

A quien corresponda:

Por medio de la presente se hace constar que el trabajo titulado “Introducción al problema de la continuidad del tratamiento beneficioso para los sujetos de investigación”, escrito por Ignacio Mastroleo (CONICET/UBA) ha sido aceptado para incluirlo como capítulo del libro titulado “Ensayos sobre ética de la salud”. Esta compilación será publicada por la Universidad Autónoma Metropolitana – Unidad Xochimilco, bajo el sistema de revisión por pares.

Se extiende la presente a petición del interesado y para los fines que a él convengan en Ciudad de México, DF, a 9 de julio de 2013

Dr. Jorge Alberto Álvarez Díaz

Médico sexólogo clínico

Especialista, maestro y doctor en bioética

Becario posdoctoral 2011-2013

Área Estado y Servicio de Salud

Departamento de Atención a la Salud

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco

Edificio A, 2º Piso. Área de Postgrados en Ciencias Biológicas y de la Salud

Calzada del Hueso 1100, Colonia Villa Quietud, Delegación Coyoacán

CP 04960 México DF

Tel. 5483 7204 y 5483 7118, ext. 19. Fax. 5483 7173

jalvarez@correo.xoc.uam.mx

<http://uam-xochimilco.academia.edu/JorgeAlbertoÁlvarezDíaz>

Introducción al problema de la continuidad del tratamiento beneficioso para los sujetos de investigación

Ignacio Mastroleo (CONICET/UBA)

1. Introducción general	1
1.1. Ética del acceso posinvestigación: taxonomía de las obligaciones hacia los sujetos de investigación y la comunidad anfitriona	2
1.2. Declaración de Helsinki y Pautas éticas de CIOMS y OMS	6
1.3. Sobre el término “obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación”	14
2. Casos ejemplares de continuidad de tratamiento beneficioso.....	16
2.1. Continuidad de tratamiento en investigación en VIH/SIDA	17
2.2. Continuidad de tratamiento en investigación en cáncer	23
2.3. Otros casos ejemplares de continuidad de tratamiento	27
3. Conclusión	29
Agradecimientos	30
Referencias bibliográficas.....	31

1. Introducción general

¿Qué ocurre con la continuidad del tratamiento de los sujetos de investigación después de que realizan la última visita del ensayo en el que participan? En algunos casos, la falta de continuidad de atención de la salud apropiada podría poner en peligro la salud de estas personas. Por lo tanto, es probable que los sujetos de investigación que al terminar su participación en un ensayo todavía se encuentran enfermos, necesiten continuar con el tratamiento en estudio u otra atención de la salud adecuada por el resto de sus vidas, sean unos pocos meses o muchos años. No obstante, no todas las sociedades cuentan con los recursos e instituciones para resolver el problema de la continuidad de tratamiento beneficioso. La opinión de un sujeto de investigación norteamericano, al que llamaremos Pedro, sin seguro de salud que participó en un ensayo de largo plazo sobre diabetes ejemplifica el problema de la continuidad de tratamiento beneficioso: “de repente [ellos] simplemente cortan la cuerda, y uno está solo por su cuenta, ya sabes. O consigues trescientos

o cuatrocientos dólares al mes para seguir con esto o simplemente sigues adelante y mueres”.¹

En este trabajo intentaré dar un panorama de la reciente discusión en torno al problema de la continuidad de tratamiento beneficioso en la ética de la investigación. Por tratamiento beneficioso hago referencia a dos cosas. En primer lugar, el tratamiento beneficioso puede ser (1) el tratamiento en estudio, p. e. el tratamiento o intervención en investigación que estaba recibiendo Pedro para su diabetes en el ejemplo anterior. Una droga o un producto biológico es un tratamiento en estudio para un uso propuesto (indicación) desde el primer ensayo con seres humanos hasta el momento en que es aprobado para su comercialización por las autoridades reguladoras de fármacos. El segundo lugar, el tratamiento beneficioso también puede ser (2) otra atención de la salud apropiada para el sujeto de investigación distinta del tratamiento en estudio, p. e. si existiera un tratamiento alternativo disponible para la enfermedad o condición de Pedro, distinto del tratamiento en estudio, y se justificara hacer la transición a ese otro tratamiento por razones de un mejor perfil de efectividad, seguridad y/o toxicidad.

En la sección 1 de este trabajo introduciré una taxonomía de las obligaciones éticas de acceso posinvestigación (1.1.), realizaré un relevamiento histórico del concepto basado en las guías éticas internacionales (1.2) y analizaré el surgimiento del término “continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación” y otros términos análogos como “atención después de la investigación” (1.3). En la sección 2 presentaré los casos ejemplares en la bibliografía: continuidad de tratamiento en investigación en VIH/SIDA (2.1), continuidad de tratamiento en investigación en cáncer (2.2.) y otros casos de continuidad de tratamiento (2.3).

1.1. Ética del acceso posinvestigación: taxonomía de las obligaciones hacia los sujetos de investigación y la comunidad anfitriona

Es una opinión ampliamente reconocida que las obligaciones éticas de investigadores y patrocinadores no terminan cuando finaliza una investigación.² Es así que el campo de

¹ “One uninsured participant in a long-term diabetes trial summarized these concerns: “all of a sudden [they] just cut the cord, and you’re off on your own, you know. You come up with the three or four hundred dollars a month to keep this thing going or just go ahead and die”. Sofaer et al. (2009, p. 6), traducción personal.

² “The ethical conduct of clinical research does not end when informed consent is obtained. Researchers have ongoing obligations to treat individuals with respect from the time they are approached—even if they refuse

estudio en el que se establecen las obligaciones de investigadores y patrocinadores después de la investigación fue recientemente bautizado como “ética del acceso posinvestigación”³. Una parte importante de la “ética del acceso posinvestigación” es el conjunto de obligaciones éticas o morales que se generan en las investigaciones en salud humana a los distintos agentes que participan una vez que las mismas finalizan.⁴

Cuando se habla de obligaciones es útil distinguir cuatro partes de lo que llamo el modelo simple de las obligaciones éticas, a saber, (i) la parte obligante, (ii) la parte obligada, (iii) el objeto de la obligación y (iv) la justificación. Estas cuatro partes que propone el modelo simple se pueden resumir con la pregunta “¿Quién (ii) le debe qué (iii) a quién (i) y por qué (iv)?”⁵ Así, si Juan le promete a María llevarla a cenar a un restaurante italiano el viernes a la noche, Juan es la parte obligada, María la parte obligante, la cena en el restaurante italiano el objeto de la obligación y el hecho de que Juan haya prometido la cena libre de coerción, la razón que justifica la obligación ética. Estas mismas cuatro partes del modelo simple pueden ser distinguidas en las obligaciones que forman parte de la ética del acceso posinvestigación.

Las taxonomías suelen ser aburridas, pero en este caso es necesaria dado lo joven del campo de estudio (ver figura 1). En el campo de la ética de posinvestigación, es útil distinguir a las obligaciones de acceso posinvestigación en dos grandes categorías de acuerdo a su objeto. La razón para distinguir entre objetos es que diferentes bienes materiales o productos como una canción (bien informacional) o una guitarra (bien no informacional), pueden tener diferentes propiedades económicas y aplicársele diferentes principios éticos y legales.⁶ Así el

enrollment-throughout their participation and even after their participation ends” Emanuel, Wendler y Grady (2008, p. 131)

³ “post-trial access ethics”, “PTA ethics” en Sofaer y Strech (2011).

⁴ Cuando hablo de agentes que participan en una investigación, no hago referencia a ninguno en particular. Esta definición es lo suficientemente amplia para abarcar las obligaciones morales de investigadores y patrocinadores hacia los sujetos de investigación o la comunidad anfitriona. Pero también, las obligaciones éticas de los sujetos de investigación hacia los investigadores o patrocinadores (p. e. la obligación de brindarles información de seguimiento una vez finalizada la investigación). No obstante, en este trabajo me enfocaré en las obligaciones de los agentes hacia los sujetos de investigación y no las de estos hacia otros agentes.

⁵ Tomo esta pregunta de Millum (2011) y la desarrollo el modelo simple de las obligaciones éticas en Mastroleo (2012).

⁶ Tomo el concepto de “bien informacional” de Mariano Zukerfeld, sociólogo e investigador de CONICET. Siguiendo a Zukerfeld un bien informacional no es un bien “inmaterial” y no se contraponen a los bienes materiales sino que son bienes que tienen la propiedad de poder reducirse a información digital (código binario de computadora). Zukerfeld (2011). Ejemplos paradigmáticos de bienes informacionales son software, textos, música, videos, imágenes, etc. También es importante tener en cuenta la definición de bienes que da Zukerfeld: “[La] visión, que califica de inmateriales a los bienes que están objetivados en flujos de electrones es completamente insostenible. [...] Algo no es un bien ni deja de serlo por el hecho de que sea tangible, grande o pesado. Los programas de software y cualquier otra objetivación de información digital conforma bienes y no tiene nada de inmaterial, ni nada que la acerque a un servicio. Existe con independencia del momento en que se produce, permanece en el tiempo y se la puede tratar como la más mundana de las mercancías. [...] estos bienes informacionales tienen propiedades económicas particulares, pero, justamente, ellas se derivan de la materialidad de su soporte y no de ningún palabrerío sobre la inmaterialidad. Los bienes, entonces, son un tipo

objeto de las obligaciones de acceso posinvestigación puede ser un bien informacional (p. e., los resultados individuales o agregados de los ensayos clínicos, la dosis efectiva de un tratamiento experimental establecida por el ensayo, etc.) o un bien no informacional (p. e., bien industrial como las aspirinas o los tratamientos antirretrovirales).⁷ Una segunda distinción relevante es la parte obligante de las obligaciones, a saber, entre los sujetos de investigación y otros individuos o la sociedad anfitriona de las investigaciones en su conjunto. De esta forma, el campo de las obligaciones de ética del acceso posinvestigación se dividiría en cuatro grandes categorías distinguidas según su objeto y la parte obligante:

