proceso, y su objetivo principal es el de proteger a los sujetos de investigación de todo abuso o práctica inadecuada o incorrecta, y asegurar de ese modo la calidad no sólo técnica sino también moral del conjunto de la investigación.

El sexto requisito tiene que ver con el tema al que con frecuencia se reduce la evaluación ética, que es el consentimiento informado.

Hay otro punto que cada día que pasa resulta más evidente, y que está llamado a cambiar muchas de nuestras ideas previas sobre la investigación clínica. Se trata de la aplicación al ámbito sanitario de los adelantos técnicos que posibilitan la recopilación y el manejo de inmensas cantidades de información, algo hasta hace muy pocos años insospechado. Es la revolución de los *Big-Data*, que ha comenzado a surtir sus efectos en campos tan alejados del presente como el espionaje y la estrategia militar, pero que comienza a tener sus aplicaciones pacíficas y que, más concretamente, empieza ya a dar rendimientos en el mundo de la medicina. La aplicación de ordenadores cada vez más potentes y de inmensas bases de datos, permitirá en un futuro no lejano algo

insospechado hace sólo unos años, y es que ningún dato clínico se pierda. Esto hará que los datos clínicos sirvan a la vez para la investigación y la docencia o el aprendizaje de los profesionales, con lo cual las fronteras entre la práctica clínica y la investigación clínica, si bien no desaparecerán, si resultarán cada vez más tenues y difusas. Si la medicina del siglo XIX seguía considerando que las lógicas de la práctica clínica y de la investigación con seres humanos eran no sólo distintas sino en gran medida opuestas e incompatibles, y si ha costado todo el siglo XX ir las aproximando, cabe decir que en la medicina del siglo XXI se podrá, por vez primera en la historia, hacer que converjan de modo total y definitivo. Uno de los primeros pasos en este sentido es el movimiento de Medicina basada en la evidencia (Sackett, Richardson, Rosenberg, Haynes, 1997). No hay dos lógicas, una propia de la clínica y otra específica de la investigación. Se trata de una y la misma, como lo demuestra la simple observación de la metodología utilizada en los artículos originales que publica cualquier buena revista de medicina clínica.

Esta revolución está llamada a tener consecuencias no sólo en el diseño técnico y metodológico de la investigación clínica, sino también en su ética. Un solo ejemplo: el debate actual sobre la obligación de todos los ciudadanos de participar como sujetos de experimentación en las investigaciones clínicas, habida cuenta de que todos se benefician de sus resultados. Este debate, que hoy tiene sus defensores y sus oponentes, es previsible que desaparezca en los próximos años, habida cuenta de que si las nuevas tecnologías de la información consiguen que todos los datos clínicos sean también potenciales datos de investigación, los estudios retrospectivos y a *simultaneo* irán necesariamente unidos a la práctica clínica rutinaria, y los prospectivos podrán diseñarse seleccionando a los sujetos más adecuados para los objetivos del estudio (Gracia, 2013: 41-55).

Algunos problemas específicos de las enfermedades raras

Todo lo dicho hasta aquí es de aplicación universal, y por tanto afecta también a la investigación de las llamadas enfermedades raras. Ya hemos dicho que esta denominación es exclusivamente epidemiológica, y que desde el punto de vista clínico y ético estas enfermedades son exactamente iguales a todas las demás. Lo que sí cabe añadir, es que los desarrollos tecnológicos de los próximos años van a ser especialmente beneficiosos para ellas, habida cuenta de que los *big data* permitirán reclutar con mucha mayor rapidez a los sujetos de investigación, haciendo posibles estudios que hace poco resultaban impensables.

Las características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades raras son, en

El último requisito exigido por Emanuel y cols. es el respeto de los sujetos en quienes se investiga, protegiendo su intimidad y la confidencialidad de sus datos, evitando cualquier tipo de práctica o sugerencia intimidatoria para evitar que abandonen el estudio y promoviendo en todo momento su bienestar.

cualquier caso, origen de ciertos problemas que estas enfermedades llevan por lo general asociados. Uno primero es que, debido precisamente a su rareza, son de difícil diagnóstico, con lo que,

consciente unas veces e inconscientemente otras, los enfermos que las sufren resultan discriminados negativamente en la asistencia sanitaria. Por otra parte, tampoco se conoce en muchas de ellas el tratamiento adecuado, habida cuenta de

que su baja prevalencia hace que tampoco resulten prioritarias para la investigación biomédica. Añádase a esto el poco interés de las empresas farmacéuticas en invertir recursos en la investigación de unas patologías que, dada su rareza, no esperan grandes beneficios económicos, o que simplemente no podrán compensar las inversiones realizadas. Finalmente, está el hecho de que cuando se encuentra un remedio eficaz para alguna de estas enfermedades, su precio suele ser muy elevado, con lo que resulta inaccesible para las economías privadas, y difícil de asumir para los servicios públicos de salud. Con ello se produce un último proceso de discriminación, este en la asistencia y el tratamiento a estos pacientes.

Todo esto dota de especial relevancia al problema financiero. Por más que la investigación básica siga financiándose mayoritariamente con dinero público y en instituciones sin ánimo de lucro, es un hecho que la investigación clínica está promovida sobre todo por instituciones con ánimo de lucro, como es el caso de la industria farmacéutica. Y resulta obvio que ésta no dedica dinero a la investigación más que cuando tiene sobradas razones para creer que podrá recuperarlo con creces a través de la venta del producto resultante. Y como las enfermedades raras se caracterizan por su baja incidencia y su relativa baja prevalencia, es obvio que, en muchas ocasiones, la industria privada no estará dispuesta a invertir dinero en ellas, porque incluso en la hipótesis de que consigan un producto comercializable, es decir, eficaz y seguro, su venta será muy minoritaria y, además, el precio del producto resultará muy caro, a veces astronómicamente caro para la economía de una familia, e incluso para la de un sistema nacional de salud.

Para remediar esta situación, caben varias soluciones. Todas pasan por la financiación con fondos provenientes de instituciones sin ánimo de lucro. Muchas de ellas son privadas, como las ONGs, las instituciones religiosas, sociales, etc. Un ejemplo reciente de este tipo de financiación lo constituye el micromecenazgo (*Crowdfunding*), que si bien en muchos casos tiene carácter lucrativo, en otros no, y permite la puesta en marcha de proyectos de investigación que no pueden financiarse por otras vías.

La institución más importante sin ánimo de lucro es el Estado. La inversión pública no tiene por objeto generar rendimientos económicos del dinero invertido sino cubrir las necesidades de los ciudadanos y asegurarles su acceso igualitario a los

Un problema específico de las enfermedades raras es el de la dificultad de encontrar fondos para financiar la investigación. En estas enfermedades es necesaria la colaboración del sector público con el privado, habida cuenta del alto coste y la baja rentabilidad, tanto de la investigación como del tratamiento.

llamados bienes sociales primarios. Entre estos hay dos que se consideran fundamentales, el acceso a la educación y la cobertura sanitaria. En pura teoría de los derechos humanos, es claro que estos no pertenecen al grupo de los llamados derechos humanos primarios, o civiles y políticos, sino al de los derechos económicos, sociales y culturales, que no son absolutos y que por ello mismo obligan a los Estados sólo en los términos en que establezca la legislación positiva. En cualquier caso, la asistencia sanitaria a estos enfermos es un deber de justicia, que el Estado tiene que procurar cubrir (Gracia, 1998: 151-76).

Si desde el punto de vista de la teoría de los derechos humanos es doctrina común que el derecho a la asistencia sanitaria no tiene carácter absoluto y que sólo obliga al Estado en la medida en que lo permitan sus recursos, desde las categorías hoy usuales en el mundo de la ética cabe ir algo más allá, precisando los deberes del Estado en el caso de las enfermedades raras.

John Rawls estableció a comienzos de la década de los años setenta tres principios de justicia social que todo sistema público debe cumplir caso de que aspire a que sus decisiones puedan ser tenidas por legítimas (Rawls, 1978). El primero de esos principios es el de máximo sistema de libertades iguales para todos. No es el que más directa aplicación tiene al caso de las enfermedades raras, si bien es claro que la libertad de estas personas se encuentra disminuida como consecuencia de su situación, de modo que caso de no discriminarlas positivamente, este principio se hallaría claramente conculcado.