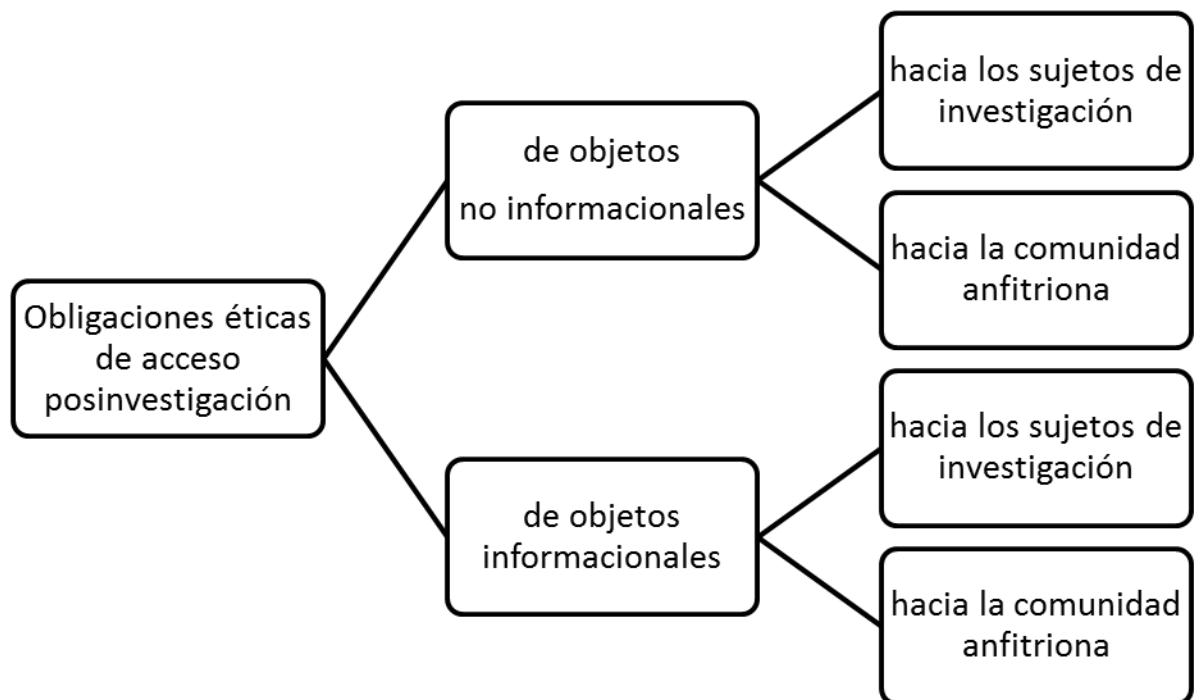


Figura 1

De esta taxonomía surge una lista de cuatro tipos generales de obligaciones éticas de acceso posinvestigación:

- A) Obligación de acceso a objetos no informacionales hacia los sujetos de investigación.
- B) Obligación de acceso a objetos no informacionales hacia la comunidad anfitriona.

de producto, es decir, una de las formas en las que se individualizan los flujos de materia/energía y conocimientos a la salida de los procesos productivos [...]" Zukerfeld (2010, pp. 57-8), énfasis añadido.

⁷ De acuerdo con la definición de bienes informacionales a aquellos que pueden reducirse a información digital, las aspirinas no son bienes informacionales porque no pueden reducirse a información digital. Lo que no quita que partes de la aspirina que compramos en la farmacia (p. e., su fórmula química, su dosis efectiva, sus márgenes de seguridad, etc.) no sean bienes informacionales.

- C) Obligación de acceso a objetos informacionales hacia los sujetos de investigación.
- D) Obligación de acceso a objetos informacionales hacia la comunidad anfitriona.

Así, la obligación de garantizar a Pedro la continuidad de tratamiento beneficioso en estudio u otra atención de la salud apropiada para su diabetes caería dentro del primer tipo de obligaciones éticas descritas en nuestra taxonomía (tipo A). Si la preocupación es por las obligaciones de que Pedro obtenga los resultados de la investigación una vez finalizado, o la información de saber si participó en la rama activa o placebo, entonces estamos en el tercer tipo de nuestra taxonomía (tipo C). Los otros dos tipos restantes de la taxonomía pueden ilustrarse con la obligación de disponibilidad razonable del tratamiento en estudio para la comunidad anfitriona de la investigación (tipo B) y con la obligación de compartir los resultados u otro beneficio informacional como puede ser la propiedad intelectual (tipo D).

El problema de la continuidad de un tratamiento beneficioso es de una complejidad extraordinaria ya que su estudio implica lidiar con múltiples dimensiones de la realidad al mismo tiempo: ética, política, economía, salud, epistemología, etc. Al momento de escribir este trabajo, el campo de la ética del acceso posinvestigación se encuentra dando los primeros pasos para su fundamentación teórica y sistematización.⁸ Así, el campo de estudio de la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación todavía se encuentra en un momento de diagnóstico de los problemas y las áreas donde es necesaria mayor investigación.⁹ Evidencia de la reciente sistematización del campo de estudio es el surgimiento de las primeras tesis de doctorado sobre continuidad de tratamiento beneficioso.¹⁰ A esto se le suma las primeras reuniones de trabajo internacionales y multidisciplinarias sobre ética del acceso posinvestigación. En parte, la creciente sistematización del campo se debe a que los estados nacionales están dando los primeros pasos en la regulación legal del problema y en el desarrollo de guías éticas de acceso posinvestigación, como las guías “Atención después de la investigación: un marco para los comités de ética de la investigación del NHS”, Guías sobre acceso posinvestigación para los comités de ética de la investigación del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.¹¹

Desde el punto de vista empírico, la mayoría de los autores que han escrito sobre obligación de continuidad de tratamiento beneficioso o acceso posinvestigación hacia los

⁸ Sofaer y Strech (2011).

⁹ Ver Sofaer y Strech (2011), especialmente los apartados “Discussion” y “Recommendations”.

¹⁰ Oliveira Cezar (2009), Dainesi (2011), Mastroleo (2012).

¹¹ Realicé una traducción al español de la versión borrador 8.0 de Sofaer, Lewis y Davies (2012) que se encuentra en prensa.

sujetos de estudio defienden posiciones compatibles con la tesis de que la continuidad de tratamiento beneficioso debería proveerse en algunos casos. Esta percepción es corroborada por Sofaer y Strech en el artículo donde realizan una revisión sistemática de razones en la bibliografía sobre acceso posinvestigación, para asegurar o no el acceso posinvestigación. Tres cuartos de las publicaciones revisadas (56 publicaciones, 75%) emitieron una conclusión acerca de si debería ser provisto o no el acceso a la droga de un estudio clínico para los sujetos de investigación una vez finalizado el mismo. La conclusión más común fue que existe una obligación en algunos casos (45 publicaciones, 60%), aunque algunas publicaciones concluyen que el acceso posinvestigación debe ser provisto en todos los casos (10 publicaciones, 13%) y solo un artículo (1%) llega a la conclusión de que no existe ninguna obligación.¹² Otros estudios empíricos de opinión de los distintos actores de la investigación son consistentes con estos resultados.¹³

1.2. Declaración de Helsinki y Pautas éticas de CIOMS y OMS

El concepto de obligación de continuidad de tratamiento beneficioso nace y se desarrolla en las últimas décadas. Además de la bibliografía específica sobre el tema, una de las fuentes más importantes de este desarrollo son las guías éticas internacionales. Un breve recorrido histórico por las guías éticas internacionales permitirá ilustrar esta evolución del concepto de obligación de continuidad de tratamiento beneficioso.

1.2.1. La Declaración de Helsinki

Algunos autores consideran que la Declaración de Helsinki (en adelante, la Declaración) es la guía de ética de investigación que da lugar de manera más clara a la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación.¹⁴ A su vez, la Declaración es la guía de ética de la investigación con mayor peso normativo, dada su historia y la legitimidad internacional que le da la representación democrática de la Asociación Médica Mundial.¹⁵ Otras guías internacionales, consensos de opinión e informes sobre ética de la investigación presentan la continuidad de tratamiento beneficioso como una

¹² Sofaer y Strech (2011, p. 174).

¹³ Sofaer et al. (2009), Dainesi (2011), Dainesi y Goldbaum (2012)

¹⁴ Sachs (2011), Zong (2008), Wertheimer (2010).

¹⁵ Schuklenk (2004).

recomendación más o menos exigente, pero no necesariamente como una obligación.¹⁶ Además, la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso estaría reconocida (con este u otro nombre) a nivel nacional: sin ser una lista exhaustiva, por ejemplo, Argentina¹⁷, Brasil¹⁸, India¹⁹, México²⁰, Sudáfrica²¹ y la Unión Europea²² hacen referencia en sus regulaciones de la investigación en salud humana a lo que en este trabajo llamo problema de la continuidad del tratamiento beneficios, principalmente a la continuidad del tratamiento en estudio.

La Declaración de Helsinki pretende especificar los “principios éticos para las investigaciones médicas en humanos”. El principio ético de acceso a beneficios posinvestigación se incorporó por primera vez en la quinta versión del 2000. En esta primera formulación no se menciona el acceso a beneficios informacionales:

Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio. (AMM 2000, párrafo 30)

Una vez incorporado a la Declaración, este principio generó gran controversia entre los actores de la investigación internacional,²³ por lo que en la revisión de la Declaración correspondiente al año 2004, se redactó una nota de clarificación:

¹⁶ UNESCO (2005, art. 15), NBAC (2001, recomendación 4.1), Nuffield (2002, párrafo 9.31).

¹⁷ Ver ANMAT (2010), ANMAT (2012), Ministerio de Salud argentino (2011). Para un análisis más detallado de estas regulaciones ver Mastroleo (2012b).

¹⁸ Dainesi y Goldbaum (2011).

¹⁹ Zong (2008b).

²⁰ En referencia a la Declaración de Helsinki 2008 la Comisión Nacional de Bioética de México afirma que “Asimismo, se alerta sobre el hecho de que el desconocimiento de obligaciones posteriores a la investigación, hacia las personas o comunidades que en forma voluntaria haya participado en investigaciones, vulnera la integridad de los pueblos con la consecuencia de la ampliación de la inequidad social y de la lesión de la justicia”. Comisión Nacional de Bioética (2010, p. 19).

²¹ Zong (2008b).

²² EudraLex (2006). EudraLex es el conjunto de normas y reglamentaciones aplicables a los medicamentos en la Unión Europea. Ver especialmente “(4.3) The clinical trial protocol. A description of the plan for the provision of any additional care of the subjects once their participation in the trial has ended, where it differs from what is normally expected according to the subject’s medical condition” y “(4.6) Subject information and the informed consent procedure. All information to be provided to the subjects (and/or, where appropriate, the parent(s)/legal representative) before their decision to participate or abstain from participation should be submitted together with the form for written informed consent. The information should be based on the elements set out in the Community guideline CPMP/ICH/135/95. There should also be a description of the arrangements for taking care of the subjects after their participation in the trial has ended, where there is additional care necessary because of the subjects’ participation in the trial and where it differs from that normally expected according to the medical condition.

²³ Wolinsky (2006).