Pero los más directamente aplicables a este tipo de patologías son los principios

La mayoría de las enfermedades raras son de causa genética. De ahí que los grandes progresos de la genética molecular en las últimas décadas haya permitido avanzar espectacularmente en su diagnóstico etiológico.

segundo y tercero. El segundo es el que exige igualdad de oportunidades para todos. Esta igualdad suele entenderse como mera libertad de acceso de todos a los cargos, trabajos e instituciones, dando a la

expresión un sentido meramente negativo; es libertad de no coacción y de no discriminación negativa en el acceso. Pero es obvio que esa misma definición de la igualdad de oportunidades discrimina ya a unas personas respecto de otras, habida cuenta de que no todos parten con las mismas capacidades, físicas, intelectuales, económicas, culturales, etc. De ahí la necesidad de completar ese segundo principio con otro, el tercero y último, que Rawls llama el "principio de la diferencia". Este dice que es preciso discriminar positivamente a quienes se encuentran, por razones naturales o sociales, en desventaja ya en el propio punto de partida. Ni que decir tiene que este es el caso de las enfermedades raras. En ellas es de aplicación el llamado "principio maximin", que consiste en dar más a quien menos tiene, en contraposición a lo que sucede en la sociedad en que vivimos, en la que impera el principio opuesto o "maximax", que da más a quien más tiene y quita lo que le queda a quien tiene poco. Este principio es conocido hoy con el nombre de "principio de Mateo", habida cuenta de que se halla reflejado en las palabras de Jesús que cita el evangelista Mateo: "A quien tiene, se le dará, y andará sobrado; mas a quien no tiene, aun lo que tiene le será quitado." (Mt 13,12) Esto explica por qué en el caso de las enfermedades raras no vale la mera aplicación de los criterios de igual sistema de libertades para todos y de igualdad de oportunidades, sino que se requiere un proceso de discriminación positiva que compense la discriminación negativa a que por las razones descritas son sometidos estos enfermos. Esta discriminación positiva es la que exige el llamado principio de la diferencia.

La terapia genética: pros y contras

¿Playing God?

Cuando, a comienzos de los años setenta, los biólogos moleculares pusieron a punto la técnica del ADN recombinante, por un momento les surgió la duda de si no estarían en una situación parecida a la de los físicos que intervinieron en el “proyecto Manhattan” que puso a punto la bomba atómica. El biólogo Robert Pollack, dijo entonces: *We're in a pre-Hiroshima situation. It would be a real disaster if one of the agents now being handled in research should be a real human cancer agent* (Wade, 1973: 566-7). Por primera vez en la historia de la humanidad, podía manipularse el código de la vida. Y surgió de nuevo la pregunta: ¿hasta qué punto es ello lícito?

Fue en 1975 cuando los biólogos moleculares, dirigidos por Paul Berg (Fredricksons, 2001), establecieron los criterios para evitar posibles desastres, definiendo cuatro niveles de riesgo: el *riesgo mínimo* (experimentos en los que bastan las precauciones propias de un laboratorio de microbiología clínica), el *riesgo pequeño* (experimentos en los que se generan nuevos microorganismos, pero que no parece que vayan a alterar la ecología de las especies, en los que se exigen algunas medidas mayores, como el acceso limitado al laboratorio y el uso de los microorganismos en cabinas de seguridad), el *riesgo moderado* (experimentos en los que existe probabilidad de generar un agente con capacidad potencial patógena o de alteración del ecosistema,

La biología molecular no sólo está permitiendo precisar el diagnóstico de estas enfermedades, sino también encontrar terapéuticas adecuadas.

por lo que deben utilizarse cabinas de flujo laminar, así como vectores y portadores incapaces de multiplicarse fuera del laboratorio), y, en fin, experimentos de *riesgo elevado*

(aquellos con alta capacidad potencial de patogenicidad o alteración ecológica, y que por ello exigen medidas de especial protección: la manipulación de los agentes microbianos sólo debe realizarse en cabinas de máxima seguridad, en las que el aire se calienta a elevadas temperaturas antes de liberarlo al exterior, y se utilizan microorganismos que sólo pueden crecer en el laboratorio) (Berg, Baltimore, Brenner, Roblin, Singer, 1975). Estos criterios sobre normas de seguridad (Fredricksons, 1979: 151-6) sirvieron de base a las recomendaciones publicadas en Julio de 1976 por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. Se estableció la distinción entre barreras físicas y biológicas, dividiéndolas, a su vez, en varias categorías. Las barreras físicas irían en orden de gravedad o riesgo creciente de P1 a P4, y las biológicas de EK1 a EK3. A partir de estos criterios, se elaboraron las normas legales, que tras varias reformas aparecieron publicadas en el *Federal Register* norteamericano de 1976 (*U.S. National Institutes of Health*, 1976) y que han orientado la biología molecular, primero en Estados Unidos y luego en el resto del mundo, desde entonces.