Por la presente, la AMM [Asociación Médica Mundial] reafirma su posición de que es necesario, durante el proceso de planificación del estudio, identificar el acceso después del ensayo de los participantes en el estudio a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que han resultado beneficiosos en el estudio o el acceso a otra atención apropiada. Los arreglos para el acceso después del ensayo u otra atención deben ser descritos en el protocolo del estudio, de manera que el comité de revisión ética pueda considerar dichos arreglos durante su revisión. (AMM 2004, nota párrafo 30)

La nota de clarificación mantiene el vocabulario del párrafo 30 pero incorpora dos elementos nuevos: (1) la frase “acceso a otra atención apropiada” y (2) el requisito operacional de que los planes o arreglos de acceso posinvestigación sean descriptos en el protocolo del estudio. Florencia Luna presenta un vívido y resumido análisis de la controversia que llevó a modificar el párrafo 30 de la Declaración:

La posición de Brasil ha sido particularmente fuerte en todos estos debates. Se trata de un país que nunca aceptó el doble estándar y que provee tratamiento antirretroviral universal para el SIDA. En la discusión del parágrafo 30 [AMM (2000)], no solo Brasil tuvo un rol destacado, lo tuvo además la Argentina, que también tiene una política de acceso universal al cuidado de la salud. En general, la posición de América Latina está fuertemente en contra de la propuesta de dobles estándares, así como de tratamientos injustos hacia sus poblaciones. [...] *Estos ataques y cuestionamientos a los códigos de ética no son ingenuos. Minan los cimientos de la ética de la investigación y generan lineamientos contrapuestos.* Así, si se vuelve al punto de partida, se puede observar cómo el tipo de planteo actual [de la ética de la investigación] va mucho más allá del consentimiento informado –esto es, de la adecuación del contrato inicial–. *Se tiene en consideración no solo el tipo de cuidado que debe brindarse durante la investigación sino también las condiciones en las que se encuentran los sujetos que participan en ella y la comunidad una vez finalizada la investigación. La ética no se agota en la aceptación del contrato (por ejemplo, en un claro consentimiento informado); las condiciones del mismo tienen gran relevancia y merecen ser cuidadosamente evaluadas.* Actualmente, la problemática de los países periféricos con escasos recursos cobra cada vez mayor importancia. Claramente, no es lo mismo ser un sujeto de investigación sueco, con acceso a un sistema de salud público eficiente y accesible, que participar de una investigación en Mozambique

o Jujuy, y no contar con la posibilidad de acceder a medicación vital. (Luna 2008:391-2, énfasis añadido, editado).

La batalla por la Declaración de Helsinki no terminó con la nota aclaratoria del 2004. No obstante, defenderé que la Declaración no es la causa, sino el efecto o campo de batalla donde puede apreciarse un fenómeno más profundo: la batalla por establecer cuáles son los principios éticos que deben regular la investigación en salud. Y en el caso del principio de acceso a los beneficios posinvestigación, la discusión se da en torno al lugar apropiado de la justicia y cómo sus requisitos u obligaciones afectan a las investigaciones con seres humanos en una sociedad globalizada.²⁴

La opinión de que la justicia social está en el centro del debate también es compartida por los defensores de una visión más estrecha de la ética de la investigación que la que sostiene Luna. Como señala Robert Temple

“Lo que creo que ha sucedido en alguna medida es que la Declaración se ha movido de un documento puramente ético a un documento cada vez más interesado en la justicia social”, dijo Temple. “Por ejemplo, [la AMM] claramente está muy molesta con que la gente en los países pobres no tenga muy buena atención médica. Yo también estoy molesto por eso. Pero no creo que eso determine la ética de un ensayo”. (Robert Temple, citado en Wolinsky 2006:670).²⁵

Comparar las concepciones de Luna y Temple de lo que debería ser la ética de la investigación, y más específicamente cuáles son los requisitos de la justicia en la conducción de los ensayos clínicos da una buena imagen de los defensores de uno y otro bando en la batalla por la interpretación de la Declaración. Acaso, el siguiente comentario de Raphael, tomado de su excelente estudio sobre los conceptos de justicia, pueda echar un poco más de luz sobre el concepto de justicia social:

Inicialmente, la idea de la justicia consistía en dos elementos, la respuesta adecuada al merecimiento y la práctica de la imparcialidad. Después de un tiempo considerable un

²⁴ Schroeder y Gefenas (2011).

²⁵ “‘What I think has happened to some extent is that the Declaration has moved from a purely ethical document to a document that is increasingly interested in social justice,’ [...]. ‘For example, [the WMA] clearly are very upset that people in poor countries don’t have really good medical care. And I’m upset by that too. But I don’t think that determines the ethics of a trial’. Robert Temple, citado en Wolinsky (2006, p. 670).

tercer elemento, el alivio de la necesidad, fue añadido por algunos pensadores, pero fue cuestionado por otros, y todavía no es aceptado universalmente. Los que lo hacen no dudan en pensar que una distribución “equitativa” [fair] de los recursos incluye una ayuda especial para los más necesitados, pero algunos de ellos marcan el carácter excepcional de este aspecto de la equidad [fairness] o la justicia atribuyéndolo a la “justicia social”, utilizando ese término no solo para distinguir la justicia moral de la legal sino también para reconocer que la noción tradicional de la justicia moral no incluye el alivio de la necesidad: este era clasificado más bien como una obligación de la caridad o benevolencia (Raphael 2001:235, traducción personal).²⁶

Temple y los defensores de una ética de la investigación estrecha, parecerían usar el concepto de justicia que incluye sólo los elementos de merecimiento e imparcialidad pero no el alivio de la necesidad entre las consideraciones de la justicia. Luna, en cambio, se compromete con la versión más amplia y moderna del concepto de justicia distributiva, que incluye el elemento de alivio de las necesidades asociado al concepto de justicia social.²⁷

Volviendo a la batalla por la Declaración de Helsinki, en la sexta revisión del año 2008, el principio de acceso posinvestigación vuelve a sufrir nuevas modificaciones. La nota de clarificación de la versión del 2004 desaparece y se integra, modificada, al cuerpo del texto. Y el párrafo 30 de la versión del 2000 es reemplazado por el párrafo 33 (y una referencia en el párrafo 14 que rescata la obligación procedimental de presentar los arreglos o planes al comité de ética para su evaluación²⁸):

Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho [1] a ser informados sobre sus resultados y [2] compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso [2.1] a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o [2.2] a otra atención apropiada o [2.3] beneficios. (AMM 2008, párrafo 33, editado)

²⁶ “Initially the idea of justice consisted of two elements, the requital of desert and the practice of impartiality. After a considerable time a third element, the relief of need, was added by some thinkers but questioned by others and is still not universally accepted. Those who do so have no hesitation in thinking that a ‘fair’ distribution of resources includes special help for the needy, but some of them mark the exceptional character of this aspect of fairness or justice by ascribing it to ‘social justice’, using that term not only to distinguish moral from legal justice but also to acknowledge that the traditional notion of moral justice did not include the relief of need: it was classified rather as an obligation of charity or benevolence.” Raphael (2001, p. 235).

²⁷ Para un estudio más detallado del surgimiento del concepto moderno de justicia distributiva ver Fleischacker (2004).

²⁸ “[...] El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas” AMM (2008, párrafo 14).

En el párrafo 33 se vuelve a presentar el principio ético de acceso a los beneficios posinvestigación, incluyendo bienes informacionales y no informacionales. Se identifican dos derechos para todos los sujetos de investigación: (1) el derecho a ser informados sobre los resultados del estudio y (2) el derecho a compartir cualquier beneficio que resulte del estudio. Además, el segundo derecho puede ser satisfecho mediante la provisión de los siguientes tipos de beneficios: (2.1) acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio, (2.2) acceso a otra atención apropiada y (2.3) acceso a otros beneficios apropiados.²⁹

Una interpretación detallada de este párrafo ya fue presentada en otro trabajo disponible en internet.³⁰ No obstante, uno de los inconvenientes más frecuentemente citados en la versión del 2008 de la Declaración es que aunque afirma un derecho de los sujetos de investigación, no señala quién o quiénes tienen la obligación de proporcionar la continuidad de tratamiento. Como reconocen diferentes autores, asignar la responsabilidad de la continuidad de tratamiento no es sencillo ni directo.³¹

1.2.2. La Pautas de CIOMS en colaboración con la OMS

Otro documento de ética de investigación importante para analizar el problema de la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso son las *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos* de CIOMS y OMS (en adelante las Pautas).³² Estas fueron redactadas por un grupo de especialistas en ética de la investigación para especificar la aplicación efectiva de los principios de la Declaración de Helsinki a la investigación en seres humanos.³³ Las Pautas tienen la virtud de presentar la obligación de continuidad del tratamiento en estudio hacia los sujetos y distinguirla de otros tipos de obligaciones de acceso a los beneficios posinvestigación:

²⁹ A esto, se le suma una obligación procedimental localizada en párrafo 14 de la Declaración que establece la información que debe contener el protocolo en relación al acceso a la continuidad del tratamiento beneficioso: “[...] El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.” AMM (2008, párrafo 14).

³⁰ Mastroleo (2008).

³¹ Grady (2005, p. 430).

³² CIOMS y OMS (2002)

³³ “[...] CIOMS, en cooperación con OMS, empezó a preparar pautas ‘para indicar el modo en que los principios éticos que debieran guiar la conducta de la investigación biomédica en seres humanos, establecidos por la Declaración de Helsinki, podían ser aplicados en forma efectiva, especialmente en los países en desarrollo, considerando sus circunstancias socioeconómicas, sus leyes y regulaciones, así como sus disposiciones ejecutivas y administrativas’”. CIOMS y OMS (2002, Antecedentes).

[...] si se ha demostrado que un medicamento investigado es beneficioso, el patrocinador debiera continuar proporcionándolo a los sujetos después de la conclusión del estudio y estando pendiente su aprobación por una autoridad reguladora de fármacos. (CIOMS y OMS 2002, comentario sobre la Pauta 10)

También se incluye una referencia a la obligación de continuidad de tratamiento en estudio en el apéndice 1 a las Pautas denominado “Elementos que deben ser incluidos en un protocolo de investigación biomédica en seres humanos (o en los documentos asociados)”, que introduciría una obligación procedimental para operacionalizar el requisito ético:

Disposiciones para continuar el acceso de los sujetos al tratamiento que se investigará, indicando sus modalidades, el individuo o la organización responsable de su financiamiento, y su duración. (CIOMS y OMS 2002, Apéndice 1, n. 26)

Sin embargo, aquí también existen inconvenientes. Las pautas hacen referencia como parte obligada principalmente a los investigadores y patrocinadores y hacen poco énfasis en mecanismos de continuidad de tratamiento beneficioso más complejos que incorporen otros agentes. Tampoco resulta claro cuál es la razón que justifica el límite temporal que se sigue para la obligación de continuidad de CIOMS y OMS. Esto es, algunos autores interpretan que los patrocinadores deben hacerse cargo de la continuidad del tratamiento en estudio mientras el producto experimental “esté pendiente de aprobación por la autoridad reguladora de fármacos”.³⁴ Otros consideran que el momento de la autorización para la comercialización del fármaco no es un momento apropiado para finalizar la obligación del patrocinador, y que esta debería extenderse, por ejemplo, hasta que el tratamiento fuera evaluado para su incorporación por el programa o los programas de compra de medicamentos correspondientes

³⁴ Por “autoridad reguladora de fármacos” entiendo que CIOMS y OMS (2002) hace referencia (cuando existen) a la autoridad o autoridades gubernamentales de los diferentes países que tienen entre sus funciones controlar la seguridad y eficacia de los medicamentos y tecnología médica. En Argentina, la autoridad reguladora de fármacos se llama ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). En Brasil se llama ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). La Unión Europea cuenta con una autoridad supranacional EMA (European Medicines Agency), también conocida desde 1995 hasta 2004 como EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), la cual aglutina a las autoridades nacionales de la Unión. Y la autoridad de los Estados Unidos es la FDA (Food and Drugs Administration). Por “aprobación” o “autorización” entiendo la autorización de comercialización de los medicamentos la cuál debe “[...] adoptarse a partir de criterios científicos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate”. Síntesis de la legislación de la UE (2011).

a la sociedad anfitriona, los cuales incluyen criterios de sustentabilidad del sistema de salud.³⁵ Un ejemplo real de mecanismo de continuidad de tratamiento beneficioso que ilustra esta última posibilidad lo da la Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud argentino, la cual establece en su Circular N° 9 que:

Por medio de esta circular ponemos en vuestro conocimiento el criterio de la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación en relación a la medicación Antirretroviral de los pacientes que se encuentran bajo algún protocolo de investigación:

- 1) Todo laboratorio patrocinante de un estudio de investigación DEBE proveer TODA la medicación (Droga de estudio más Drogas acompañantes) hasta tanto finalice el estudio.
- 2) Una vez finalizado el estudio deberá proveer TODAS las drogas que no se encuentren disponibles por los proveedores habituales (en este caso las drogas que NO están incluidas en el Vademécum de la Dirección de Sida) *hasta tanto estas sean incorporadas y distribuidas por el proveedor habitual*. (Bloch 2009, énfasis añadido).

Como señala la Circular del Ministerio de Salud argentino, los “laboratorios patrocinantes” deben proveer todas las drogas que no se encuentren disponibles en el Vademécum de la Dirección de SIDA y ETS (lo que incluye el tratamiento en estudio o intervención y otra atención de la salud apropiada que los sujetos de investigación pudieran estar recibiendo durante el estudio, por ejemplo, tratamientos para tratar las enfermedades oportunistas, como el herpes zoster). A diferencia de lo que podría interpretarse a partir de la pauta 10 de CIOMS y OMS, la continuidad de tratamiento según la Dirección de SIDA y ETS debe garantizarse “hasta tanto estas sean incorporadas y distribuidas por el proveedor habitual” y no hasta que reciban autorización de la autoridad de registro de medicamentos. Los criterios de seguridad y eficacia que evalúa la autoridad de medicamentos (en el caso argentino, la ANMAT) son criterios necesarios pero no suficientes para que la sociedad anfitriona decida incorporarlos a su programa de SIDA, ya que deben evaluarse otras variables para determinar la sustentabilidad de la incorporación del tratamiento experimental al sistema de salud de la sociedad anfitriona.

³⁵ Alguien podría preguntarse por cuánto tiempo debería el patrocinador proveer la continuidad del tratamiento beneficioso al sujeto de investigación (¿un año, diez años, toda la vida?). O también preguntarse cuál es el mecanismo más apropiado para hacerlo. Es necesario advertir al lector que no es uno de los objetivos de este trabajo analizar los arreglos institucionales particulares de cada país ni responder al tipo de preguntas empíricas de la duración de la continuidad de tratamiento beneficioso.

El análisis de este mecanismo de continuidad de tratamiento beneficioso mediante el modelo simple de obligaciones éticas puede ser útil. El objeto de la obligación ética de continuidad de tratamiento beneficioso sería el tratamiento en estudio (tratamiento para el VIH/SIDA) y otra atención de la salud apropiada (p. e. tratamientos auxiliares para infecciones oportunistas). La parte obligantes son los sujetos de investigación. La parte obligada, a diferencia de lo que podría parecer a primera vista, no es un agente individual sino que la responsabilidad se distribuye en un conjunto de agentes: el patrocinador más el Estado de la sociedad anfitriona de la investigación quien funciona como un representante o proxy de todos los miembros de la sociedad anfitriona. Estos agentes se dividen la carga de la continuidad de tratamiento beneficioso de la siguiente manera. Idealmente, el patrocinador sería responsable de la continuidad del tratamiento beneficioso (tratamiento en estudio y otra atención de la salud apropiada), desde la última visita del sujeto de investigación hasta que sean incorporados a la lista de medicamentos esenciales. Y los miembros de la sociedad anfitriona, a través del Estado, asumirían la responsabilidad por la continuidad de tratamiento beneficioso de los sujetos de investigación desde este momento hasta que los sujetos de investigación no necesiten más la continuidad de tratamiento.

En la sección 2 intentaré analizar con mayor detenimiento la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso a partir del análisis de los casos ejemplares que se encuentran en la bibliografía. Sin embargo, antes de esto preciso hacer algunas aclaraciones terminológicas en relación al término “obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación”.

1.3. Sobre el término “obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación”

Existen muchos términos en la bibliografía que hacen referencia directa o parcial a lo que en este trabajo llamo “obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación” y todavía no se ha desarrollado ninguna convención al respecto. Algunos autores se refieren a la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso usando el término “obligación de acceso posinvestigación hacia los sujetos de investigación” [post trial access obligations to research subjects].³⁶ Otros usan el término “provisión” [en inglés

³⁶ Grady (2005), Lavery (2008), Macklin (2004, 2006), Mastroleo (2008b), Schroeder (2008), Sofaer et al. (2009), Sofaer y Strech (2011), Wertheimer (2010) son algunos de ellos.

“provision”, en portugués “fornecimento”] y hablan de “obligación de provisión de tratamiento posinvestigación”.³⁷ El término “beneficios posinvestigación” o “beneficios postensayos” también es usado en la bibliografía.³⁸ Sin embargo, estos términos son demasiado amplios, ya que distintos autores los usan para hacer referencia a tipos de obligaciones éticas que tienen objetos (bienes informacionales y no informacionales) y partes obligantes distintas (sujetos de investigación y sociedad anfitriona). La taxonomía presentada más arriba hace esto más evidente (ver figura 1) y trata de poner un poco de orden y organizar la terminología. Siguiendo dicha taxonomía, en el presente trabajo decidí abandonar el término “obligación posinvestigación” y utilizar la designación de “obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación”.

Otros investigadores como Sofaer, Lewis y Davies (2012) han llegado a conclusiones similares de manera independiente. En lugar del término “acceso posinvestigación” [pos trial access], ellos usan el término “atención después de la investigación” [care after research]. Como explican en el borrador versión 8.0 de sus guías para los comités de ética e investigadores del Reino Unido:

Evitamos el término “acceso posinvestigación” a la intervención en estudio, porque algunas personas entienden “acceso posinvestigación” en el sentido de provisión de la intervención en estudio una vez finalizado el estudio únicamente financiada por el patrocinador. Sin embargo, el término “atención después de la investigación” es más amplio que esto: incluye el tratamiento en estudio financiado o provisto de otro modo, y también la atención de la salud estándar que el participante puede necesitar después del estudio. (Sofaer, Lewis y Davies 2012)

En lo que a mí respecta, los términos “continuidad de tratamiento beneficioso” y “atención después de la investigación”, son intercambiables. Ninguno supone un tipo de parte obligada en particular (p. e. no supone que sea sólo el patrocinador del estudio), y puede incluir una combinación de diferentes agentes como parte obligada (p. e. el patrocinador y luego el Estado del país anfitrión una vez que se incorpore la intervención o tratamiento en estudio dentro de la lista de medicamentos esenciales cubiertos por el servicio de salud). A su vez, “tratamiento beneficioso” y “atención de la salud” pueden hacer referencia tanto al tratamiento o intervención en estudio, como a otro tipo de la atención de salud apropiada para

³⁷ Dainesi (2011), Mastroleo (2008), Oliveira Cezar (2012), Zong (2008).

³⁸ NBAC (2001), Páez-Moreno (2012).

la enfermedad o condición de los ex sujetos de investigación. Ya sea que se lo llame tratamiento continuo o atención después de la salud, la idea por detrás es que existe una fuerte obligación moral de que los participantes de un estudio clínico que se encuentren enfermos hagan una transición responsable después del estudio hacia una atención de la salud adecuada.³⁹ La justificación más plausible de esta obligación es que forma parte del sistema de obligaciones sociales de proteger y promover la salud de todas las personas que se corresponde con el derecho a la salud en una sociedad democrática.⁴⁰

2. Casos ejemplares de continuidad de tratamiento beneficioso

Una forma de identificar con claridad en qué tipos de estudio clínico se plantea el problema de la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso es a través de sus casos ejemplares reconocidos en la bibliografía. El análisis es relevante dado que los nuevos casos se determinan por analogía con los casos ejemplares. Por “casos ejemplares” entiendo aquellas reconstrucciones de casos históricos o imaginarios que se usan en la literatura de la ética de la investigación por diferentes autores para argumentar sobre la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso. Esto no son todos los casos posibles. El criterio principal que utilice para elegir los casos de continuidad de tratamiento beneficioso es el siguiente:

Criterio de casos ejemplares de continuidad de tratamiento beneficioso: restringido a ensayos que prueban tratamientos o intervenciones terapéuticas de drogas o productos biológicos (donde se combina la investigación médica con la atención de la salud) en sujetos de investigación que padecen de alguna enfermedad. Estos usualmente son ensayos clínicos fase II o III, pero en algunos casos también pueden incluir ensayos fase I.

Al restringir mi análisis a la continuidad a ensayos que prueban intervenciones terapéuticas de drogas o productos biológicos, dejé de lado explícitamente el problema de la continuidad en los casos de ensayos que prueban intervenciones preventivas (p. e., ensayos con vacunas preventivas, ensayos de microbicidas para VIH/SIDA, etc) y ensayos clínicos

³⁹ Sofaer y Strech (2011).

⁴⁰ Para una defensa detallada de la justificación basada en el derecho a la salud en sociedades democráticas ver Mastroleo (2012), especialmente el capítulo 4.

que tienen como intervención o tratamiento en estudio dispositivos médicos, casos donde también se ha discutido si existe una obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación.⁴¹ Esta ha sido una decisión metodológica consciente, en la que busqué ganar en profundidad al no incorporar casos con múltiples focos de problemas morales o que incorporaran aún más complejidades técnicas que distrajeran la atención e hicieran la argumentación más ardua.

Como señalan los especialistas en ética de la investigación, el primer caso ejemplar de la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación es el estudio de antirretrovirales para VIH/SIDA, ya que es el de mayor historia y datos disponibles en la literatura.⁴² Por lo tanto comenzaré mi análisis por este caso.

2.1. Continuidad de tratamiento en investigación en VIH/SIDA

2.1.1. Sudáfrica

El caso más antiguo que pude encontrar citado en la bibliografía de ética de la investigación corresponde a un estudio clínico con antirretrovirales realizado en Sudáfrica a finales de la década de 1990.⁴³ Este es un caso ejemplar ya que se presenta explícitamente como un problema ético en una revista de medicina y es usado en la argumentación por algunos de los principales autores que discuten la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso⁴⁴

¿Cuál es la responsabilidad de un patrocinador de un ensayo hacia un sujeto de investigación que responde a un tratamiento que no estará disponible después de finalizado el ensayo? Con la mayoría de las enfermedades no es un problema ya que

⁴¹ Por ejemplo Millum (2011) trata de manera conjunta los casos de ensayos con intervenciones de prevención de VIH/SIDA junto con los ensayos con intervenciones de tratamiento, no obstante al momento de argumentar sobre la continuidad de tratamiento debe hacer las especificaciones necesarias a cada caso. Para evitar esta complejidad, he adoptado la presente decisión metodológica.