A partir de los años setenta, la prudencia ha conseguido que los experimentos con ADN recombinante fueran llevándose a cabo con mucha precaución. De hecho, en la época de los años setenta quedaron limitados a microorganismos incapaces de sobrevivir fuera del laboratorio. Después se pasó a los mamíferos no humanos. El año 1990 se aprobó el primer ensayo de transferencia del gen implicado en el síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (*SCID disorder*), tras lo cual la FDA publicó el documento *Points to Consider in Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy* (FDA, 1991), actualizado en 1998 (FDA, 1998).

Gen-ética molecular

El descubrimiento de las primeras endonucleasas de restricción y de las ligasas, dio el pistoletazo de salida a lo que dio en llamarse “ingeniería genética” o “manipulación genética”. Entonces, a comienzos de la década de los setenta, no se hablaba de “terapia génica”, entre otras cosas por el carácter puramente experimental de las técnicas, aún alejadas de los estándares de seguridad y eficacia que se exigen a los procedimientos “clínicos” en general, y más en concreto a las técnicas o productos que puedan ser calificados de “terapéuticos” (Bedate, 1995: 227-67).

Los comienzos de la ingeniería genética en células somáticas dieron lugar a un debate ético que ahora se reproduce, con todas las diferencias del caso, respecto a las células germinales. Entonces se pusieron a punto dos distinciones que han orientado el debate sobre estos problemas durante las últimas décadas (Berg, Singer, 1995). La primera distinción es entre dos tipos de manipulación genética, llamados, respectivamente, “positiva” y “negativa”. La segunda distinción tiene que ver con el tipo de células manipuladas, que en un caso son las somáticas o diploides, con lo que la modificación génica afecta al individuo pero no a su descendencia, y en el otro a las células germinales o haploides, con lo que la modificación se transmitirá no sólo al individuo sino también a su descendencia. A partir de aquí se definieron cuatro tipos de manipulación génica, que de menor a mayor gravedad ética, son: la manipulación negativa realizada en células somáticas, la positiva en células somáticas, la negativa en células germinales y la positiva en células germinales. Los convenios internacionales y las legislaciones nacionales optaron por no considerar prudente más que la manipulación genética negativa realizada en células somáticas, es decir, con la intención de curar enfermedades, por lo general errores congénitos del metabolismo. Los tipos de terapia génica que tienen por objeto mejorar o perfeccionar la condición humana, como por ejemplo el cambio de sexo (algo que en cualquier caso resulta más fácil de hacer mediante la selección de sexo a través del diagnóstico prenatal o preimplantatorio) (West, 1987) fueron fuertemente criticados desde la ética (Nolan, Swenson, 1988) y siguen prohibidos en la práctica generalidad de los países del mundo.

Los llamados “medicamentos biológicos”, producto de la manipulación genética de muestras biológicas o de microorganismos, están permitiendo corregir defectos metabólicos que se hallan en la base de muchas enfermedades raras.

El caso de la terapia génica germinal

La situación actual supone un paso más en esta dirección iniciada hace ya décadas. Ahora empieza a ser posible la manipulación génica de las células germinales. Y como hay en lista de espera varios cientos de enfermedades que reclaman una terapéutica eficaz, es lógico que se plantee de nuevo el problema de la licitud o no de la terapia génica con fines terapéuticos, es decir, la que venía calificándose de negativa, pero ahora llevada a cabo en células germinales.

La llamada terapia génica en células germinales es claro que aún no ha probado ni su seguridad ni su eficacia. Esto hace que en el rigor de los términos no pueda hablarse de “terapia” a propósito de ella, puesto que no se trata de un producto clínico validado. Estamos ante un producto meramente experimental. Más que de terapia génica,

debería hablarse, pues, de experimentación génica en células germinales con el objetivo de corregir errores o defectos genéticos y, en consecuencia, prevenir enfermedades.

Así planteado el problema, el asunto es cómo gestionar desde el punto de vista ético tal tipo de procedimientos experimentales. Y la primera respuesta es que a través de los criterios canónicos desde hace ya bastantes décadas en la ética de la investigación. La ética de la investigación tiene dos ramas fundamentales, la que se aplica a la investigación básica, y la propia de la investigación clínica. La primera suele llevarse a cabo en especímenes animales, bien enteros, bien en partes de ellos, cultivos celulares, modelos de ordenador, etc. Ni que decir tiene que los cultivos celulares y los productos biológicos de la etapa básica o preclínica incluyen también, en principio, los procedentes de la especie humana. La segunda tiene por sujetos a los seres humanos, sanos o enfermos. Es obvio que no puede pasarse a la fase clínica hasta que la investigación preclínica o básica no ha ofrecido datos esperanzadores sobre su posible seguridad y eficacia en humanos.

Investigando en animales se han puesto a punto las técnicas de edición génica con nucleasas de diseño, en especial el sistema CRISPR/Cas9, que ha revolucionado la edición de genes en células somáticas y está empezando a revolucionar también la edición en las germinales. Las expectativas puestas en esta técnica son tales, que el debate actual se centra en si debe autorizarse su utilización en embriones humanos, o no. En abril de 2015 la revista *Nature* dio la noticia de que el grupo chino de Junjiu Huang, de la Universidad Sun Yat-sen, en Guangzhou, había utilizado por vez primera el complejo CRISPR/Cas9 en embriones humanos no viables, en un intento por modificar el gen causante de la β -talasemia. A consecuencia de estos experimentos, un grupo de prestigiosos biólogos moleculares y bioeticistas, reunidos en Napa, California, pidió el 3 de Abril de 2015 un nuevo *moratorium* en la manipulación génica de las células germinales, similar al que se acordó en Asilomar el año 1974 (Baltimore, 2015). Respondiendo a esta petición, las Academias Nacionales de Ciencias y de Medicina de los Estados Unidos preparan en la actualidad la convocatoria de una gran conferencia, que tuvo lugar en diciembre de 2015, para evaluar las implicaciones de la técnica CRISPR/Cas9 (Hurlbut, 2015). Se decidió no interrumpir la investigación básica a través de esa técnica, pero sí evitar el aplicarla a embriones humanos que puedan dar lugar a un embarazo (Reardon, 2015). En la actualidad son ya varios los países que han permitido la investigación básica con este tipo de técnicas en embriones humanos (Callaway, 2016).

En los países occidentales, las normativas actuales son muy restrictivas. El Parlamento Europeo aprobó el 16 de marzo de 1989 la Resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética (Resolución del Parlamento Europeo, 1989). En ella pedía que las conductas de manipulación genética en línea germinal fueran castigadas por vía penal. Así lo han hecho la mayoría de los países europeos. Tal es el caso de la Ley de protección de embriones aprobada en Alemania el 13 de diciembre de 1990, que prohíbe la manipulación genética de las células germinales humanas, así como la creación de clones y quimeras. El Código Penal español de 1995, en el apartado 1 del artículo 159, tipifica como delictivos los actos "que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo". Queda claro

que la ingeniería genética positiva está prohibida, pero parece aceptar cualquier tipo de terapia génica, tanto en células somáticas como

Los recientes progresos en las técnicas de edición génica, permiten esperar que en un futuro inmediato sea posible corregir defectos génicos no sólo en las células somáticas sino también en las germinales, con lo que se conseguiría prevenir la transmisión de este tipo de enfermedades a la descendencia.

germinales. Por otra parte, la mayoría de los países europeos, entre ellos España, ha firmado el Protocolo adicional al 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, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos (Instrumento de Rectificación del Protocolo Adicional del Convenio, 1998).

Las regulaciones actuales tienden a ser restrictivas, habida cuenta de que los embriones humanos, incluso los no viables, merecen especial consideración y respeto. Como sucede en los embriones sobrantes de las técnicas de reproducción asistida que se utilizan con fines de investigación, es preciso asegurarse de que no han sido producidos con tal objetivo, y que caso de no utilizarse para fines de investigación serían desechados o destruidos. Cumplidos tales requisitos, no hay razones para prohibir el uso de embriones humanos inviables para la investigación en terapia génica.