⁴² “Existem poucos estudos publicados sobre o acesso a medicamentos pós-pesquisa e, os que há são, na maioria, em HIV/AIDS, onde o tema nasceu”. Dainesi (2011, p. 27). “Considerando-se que a maior fonte de dúvidas é relativa à continuidade do tratamento em doenças crônicas, a proposta deste trabalho foi a de estudar duas doenças: Diabetes mellitus, DM, representando um exemplo de doença crônica, e *HIV/AIDS, uma vez que a quase totalidade dos estudos publicados a esse respeito, o é na área de HIV/AIDS. É importante, portanto, fazer o paralelo com o que já existe de informação na literatura mundial, sendo a AIDS, indiscutivelmente, a área com maior base de dados disponível*”. Dainesi (2011, p. 36), énfasis añadido.

⁴³ Cleaton-Jones (1997).

⁴⁴ Sofaer y Strech (2011) y Wertheimer (2010).

existen tratamientos alternativos disponibles. Sin embargo, cuando no existe ningún otro tratamiento disponible para los sujetos de investigación ¿qué se debe hacer? Si un paciente infectado con VIH responde a las drogas que se están probando, ¿puede uno éticamente negar las drogas al final del ensayo, privando así a la persona del beneficio? La opinión de mi comité hasta el presente ha sido que no es ético hacerlo y que en ese tipo de ensayo los sujetos deben continuar recibiendo el tratamiento antirretroviral después del final del ensayo hasta que dejen de beneficiarse o sean enrolados en otro ensayo. Naturalmente, la mayoría de las empresas no han recibido esta opinión con alegría. (Cleaton-Jones 1997:887, traducción personal).⁴⁵

La opinión del comité de ética de Cleaton-Jones presenta apoyo a la idea de que existe una obligación de continuidad de tratamiento beneficioso sin la cual no sería ético invitar a los potenciales sujetos de investigación. Sin embargo, también es necesario tener en cuenta la opinión de otros agentes, en este caso un activista contra el SIDA, que le dan al problema de la continuidad de tratamiento beneficioso la complejidad que lo caracteriza:

Aunque hay una fuerte sensación de que no es ético permitir que la gente entre a los ensayos cuando el tratamiento será interrumpido tras un tiempo determinado, muchas personas consideran que el acceso al tratamiento limitado y potencialmente beneficioso es mejor que ningún tratamiento en absoluto. Siempre existe la esperanza de que se encontrará una manera para continuar con tratamientos beneficiosos. (Busse 1997:888)⁴⁶

Los detalles del caso sudafricano tienen mucho peso para entender la posición del activista Peter Busse. Con 5.6 millones de personas viviendo con VIH/SIDA, Sudáfrica es el país con

⁴⁵ “What is the responsibility of a trial sponsor to a trial subject who responds to treatment that will not be available after the end of the trial? With most diseases this is not a problem since alternative treatments are available. However, when no other treatment is available to trialists what should be done? If a patient infected with HIV responds to the test drugs, may one ethically withhold the drugs at the end of the trial, thereby depriving the person of benefit? My committee's opinion up to the present has been that it is not ethical to do so and that such trial subjects must continue to receive the antiretroviral treatment after the trial ends until they cease to benefit or are enrolled into another trial. Naturally, most companies have not received this opinion with joy”. Cleaton-Jones (1997, p. 887).

⁴⁶ “Although there is a strong feeling that it is unethical to allow people to enter trials when the treatment will cease after a specified time, many people feel that access to limited and potentially beneficial treatment is better than no treatment at all. There is always the hope that a way will be found for beneficial treatments to continue”. Busse (1997, p. 888). Wertheimer (2010) hace la defensa filosófica más fuerte del punto de vista de Busse que tenga conocimiento, en su modelo económico de justificación de las obligaciones especiales de investigadores y patrocinadores.

más gente infectada del mundo.⁴⁷ Uno de los problemas con el VIH/SIDA a finales de la década de 1990 en Sudáfrica es que a diferencia de otras enfermedades, no existían tratamientos alternativos disponibles, salvo el tratamiento sintomático, es decir, el cuidado y el alivio de síntomas específicos de las personas con VIH/SIDA que no tratan las causas subyacentes de la enfermedad. El tratamiento al que hace referencia el caso de Cleaton-Jones y Busse es lo que se conoce como tratamiento o terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) el cual combina actualmente 3 y hasta 4 fármacos para el tratamiento de la infección por el retrovirus VIH, causante del SIDA. Como explica Cleaton-Jones, es con el mejoramiento de los tratamientos para el VIH que se agudizaron los problemas de continuidad de tratamiento beneficioso:

En los primeros ensayos, cuando la monoterapia era la regla, muchas empresas cumplían con nuestro requisito, pero la terapia combinada ha alterado la política de empresa. Las empresas [patrocinadoras de los ensayos] a menudo tienen que comprar la droga de otros fabricantes para utilizar en conjunción con las suyas. Como solución de compromiso, las empresas [patrocinadoras] están dispuestas a proveer sus drogas de ensayo hasta que ya no estén en fase de desarrollo o hasta que se comercialicen, o bien están dispuestas a proveer zidovudina ^[48] sola [monoterapia]. Dado que la terapia combinada es el tratamiento actual óptimo, ¿pueden los comités de ética permitir a los pacientes volver a un tratamiento menos eficaz? Además, incluso si un medicamento se vuelve comercialmente disponible, ¿es ético detener el tratamiento a sabiendas de que ni el servicio de salud ni los sujetos de investigación lo pueden costear? (Cleaton-Jones 1997:887, traducción personal, editado).⁴⁹

⁴⁷ Kaiser Family Foundation (2013)

⁴⁸ Zidovudina, Azidotimidina o AZT fue el primer medicamento antirretroviral (ARV), aprobado el 20 de marzo 1987 por la agencia reguladora de medicamentos estadounidense (Food and Drugs Administration, FDA) para su comercialización. De acuerdo con Medline Plus, “La zidovudina se usa sola o en combinación con otros medicamentos para tratar la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los pacientes que pueden haber desarrollado, o no, el síndrome de inmunodeficiencia (SIDA). Este medicamento desacelerará la propagación de la infección de VIH en el cuerpo. La zidovudina no cura ni tampoco reduce el número de enfermedades relacionadas con el VIH. La zidovudina no previene la propagación del VIH a otras personas”. Inyección de Zidovudina (2011).

⁴⁹ “In early trials, when monotherapy was the rule, many companies complied with our requirement, but combination therapy has altered company policy. Companies often must purchase another manufacturer's drug to use in conjunction with their own. As a compromise, companies are generally prepared to provide their trial drug until it is no longer under development or is commercially available or they will provide zidovudine alone. Since combination therapy is the current optimal treatment, can ethics committees allow patients to revert back to a less effective treatment? Furthermore, even if a drug becomes commercially available, is it ethical to halt treatment knowing that neither the health service nor trial subject can afford it?”. Cleaton-Jones (1997, p. 887).

El problema ético relacionado con la continuidad de tratamiento beneficioso en estudio en el caso sudafricano surge cuando se constata que: (i) existe cierta evidencia de que el tratamiento experimental ha resultado beneficioso para algunos de los sujetos de investigación durante el ensayo, y (ii) hay una gran probabilidad que ni el sujeto de investigación ni el servicio de salud del país anfitrión pueda acceder al tratamiento, o bien que si lo hacen, tengan que sacrificar recursos económicos vitales destinados a otras necesidades básicas, por ejemplo, a la educación, alimentación o vivienda, para afrontar los costos económicos del tratamiento de su enfermedad. Esta situación confronta a todos los actores de la investigación con el problema del alivio de la necesidad, ya sea entendido como un requisito de justicia, o bien como una acción de caridad o beneficencia.

Una de las características del caso de Cleaton-Jones en las que más se ha enfocado la discusión, es que las investigaciones en las que se plantea la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso son investigaciones internacionales que se realizan en países en desarrollo y cuyo patrocinador es una empresa de un país desarrollado. Por lo tanto, analizar el caso de la continuidad de tratamiento beneficioso para los sujetos de investigación que participan en ensayos antirretrovirales sobre VIH/SIDA en países desarrollados es también revelador.

2.1.2. Estados Unidos

El caso de los Estados Unidos es de especial interés para nuestra argumentación ya que es el país con mayor historia en investigación en salud humana en el siglo XX y donde se concentra la mayor cantidad de investigaciones.⁵⁰ El Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (en adelante Departamento de Salud) en sus guías de orientación para la provisión de tratamiento antirretroviral contra el VIH/SIDA para los participantes de ensayos financiados por los Institutos Nacionales de Salud (National

⁵⁰ “The US dominates by a large margin, having more than eight times the number of trial sites than second-place Germany [US (36.281 trial sites), Germany (4.214 trial sites)]. The top five countries are all in traditional regions (North America, Western Europe and Oceania) and together host 66% of all trial sites. Countries in emerging regions (Eastern Europe, Latin America, Asia, Middle East and Africa) are mostly small players when analysed individually (each with less than 2% global share), but as a group they host 17% of actively recruiting sites. Eastern Europe and Latin America generally currently host more sites than Asia. However, emerging nations such as India and China have grown rapidly from an almost negligible base in just several years”. Thiers et al. (2008, p. 13). El artículo de Thiers et al. mide la cantidad de centros de investigación, pero no la cantidad de ensayos o estudios por cada centro ni la de participantes o sujetos de investigación por cada centro.

Institutes of Health, NIH)⁵¹, señala que las guías solo se aplican a las investigaciones en países en desarrollo ya que:

Para los ensayos realizados a nivel nacional [en Estados Unidos], existen programas (por ejemplo, *programas de compañías farmacéuticas de asistencia al paciente/programas de uso compasivo, Ley Ryan White CARE, Medicaid, seguro privado*) que pueden ayudar a los participantes del ensayo a continuar recibiendo tratamiento antirretroviral después de su finalización de un ensayo de tratamiento antirretroviral. Los participantes en los países en desarrollo pueden no tener los mismos tipos de programas disponibles para ellos. (DHHS 2005, énfasis añadido, traducción personal, editado).⁵²

Como muestran las Guías del Departamento de Salud estadounidense, es mediante mecanismos e instituciones nacionales que se garantiza la continuidad de tratamiento beneficioso para los sujetos de investigación en Estados Unidos. Entre los programas, se pueden distinguir aquellos que se encuentran financiados de manera privada (los programas de las compañías farmacéuticas y los seguros de salud privados de los sujetos de investigación) y los de financiación pública (Ley Ryan White CARE⁵³ y Medicaid⁵⁴). El conjunto de mecanismos que ayudan a continuar recibiendo tratamiento antirretroviral conforman lo que llamaré “sistema de continuidad de tratamiento beneficioso”.