Lo dicho es de aplicación en el caso de los estudios básicos o preclínicos. Sólo cuando la seguridad y eficacia de las técnicas sea suficiente, podrá darse el salto a la investigación “clínica”. Cuando la manipulación se lleve a cabo en la línea germinal, deberá contarse con la aprobación no sólo de las personas directamente implicadas sino también de algún comité de amplia base social y del propio Estado, habida cuenta de la repercusión que ello habrá de tener en todas las generaciones de descendientes.

La terapia génica plantea sobre nuevas bases el tema clásico de la “eugenesia”. La genética clásica dio lugar a un tipo de eugenesia que se desarrolló ampliamente en las primeras décadas del siglo XX (Davenport, 1911; Kevles, 1985), y que entró en descrédito por los excesos que se cometieron con ella, tanto en América (Cravens, 1988; Rafter, 1988; Smith, Nelson, 1989; Allen, 1986) como en Europa (Müller-Hill, 1988; Procton, 1989). La eugenesia actual tiene la característica de utilizar las técnicas propias de la biología molecular, y llevarse a cabo en células embrionarias (Pollack, 2015; Kevles, 1985). Las posturas éticas respecto a ellas se encuentran polarmente enfrentadas, entre quienes consideran inmoral cualquier tipo de manipulación embrionaria y aquellos otros que no ven razones para establecer ningún tipo de prohibición. Acabará imponiéndose la opinión más matizada de quienes no ven razones para la prohibición absoluta, pero sí exigen que los seres humanos, incluso en la fase embrionaria, sean tratados con la máxima consideración y respeto, exigiendo por ello que se extreme la prudencia, asegurando al máximo la seguridad y eficacia de los procedimientos (Baltimore, Berg, 2015).

Aquí y ahora

Los espléndidos y extraordinarios descubrimientos de los últimos años en relación a la terapia génica en células germinales abren un nuevo horizonte a la medicina, en orden a la prevención de las enfermedades genéticas en la especie humana. Esta es la parte

positiva de la situación, que debe llenarnos de esperanza respecto a los posibles desarrollos futuros. Pero esa esperanza debe quedar atemperada en el momento presente, habida cuenta de que nos hallamos en fases muy tempranas de la investigación de estos complejos procesos, y que no se ve claro que en el próximo futuro vaya a ser posible asegurar la seguridad y eficacia de estos procedimientos, de modo que puedan pasar a convertirse en parte de nuestro arsenal preventivo y terapéutico. Más que de terapia génica en células germinales, en la actualidad sólo nos es posible hablar de investigación génica en células germinales. Que no es poco.

Conclusión

El sistema sanitario es una parte muy importante del sistema social en su conjunto, y refleja siempre los problemas que afectan a éste. Una sociedad orientada al consumo y que basa su economía en el incremento indefinido de la producción, es obvio que discriminará siempre a quienes, por las razones que sean, no resultan rentables desde tal perspectiva. Las personas que padecen enfermedades raras son un típico ejemplo de exclusión y discriminación por este motivo, que a veces intenta remediarse mediante ciertos mecanismos de compensación, por lo general insuficientes.

Por eso hay razones para pensar que el problema con estas patologías y con los sujetos que las padecen es estructural y no puede solventarse mediante medidas sólo coyunturales. Desde la publicación del Informe Brundtland del año 1987, sabemos bien que el desarrollo del llamado Primer mundo es insostenible, de igual modo que lo es el subdesarrollo del Tercero. De lo uno dan buena prueba fenómenos como el deterioro del medio ambiente, el cambio climático, el efecto invernadero, la contaminación acelerada de los mares, etc. Sobre lo insostenible de la situación de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, valen como testimonio las migraciones masivas de estos últimos años. El Informe Brundtland propuso como solución el “desarrollo sostenible”. Han pasado cuarenta años desde entonces, y la teoría del desarrollo sostenible sigue siendo sólo eso, teoría. ¿Qué hacer, pues?

La solución es difícil que proceda de las estructuras políticas, como generalmente se supone, porque estas no son otra cosa que los brazos ejecutores de un sistema social que es, precisamente, el que parece urgente transformar. Las estructuras políticas no podrán seguir aplicando más que remedios coyunturales. El propio sistema social expulsará inmediatamente de su puesto a los políticos que no procedan así, retirándoles su confianza.

No valen las meras reformas coyunturales. Lo estamos viviendo en estos últimos años en Europa. Esto ha llevado a algunos, a muchos, a pensar que se requiere un nuevo modo de hacer política. Se parte del supuesto de que la solución ha de ser política, bien que de nuevo estilo, muy distinta de la usual. A la crisis de la política establecida se responde con más política. Uno de los dramas de nuestra cultura es que tiene la costumbre, explicable por razones históricas, de endosar al Estado lo que es tarea de la Sociedad. De ahí que todo acabe convirtiéndose en problema político. Pero la política, como ya expuso Marx siguiendo a Hegel, es una mera superestructura. La estructura básica es la sociedad, entendida como el conjunto orgánico de individuos. Y aquí es donde entra en juego la ética. Porque somos todos y cada uno los que, o bien estamos promoviendo con nuestros actos la sociedad del desarrollo insostenible, o

bien intentamos, en la medida de nuestras posibilidades, promover el desarrollo sostenible. Uno de sus preceptos básicos dice, sencillamente, esto: todo consumo que no se halle claramente justificado debe considerarse injusto e inmoral, ya que supone apropiarse en medida mayor de la necesaria de unos recursos que les harán falta a los demás, presentes o futuros, y que de algún modo les pertenecen. La ética ha de pensar con categorías globales, universales, por más que nuestros actos hayan de ser siempre locales. Tampoco consiste en la mera negociación de intereses privados, como tantas veces sucede en la práctica política, algo que se da de bruces con el pensar globalmente. De ahí que un principio básico, el auténtico imperativo categórico de la nueva ética de la vida, la bioética, pueda formularse así: “vive frugalmente, piensa globalmente”.

Bibliografía

- Allen GE. (1986). The Eugenics Record Office at Cold Spring Harbor, 1910-1940, *Osiris*, 2d. Ser. 2, 225-64.
- Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW. (1982). The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psych.*, 5, 319-329.
- Aristóteles (1990). *Metafísica*. Madrid: Gredos.
- Baltimore D. et al. (2015). A Prudent Path forward for Genomic Engineering and Germline Gene Modification, *Science*, 348(6230), 36-38.
- Baltimore D, Berg P. (2015). Let's Hit 'Pause' Before Altering Humankind, *The Wall Street Journal*, April 8.
- Bedate CA. (1995). Terapia génica, en Romeo Casabona CM. (ed.), *Genética humana: Fundamentos para el estudio de los efectos sociales derivados de los avances en genética humana*. Bilbao: Universidad de Deusto/Fundación BBV/Diputación Foral de Bizkaia.
- Beecher HK. (1959). *Measurement of Subjective Responses: Quantitative Effects of Drugs*. New York: Oxford University Press.
- Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin III RO, Singer MF. (1975). Summary Statement of the Asilomar Conference on Recombinant DNA Molecules. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72(6), 1981-1984.
- Berg P. Singer MF. (1995). The recombinant DNA controversy: Twenty years later. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92, 9011-3.
- Bernard C. (1947). Introducción al estudio de la Medicina experimental. En: *Clásicos de la Medicina: Claudio Bernard*. Madrid: Centauro.

- Callaway, E. (2016). Gene-editing research in human embryos gains momentum. Experiments are now approved in Sweden, China and the United Kingdom. *Nature* 532, 289-290.
- Comisión Mundial para el Medio Ambiente y el Desarrollo. (1988). *Nuestro futuro común*. Madrid: Alianza.
- Cravens H. (1988). *The Triumph of Evolution: American Scientists and the Heredity Environment Controversy, 1900-1940*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Dal-Ré R, Morell F, Tejedor JC, Gracia D. (2014). Therapeutic misconception in clinical trials: Fighting against it and living with it. *Rev Clin Esp*, 214(8):470-74.
- Davenport, ChB. (1911). *Heredity in Relation to Eugenics*. New York: Holt.
- Descartes R. (1984). *Discurso del método*. México D.F.: Porrúa.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady Ch. (2000). What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA*. 283(20), 2701-2711.
- FDA. (1991). Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy. *Human Gene Therapy* 2, 251-6.
- FDA. (1998). *Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy*. Rockville, MD: FDA.
- Fredricksons DS. (1979). A History of the Recombinant DNA Guidelines in the United States. En Morgan J. Whelan WJ. *Recombinant DNA and Genetic Experimentation*. New York: Pergamon Press.
- Fredricksons, DS. (2001). *The Recombinant DNA Controversy: a Memoir*. Washington DC.: ASM Press.
- Freedman B. (1987). Equipoise and the ethics of clinical research. *New Engl J Med*, 317 (3), 141-145.
- Gracia D. (1990). *Primum non nocere: El principio de no-maleficencia como fundamento de la ética médica*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina.
- Gracia D. (1998). ¿Qué es un sistema justo de servicios de salud? Principios para la asignación de recursos escasos. En: Gracia D. *Ética y vida: Estudios de bioética*. Vol. 4: *Profesión médica, investigación y justicia sanitaria*. Santafé de Bogotá: El Buho.
- Gracia D. (1998). Investigación clínica. En: Gracia D. *Ética y vida: Estudios de bioética*. Vol. 4: *Profesión médica, investigación y justicia sanitaria*. Santafé de Bogotá: El Buho.