Un “sistema de continuidad de tratamiento beneficioso” sería un conjunto de instituciones sociales, públicas y/o privadas, que garantizaría a los sujetos de investigación la continuidad

⁵¹ Los NIH son el organismo federal de investigación biomédica más grande de los Estados Unidos y cuentan con un presupuesto aproximado de 31.9 billones de dólares para el año 2012. Ver NIH (2011).

⁵² “For trials conducted domestically, there are existing programs (e.g., pharmaceutical company patient assistance/compassionate use programs, Ryan White CARE Act, Medicaid, private insurance coverage) that can help trial participants continue to receive antiretroviral treatment following their completion of an antiretroviral treatment trial. Participants in developing countries may not have the same types of programs available to them” DHHS (2005).

⁵³ “The Ryan White Comprehensive AIDS Resources Emergency (CARE) Act (Ryan White Care Act, Ryan White, Pub. L. 101-381, 104 Stat. 576, enacted August 18, 1990) was an Act of the U.S. Congress named in honor of Ryan White, an Indiana teenager who contracted AIDS through a tainted hemophilia treatment in 1984, and was expelled from school because of the disease. White became a well-known advocate for AIDS research and awareness, until his death on April 8, 1990. The act is the United States' largest federally funded program for people living with HIV/AIDS. The act sought funding to improve availability of care for low-income, uninsured and under-insured victims of AIDS and their families. Unlike Medicare or Medicaid, Ryan White programs are “payer of last resort”, which fund treatment when no other resources are available” Ryan White CARE Act (2011).

⁵⁴ Medicaid es el programa de salud de los Estados Unidos para ciertos grupos y ciertas personas de bajos recursos. Medicaid es un programa administrado por los estados (California, Oregon, etc.) y cada estado determina sus propias guías en relación a la elegibilidad para el programa y los servicios incluidos. No obstante, el programa no es un sistema de salud universal y tampoco cubre a todas las personas que pudieran caracterizarse como “pobres” Medicaid Program (2011).

del tratamiento en estudio y la atención de la salud de manera regular, periódica y previsible, por un tiempo determinado. Como muestra el ejemplo del Departamento de Salud de los Estados Unidos, el sistema norteamericano incluye instituciones como los seguros de salud de cobertura privada y el programa de salud Medicaid de financiación pública destinado a ciertos grupos de personas de bajos recursos. También incluye otras instituciones como la Ley Ryan White que financia programas de “último recurso” solo para personas que sufren de VIH/SIDA y sus familiares y complementa la cobertura de salud para las personas que no tienen seguro o tienen un seguro insuficiente. Por último, el sistema de continuidad de tratamiento beneficioso también incluiría programas financiados por las compañías farmacéuticas. Estos programas proveen el tratamiento en estudio a personas que no han podido acceder a la investigación (programa de uso compasivo) o proveen el tratamiento registrado y disponible para la venta a los ex participantes de los ensayos u otras personas que lo necesitan y no cuentan con la capacidad de pago (programa de asistencia al paciente o programas de donación).

El sistema continuidad de tratamiento de los Estados Unidos descrito por el DHHS solo hace referencia a la continuidad de antirretrovirales para los sujetos de investigación con VIH/SIDA. Otros tipos de enfermedades no cuentan con los mismos recursos sociales. Así, la cobertura de los sistemas de continuidad de tratamiento beneficioso varía de acuerdo a los tipos de enfermedades. Además, los sistemas de continuidad de tratamiento beneficioso pueden tener lagunas (p. e., una persona no es alcanzada por ninguno de los programas disponibles y no cuenta con la capacidad de pago necesaria) y/o redundancias (p. e., una misma persona califica para acceder al tratamiento beneficioso en diferentes programas).

En el año 2005, Christine Grady, especialista en ética de la investigación del Departamento de Bioética de los NIH, publicaba un artículo titulado “*El desafío de garantizar la continuidad de acceso posinvestigación al tratamiento beneficioso*”.⁵⁵ En este artículo, Grady reconocía que a pesar de los esfuerzos de los investigadores y patrocinadores para garantizar la continuidad del tratamiento, “no existe un sistema establecido para garantizar la continuidad del tratamiento”. En palabras de Grady:

La obligación moral de asegurar que un tratamiento beneficioso se continúa podría ser cumplida refiriendo a un participante de la investigación como Sam a un médico que pueda recetar el medicamento y, cuando sea necesario, tomando medidas a través del

⁵⁵ “The challenge of assuring continued post-trial access to beneficial treatment”. Grady (2005).

patrocinador o de un laboratorio farmacéutico para proporcionar la droga [mientras no está disponible para su comercialización]. Pero ¿qué ocurre si es poco probable que el fármaco sea registrado en la jurisdicción en el futuro inmediato? ¿Y qué pasa si, incluso cuando el medicamento está autorizado, Sam o alguien como él no es capaz de pagarlo? El crecimiento en la investigación colaborativa internacional ha llamado la atención sobre este problema debido a la realidad de la limitada disponibilidad y el acceso a tratamiento médico en muchos países en desarrollo. También es un problema importante en países como Estados Unidos, donde los servicios de salud están disponibles de modo desparejo. (Grady 2005:431, traducción personal).⁵⁶

Así, entre los especialistas de ética de la investigación, se reconoce que el problema de la obligación de continuidad no es un problema exclusivo de las investigaciones internacionales en países en desarrollo, sino que un problema ético similar al que se enfrentaba Cleaton-Jones en Sudáfrica a finales de la década de 1990, también puede darse en un país desarrollado como los Estados Unidos donde el conjunto de instituciones que forman parte de lo que llamé sistema de continuidad de tratamiento beneficioso no llegan a cubrir todas las lagunas.

Hasta aquí, se ha analizado el principal caso ejemplar de continuidad de tratamiento beneficioso (antirretrovirales para VIH/SIDA) y se ha intentado mostrar que es un problema tanto en países en desarrollo (Sudáfrica) como en países desarrollados (Estados Unidos). En la próxima sección, analizaré el caso de la continuidad de tratamiento en la investigación con cáncer.

2.2. Continuidad de tratamiento en investigación en cáncer

Uno de los casos ejemplares de continuidad de tratamiento beneficioso en la investigación con cáncer son los ensayos con imatinib para la leucemia mieloide crónica (LMC) a finales

⁵⁶ “The moral obligation to assure that beneficial treatment is continued might well be fulfilled by referring a research participant like Sam to a physician who can prescribe the drug and, when necessary, by making provisions through the sponsor or a pharmaceutical company to provide the drug in the interim. But what if the drug is unlikely to be licensed in the jurisdiction for the foreseeable future? And what if, even if the drug is licensed, Sam or someone like him will not be able to afford it? Growth in international collaborative research has called attention to this problem because of the reality of limited availability and access to medical treatment in many developing countries. It is also an important issue in countries like the United States, where health care services are unevenly available”. Grady (2005, p. 431).

de la década de 1990.⁵⁷ Gina Kolata, periodista del New York Times, presenta el caso de Jay Weinstein, un sujeto de investigación que ingresó a la fase I de los ensayos de imatinib cuando se llamaba STI571:

Jay Weinstein descubrió que padecía leucemia mieloide crónica en 1996, dos semanas antes de su boda. Era bombero en Nueva York, y creía tener una salud de hierro. Pero descubrió que sus opciones de curación eran escasas. El único tratamiento que podía salvarlo era el trasplante de médula ósea, pero para eso necesitaba un donante, y él no lo tenía. En 1999, su enfermedad se acercaba a la fase terminal. Tal vez le quedaran semanas de vida. Entonces tuvo un golpe de suerte. Consiguió convertirse en uno de los últimos pacientes que entraron en el estudio preliminar de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón para probar un fármaco experimental. Weinstein sigue vivo y sigue tomando el medicamento imatinib, comercializado con el nombre de Gleevec. Su fabricante, Novartis, se lo proporciona gratuitamente por haber participado en el ensayo clínico. Kolata (2005).

Ruth Macklin, especialista en ética de la investigación, toma el caso presentado por Kolata y lo convierte en un caso ejemplar para discutir el problema de la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso.⁵⁸ En el caso de imatinib para LMC presentado por Kolata y Macklin, el patrocinador (Novartis) asume la carga de proveer gratuitamente el tratamiento beneficioso (imatinib) para Jay Weinstein, el bombero de Nueva York, mediante el mecanismo de incorporar a Jay en las distintas fases del estudio y luego mediante el programa de ayuda a los pacientes de Novartis.

No obstante, uno podría preguntarse sobre las lagunas del sistema de continuidad de tratamiento beneficioso para la LMC. El caso de imatinib se parece al caso antirretrovirales

⁵⁷ Medline Plus caracteriza la leucemia mieloide crónica de la siguiente manera: “Es un cáncer que comienza dentro de la médula ósea, el tejido blando en el interior de los huesos que ayuda a formar las células sanguíneas. El cáncer crece a partir de las células que producen los glóbulos blancos. [...] La leucemia mielógena crónica ocurre casi siempre en adultos de mediana edad y en niños. Generalmente está asociada con una anomalía cromosómica llamada cromosoma Filadelfia. [...] Un medicamento llamado imatinib (Gleevec) es la terapia de primera línea para cualquier persona con leucemia linfocítica crónica y es una pastilla que se toma por vía oral. Está asociada con tasas muy altas de remisión y sobrevida. Los nuevos medicamentos similares a Gleevec abarcan dasatinib (Sprycel) y nilotinib (Tasigna). Algunas veces, se utiliza temporalmente un medicamento de quimioterapia llamado hidroxycarbamida (Hydrea) para reducir el conteo de glóbulos blancos si está muy alto en el momento del diagnóstico. La fase de crisis hemoblástica es muy difícil de tratar, debido a que está marcada por un conteo muy alto de glóbulos blancos inmaduros (células leucémicas). Se trata de manera similar a la leucemia mielógena aguda (LMA) o a la leucemia linfocítica aguda (LLA). La única cura conocida para la leucemia mielógena crónica es un trasplante de médula ósea o un trasplante de células madre. Usted debe analizar las opciones en detalle con su oncólogo”. Leucemia mielógena crónica (2011).

⁵⁸ Macklin (2006). Petryna (2009, p. 150) también menciona el caso del imatinib en Brasil relacionado al problema de la continuidad de tratamiento beneficioso.

en Sudáfrica, en que las investigaciones introdujeron un tratamiento novedoso que logró cronificar lo que antes era una enfermedad mortal.⁵⁹ Esto obliga a que las personas que comienzan con el tratamiento tengan que tomarlo todos los días para mantener la enfermedad controlada. La otra similitud, es que tanto los antirretrovirales como el imatinib, tienen un alto costo. En otro artículo del *New York Times* publicado durante el año 2010 sobre cómo es vivir con LMC en Estados Unidos se afirmaba que el costo del tratamiento era de 98.000 dólares anuales.⁶⁰ Los seguros de salud privados pueden ser una alternativa, no obstante, no todos los sujetos tienen un seguro de salud apropiado o cuentan con la capacidad de pago necesaria. Incluso los sujetos que cuentan con algún tipo de cobertura, ya sea por seguros privados o programas públicos (p. e., Medicare), pueden tener que hacerse cargo de parte del costo del tratamiento en lo que se conoce como “agujero de la dona” [donut hole] en los seguros de salud.⁶¹

Como se señala en el sitio web de Novartis, el “Programa internacional Gleevec/Glivec (imatinib mesilato) de ayuda a los pacientes” (GIPAP) ocupa un lugar importante para lidiar con las lagunas de lo que llamo sistema de continuidad de tratamiento beneficioso.⁶² Sin embargo, aunque los programa de donación puedan cumplir una función en la provisión continuidad de tratamiento beneficioso, en general el fin de estos programas de donación es limitado en el tiempo y debe ser coordinado con el sistema de salud de las sociedades donde se realizan las investigaciones.⁶³

Como señala Oliveira Cezar, los programas de donación requieren que los participantes soliciten una renovación tras determinado período de tiempo (p. e. tres meses) creando una situación incierta para el beneficiario de dichos programas.⁶⁴ Técnicamente, los programas de donación o ayuda pueden ser terminados de manera unilateral por parte del patrocinador. Por esto la autora señala que en Brasil, donde se cuenta con un sistema de salud universal y garantías constitucionales del derecho a la salud, los sujetos de investigación o sus familiares

⁵⁹ “Before 2000, fewer than half of C.M.L. patients survived seven years; now nearly 90 percent are alive seven years after diagnosis and, like Barry, lead relatively normal lives. [...] ‘C.M.L. has become a chronic disease leading to a normal life span in the majority of patients,’ Dr. Elias Jabbour of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center said last month in a teleconference workshop sponsored by CancerCare. ‘As for quality of life, among more than 3,000 patients who have been followed now for almost 10 years, there’s been no significant increase in the incidence of infection, other cancers or other causes of death when compared to the normal population’”. Brody (2010).

⁶⁰ Brody (2010).

⁶¹ Brody (2010).menciona el problema del “doughnut hole” o “laguna en la cobertura” de los programas de Medicare en relación al imatinib.

⁶² Novartis Argentina (2011)

⁶³ Ver comentario a los artículos 36 y 37 de *Human Rights Guidelines for Pharmaceutical Companies in relation to Access to Medicines*, United Nations (2008).

⁶⁴ Oliveira Cezar (2009, p. 205).

buscan acceso permanente, seguro y previsible al tratamiento beneficioso en el sistema de salud mediante acciones judiciales. Además, existe cierta evidencia de que los propios programas de donación instruirían a los beneficiarios para que consigan el tratamiento beneficios por la vía judicial.⁶⁵ Esto ha llevado a lo que se conoce como el problema de judicialización del acceso a la salud⁶⁶, muy bien descrito por Wang y Motta Ferraz:

En Brasil [...] los pacientes que participan en ensayos clínicos pueden demandar, con una alta probabilidad de éxito, ya sea a la compañía farmacéutica (litigio "A" [...]) o al Estado (litigio "B" [...]) para obligarlos a seguir proporcionando el medicamento experimental. Esto ha provocado, a su vez, las demandas adicionales en las que el Estado o la empresa farmacéutica, al ser demandados por el paciente, se demandan mutuamente tratando de transferir la responsabilidad de proporcionar el tratamiento experimental. Así pues, hay casos en los que las empresas farmacéuticas, cuando son demandados por los pacientes, tratan de llevar al Estado dentro de la demanda legal para reemplazarlo como la parte acusada (litigio "C" [...]), y también los casos en que el Estado, después de ser judicialmente condenados a proporcionar tratamiento posinvestigación, demandó a las compañías farmacéuticas que realizaron los ensayos afirmando que las guías brasileñas les atribuyen a ellos [las compañías farmacéuticas] la responsabilidad de esta provisión (litigio "D"[...]). (Wang y Motta Ferraz 2012:189)

Determinar quién tiene que garantizar la continuidad de tratamiento beneficioso por la vía judicial, aunque es un derecho de los agentes en una sociedad democrática (sujetos de investigación, patrocinadores, Estado, etc.) puede ser poco eficiente o incluso injusto. Sin una regulación balanceada que coordine el sistema de investigación en salud y el sistema de atención de la salud, es posible que la sustentabilidad de ambos se vea perjudicada.

⁶⁵ El presente testimonio de un investigador da cuenta de la inestabilidad del programa de donación para el caso de continuidad de tratamiento de recambio de enzimas para un sujeto con mucopolisacaridosis: “[Juez] ¿Y cuál era la recomendación cuando terminaba el estudio? ¿Que las personas busquen abogados para interponer un recurso [acción judicial] para obtener el medicamento? ¿Había recomendación en este sentido? Testigo: Nosotros no hacemos ninguna recomendación a la familia de ir a buscar un abogado, pero, por supuesto, se les explica cuáles son las opciones que tienen para obtener el medicamento. Para esta investigación, como hubo suministro de la medicación por algún tiempo después de finalizada la investigación, se podía acceder [...] [D]espués esta medicación fue proporcionada por un período limitado, era un período de tres meses y luego tenía que solicitar su renovación. Entonces, como siempre había una cuestión de la renovación cada tres meses, era algo incierto, no era... nosotros [solo] presentamos las opciones que ellos tenían para obtener el medicamento en forma más permanente”. Oliveira Cezar (2009, p. 205, n. 538), traducción personal del portugués.

⁶⁶ Ver también Petryna (2009, pp. 150-3)

2.3. Otros casos ejemplares de continuidad de tratamiento

En el año 1999, Gina Kolata y Kurt Eichenwald presentan la referencia más temprana al problema de continuidad de tratamiento en países desarrollados que no trata de ensayos de VIH/SIDA o cáncer.⁶⁷ El artículo de Kolata y Eichenwald presenta el caso de personas sin seguro o con seguro insuficiente que sufren de enfermedades crónicas, no necesariamente mortales, pero que sin tratamiento apropiado pueden ser altamente incapacitantes, como el asma, la artritis, la bronquitis crónica y la acidez estomacal. Los autores afirman que estas personas sin seguro o con seguro de salud insuficiente se inscriben en ensayos clínicos para acceder a tratamiento experimental que podría resultar beneficioso para su condición, además de exámenes y diagnósticos por especialistas, ya que no podrían acceder a esta atención de otra manera.

Como vimos más arriba, el caso de ensayos clínicos de antirretrovirales para VIH/SIDA en Sudáfrica es reconocido por los especialistas como el caso ejemplar de obligación de continuidad de tratamiento. No obstante, una vez analizado este caso, fue posible reconocer un problema similar en los EE.UU. con antirretrovirales para VIH/SIDA. Ocurre lo mismo con los casos de continuidad de tratamiento para enfermedades crónicas como las mencionadas en el artículo de Kolata y Eichenwald (asma⁶⁸, artritis⁶⁹, bronquitis crónica y acidez de estómago) y también en el caso del imatinib presentado por Kolata y Macklin de leucemia mieloide crónica (LMC).⁷⁰ A esta lista también pueden agregarse otros casos que han sido discutidos o mencionados en la bibliografía en relación con el problema de la continuidad de tratamiento beneficioso, a saber, los ensayos clínicos de tratamientos para la diabetes mellitus⁷¹, la hipertensión arterial⁷², la osteoporosis⁷³, la depresión⁷⁴, la osteomielitis crónica⁷⁵; algunos tipos de cáncer⁷⁶; y para enfermedades raras, como la enfermedad de Gaucher⁷⁷ y la mucopolisacaridosis (MPS).⁷⁸

⁶⁷ Kolata y Eichenwald (1999). El artículo está citado en Sofaer y Strech (2011) como parte de la bibliografía que pertenece al campo de la ética de acceso posinvestigación.

⁶⁸ Este caso también lo trata Pace et al. (2003).

⁶⁹ Este caso también lo menciona Dainesi (2011).

⁷⁰ Macklin (2006).

⁷¹ Sofaer et al. (2009), Dainesi (2011).

⁷² Dainesi (2011).

⁷³ Dainesi (2011).

⁷⁴ Sofaer et al. (2009).

⁷⁵ Agradezco a Inés Bignone por señalarme este ejemplo. De acuerdo con Medline Plus: “Es una infección ósea aguda o crónica. [...] La infección ósea puede ser causada por bacterias (más común) o por hongos (menos común). La infección también puede propagarse a un hueso desde la piel, los músculos o tendones infectados próximos al hueso, como en la osteomielitis que ocurre bajo una úlcera (llaga) cutánea crónica. La infección que causa la osteomielitis también puede empezar en otra parte del cuerpo y puede propagarse al hueso a través de la

Como se señaló más arriba, en la selección de casos de continuidad de tratamiento beneficioso, utilicé como criterio metodológico restringirme a ensayos clínicos con intervenciones terapéuticas. Y luego intenté dar una lista no exhaustiva de enfermedades o condiciones en las que se encontraban ejemplos de obligación de continuidad de tratamiento beneficioso. No obstante, utilizar a las “enfermedades” como la unidad de análisis principal del problema de continuidad de tratamiento beneficioso puede ser engañoso. En una discusión con un grupo de investigadores sobre el problema de continuidad de tratamiento, me fue sugerido que los ensayos de nuevas moléculas para trasplantes de órganos (p. e., ensayos de trasplante renal, de hígado y de corazón) podían ser buenos candidatos como caso de continuidad de tratamiento hacia los sujetos de investigación. No obstante, los tratamientos experimentales en ensayos de trasplantes no apuntan a ninguna “enfermedad” sino todo lo contrario: los rechazos de órganos no son una patología sino parte del

sangre. Una lesión actual o pasada puede haber hecho que el hueso afectado sea más propenso a desarrollar la infección. Una infección ósea también puede empezar después de una cirugía del hueso, sobre todo si la intervención se realiza después de una lesión o si se colocan varillas o placas de metal en el hueso. En los niños, por lo general, se afectan generalmente los huesos largos, mientras que en los adultos se afectan más comúnmente los pies, los huesos de la columna (vértebras) y las caderas (pelvis)”. Osteomielitis (2011).

⁷⁶ Macklin (2006), Petryna (2009).