- Gracia D. (2013). Práctica clínica e investigación clínica. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela.
- Hipócrates. (1989). Epidemias. En: *Escritos hipocráticos*, Vol. V. Madrid: Gredos.
- Hurlbut JB. (2015). Limits of Responsibility: Genome Editing, Asilomar, and the Politics of Deliberation. *Hastings Center Report* 45(5), 11-14.
- Instrumento de Ratificación del Protocolo Adicional al 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, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos, hecho en París el 12 de enero de 1998. (2001). *BOE*, 52(1 marzo), 7671-2.
- Juma C. (2014). *The Gene Hunters: Biotechnology and the Scramble for Seeds*, Princeton, Princeton Legacy Library.
- Kahneman D. (2012). *Pensar rápido, pensar despacio*. Barcelona: Debate.
- Kevles DJ. (1985). *In the Name of Eugenics. Genetics and the Use of Human Heredity*. New York: Knopf.
- Kimmelman J, Palmour N. (2005). Therapeutic optimism in the consent forms of phase 1 gene transfer trials: an empirical analysis. *J Med Ethics*. 31, 209-214.
- Kruif, P. (2005). *Los cazadores microbios*. México: Tomo.
- Lidz CW, Appelbaum PS. (2002). The therapeutic misconception: problems and solutions. *Med Care*. 40(9 Suppl): V55-V63.
- Müller-Hill B. (1988). *Murderous Science: Elimination by selection of Jews, Gypsies and Others. Germany 1933-1945*. Oxford: Oxford University Press.
- Nolan K. Swenson S. (1988). New Tools, New Dilemmas: Genetic Frontiers, *Hastings Center Report*, October/November, 40-6.
- Pollack, R. (2015). Eugenics lurk in the shadow of CRISPR. *Science*, 348, 871.
- Kevles DJ. (1985). *In the Name of Eugenics*. New York: Alfred A. Knopf.
- Popper KR. (1962). *Lógica de la investigación científica*. Madrid: Tecnos.
- Proctor N. (1989). *Racial Hygiene: Medicine under the Nazis*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
- Puerto J. (2009). *La triaca magna*. Madrid: Real Academia de la Historia.

- Rafter NH. (1988). *White Trash: The Eugenic Family Studies, 1877-1919*. Boston; Northeastern University Press.
- Rawls J. (1978). *Teoría de la justicia*. Madrid: Fondo de Cultura Económica.
- Reardon, S. (2015). Gene-editing summit supports some research in human embryos. Three-day meeting calls for further discussions on modifications to the gene pool. *Nature*, 3 dec., 18947.
- Recombinant DNA research guidelines. (1976). *Federal Register*. 41, 27902-43.
- Resolución del Parlamento Europeo, de 16 de marzo de 1989, sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética, Doc A 2-327/88, (1989). *Diario Oficial de las Comunicades Europeas*, 17 Abril, C 96/165.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. (1997). *Evidence-Based Medicine*. London: Churchill Livingstone.
- Smith JD, Nelson KR. (1989). *The Sterilization of Carrie Buck*. Far Hills, N.J.; New Horizon Press.
- Wade N. (1973). Microbiology: Hazardous Profession Faces New Uncertainties. *Science*, Nov 9; 182(4112), 566-7.
- West DJ. et al. (1987). Sexing in Human Pre-Embryo by DNA-DNA In Situ Hybridisation. *Lancet*, 13 June, 1345-7.
- Wilson TD, Gilbert DT. (2003). Affective Forecasting. *Advances in Experimental Social Psychology*, 35, 345–411.