⁷⁷ Petryna (2009), Oliveira Cezar (2009). Medline Plus define la enfermedad de Gaucher de la siguiente manera: “Es un trastorno genético poco común en el cual una persona carece de una enzima llamada glucocerebrosidasa. [...] La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario que afecta a un estimado de 1 por cada 50.000 a 1 por cada 100.000 personas en la población general. La población de mayor riesgo de ser afectada son los judíos oriundos de Europa Central y Oriental (asquenazíes). Es una enfermedad autosómica recesiva, lo que significa que la madre y el padre tendrían que transmitirle una copia anormal del gen al niño para que este desarrolle la enfermedad. El padre que porta silenciosamente una copia anormal del gen se denomina portador. La falta de la enzima glucocerebrosidasa hace que se acumulen sustancias dañinas en el hígado, el bazo, los huesos y la médula ósea. Estas sustancias impiden que células y órganos funcionen apropiadamente. Existen 3 subtipos de la enfermedad de Gaucher. La enfermedad tipo 1 es la más común e involucra enfermedad ósea, anemia, agrandamiento del bazo y trombocitopenia. Esta enfermedad afecta tanto a los niños como a los adultos y es más común en la población judía asquenazí. La enfermedad tipo 2 generalmente comienza durante la lactancia con un compromiso neurológico grave y es una forma que puede llevar a una muerte rápida y temprana. La enfermedad tipo 3 puede causar problemas en el hígado, el bazo y el cerebro, pero los pacientes pueden vivir hasta la edad adulta.” Enfermedad de Gaucher (2011).

⁷⁸ Boy et al. (2011), Oliveira Cezar (2009). Medline Plus define la mucopolisacaridosis de la siguiente manera: “Los mucopolisacáridos son cadenas largas de moléculas de azúcar que se encuentran a lo largo de todo el cuerpo, a menudo en las mucosidades y en el líquido alrededor de las articulaciones. [...] Cuando el cuerpo no puede descomponer los mucopolisacáridos, se presenta una afección llamada mucopolisacaridosis (MPS). La MPS se refiere a un grupo de trastornos hereditarios del metabolismo. Las personas con MPS no tienen nada o no tienen suficiente cantidad de una sustancia (enzima) necesaria para descomponer las cadenas de la molécula de azúcar. Las formas de MPS abarcan: Síndrome de Hunter, Síndrome de Hurler, Síndrome de Scheie, Síndrome de Sanfilippo, Síndrome de Morquio. Estas afecciones provocan que los mucopolisacáridos se acumulen en tejidos del cuerpo. Esto puede dañar órganos, incluyendo el corazón. Los síntomas pueden ir de leves a graves y pueden incluir: rasgos faciales anormales, deformaciones de los huesos, cartílagos y tejido conectivo, retardo mental” Mucopolisacáridos (2011).

funcionamiento biológico normal.⁷⁹ De aquí, se sigue la necesidad de tomar el recorte metodológico esbozado más arriba con mucho cuidado.

Para mostrar que hay una identidad en el problema que intento tratar, apelé al método de los casos ejemplares para definir el objeto de mi trabajo. Esto da una lista bastante amplia de casos ejemplares de ensayos clínicos en los cuales debería considerarse si es apropiado que los sujetos continúen con el tratamiento beneficioso una vez finalizados los ensayos. A su vez, permite mediante el método de analogía extenderla aún más a nuevos o futuros casos de investigaciones con seres humanos. También intenté establecer el punto de que la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso (tratamiento en estudio u otra atención de la salud apropiada) hacia los sujetos de investigación no es exclusivamente un problema de justicia global o internacional, ni un problema que ocurre solo en los países desarrollados. Esto mostraría que el problema tiene un fuerte componente de justicia distributiva a nivel de las instituciones domésticas de la sociedad donde se realizan las investigaciones.

3. Conclusión

Como se afirmó en la introducción, el campo de la ética del acceso posinvestigación es un campo reciente de estudio, de aquí la dificultad de delimitar sus bordes con precisión y tener un vocabulario único entre los diferentes profesionales que trabajan en este campo.

Con el objetivo de unificar criterios, en la sección 1 de este trabajo introduce una taxonomía de las obligaciones éticas de acceso posinvestigación, realicé un relevamiento histórico del concepto y analicé el término “obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación”. No obstante, sabiendo que esto no es suficiente, en la sección 2 presenté los que considero son los casos ejemplares de la bibliografía de la ética del acceso posinvestigación para reducir las posibles confusiones. En esta sección se intentó mostrar: (1) que el problema de la continuidad de tratamiento beneficioso es un problema general que afecta tanto a países desarrollados como a países en desarrollo (p.e., casos VIH/Sida en Sudáfrica y Estados Unidos); (2) que el problema de continuidad de tratamiento beneficioso no es sólo un problema para las investigaciones en VIH/SIDA, sino que también existe en un conjunto amplio de áreas de investigación (cáncer, Gaucher, MPS, etc.); y (3) que independientemente del alto o bajo costo del tratamiento en estudio u otra atención de la salud apropiada, la capacidad de pago de los ex sujetos de

⁷⁹ Agradezco especialmente a Federico Lanoel por las sugerencias.

investigación y el sistema de salud al que tienen acceso influye al momento de garantizar o no la continuidad de tratamiento beneficioso una vez finalizado un ensayo clínico (cáncer, asma, artritis, etc.).

No espero haber cubierto todo lo necesario sino marcar un posible camino y delimitar de forma un poco más firme el campo para el estudio de la obligación de continuidad de tratamiento hacia los sujetos de investigación. Tampoco creo haber profundizado demasiado en los aspectos más relacionados con los detalles técnicos de las investigaciones ni en los problemas particulares que genera la obligación de continuidad de tratamiento beneficioso. Este es un trabajo que necesariamente tiene que ser realizado de manera interdisciplinaria. No obstante, el trabajo realizado ha sido necesario porque no existe a la fecha ningún estudio que analice el concepto de continuidad de tratamiento beneficioso.

Cuando uno intenta llevar a la práctica los principios éticos o al menos pensarlos mucho más cerca de los fenómenos reales, como ocurre con la ética de la investigación con seres humanos, la experiencia se resiste. No creo que sea lamentable la complejidad de la realidad. Es un hecho. Es una actitud humana natural que nos lamentemos al darnos cuenta de que tras haber dedicado mucho tiempo a analizar un problema, aún no seamos capaces de poder explicarlo. A esta disposición del ánimo, le puede seguir la de frustración por no haber alcanzado ciertos objetivos que tal vez ingenuamente nos habíamos propuesto. No obstante, me gustaría detenerme en una actitud posterior, más positiva, la humildad teórica.⁸⁰ Reconocer que la realidad se resiste a ser analizada no solo genera que nos lamentemos o nos frustremos. También puede darnos la humildad necesaria para discutir públicamente como individuos en una sociedad global las preguntas éticas y políticas que nos plantea la investigación científica en salud humana.

Agradecimientos

A Florencia Luna por su apoyo constante y por haber dirigido mi tesis de doctorado en filosofía de la que extraje gran parte del material para este capítulo. Al equipo de trabajo en bioética y ética de investigación de FLACSO Argentina, Julieta Arosteguy, Julieta Manterola, Natalia Righetti, Florencia Santi, y Sol Terlizzi. Todos los errores son mi responsabilidad, aunque no podría decir lo mismo de los aciertos. También a la sociedad argentina quien a

⁸⁰ La idea de humildad teórica me fue sugerida por la lectura de Jasanoff (2003). Agradezco a Luis Justo por la referencia.

través del CONICET y una beca de posgrado (2012-2014) me permite continuar con mi línea de investigación sobre las obligaciones éticas en ética de la investigación en salud humana.

Referencias bibliográficas

- AMM (Asociación Médica Mundial) (2000), *Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, quinta versión.
- AMM (Asociación Médica Mundial) (2004), *Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, quinta versión con notas aclaratorias.
- AMM (Asociación Médica Mundial) (2008), *Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, sexta versión <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>
- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (2010) “Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica”, Disposición 6677/2010, http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf
- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (2012) “Régimen especial de acceso de los sujetos al tratamiento en investigación con posterioridad a la finalización de los estudios de farmacología clínica autorizados por ANMAT”, http://opinion_publica.anmat.gov.ar/proyecto_muestra.php?proyecto=71
- Bloch, C. (2009) “Circular N° 9 del Ministerio de Salud de la Nación”, Departamento de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la República Argentina, <http://es.scribd.com/doc/74882826/Circular-No-9-2009-SIDA-Protocolos-Bloch>
- Boy, R. et al. (2011) “Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I”, *Journal of Medical Ethics* vol. 37, no. 4, pp. 233 - 239.
- Brody, J. (2010, 18 de enero) “Living with a formerly fatal blood cancer” *The New York Times* <http://www.nytimes.com/2010/01/19/health/19brod.html>
- Busse, P. (1997) “Strident, but essential: the voices of people with AIDS”, *British Medical Journal*, vol. 314, no. 7084, p. 888-889.
- CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) en colaboración con la OMS (Organización Mundial de la Salud) (2002) *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*, traducción al español, http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm
- Cleaton-Jones, P. E. (1997) “An ethical dilemma. Availability of antiretroviral therapy after clinical trials with HIV infected patients are ended”, *British Medical Journal*, vol. 314, no. 7084, p. 887-888.
- Comisión Nacional de Bioética (2010) “Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación”, <http://www.ccinshae.salud.gob.mx/descargas/Investigacion/guiacei.pdf>

- Dainesi, S. (2011) “Fornecimento de medicamentos pós-pesquisa”, Tesis de doctorado, Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo, orientador: Moisés Goldbaum <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-17062011-154214/publico/SoniaMansoldoDainesi.pdf>
- Dainesi, S. y Goldbaum, M. (2011) “Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica – Revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais”, *Rev Assoc Med Bra*, vol. 57, no. 6, pp. 710-716.
- Dainesi, S. y Goldbaum, M. (2012) “Post-trial access to study medication: a Brazilian e-survey with major stakeholders in clinical research”, *Journal of Medical Ethics*, Online First, pp. 1-6.
- DHHS (Department of Health and Human Services) (2005) *Questions and Answers Regarding Guidance for Addressing the Provision of Antiretroviral Treatment for Trial Participants Following their Completion of NIH-Funded HIV Antiretroviral Treatment Trials in Developing Countries*, <http://grants.nih.gov/grants/policy/antiretroviral/QandA.htm>
- Emanuel, E. J., Wendler, D. y Grady, C. (2008) “An ethical framework for biomedical research”, en Emanuel, E. J., Grady, C., Crouch, R. A., Lie, R., Miller, F., y Wendler, D. (eds.) (2008), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, pp. 123-135, New York: Oxford University Press.
- Enfermedad de Gaucher (2011) en *Medline Plus*, Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000564.htm>
- EudraLex (2006) “Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (Rev 1)”, *Volume 10 Clinical trials guidelines*, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf
- Fleischacker, S. (2004) *A short history of distributive justice*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Grady, C. (2005) “The challenge of assuring continued post-trial access to beneficial treatment”, *Yale Journal of Health Policy, Law and Ethics*, vol. 5, no. 1, pp. 425-435.
- Inyección de Zidovudina (2011) en *Medline Plus*, Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a601168-es.html>
- Jasanoff, S. (2003) “Technologies of humility: citizen participation in governing science”, *Minerva*, vol. 41, no. 3, pp. 223-244.
- Kaiser Family Foundation (2013) “South Africa. Fast Facts. People with HIV/AIDS”, en <http://www.globalhealthfacts.org/>
- Kolata, G. y Eichenwald, K. (1999, 22 de junio). “Stopgap medicine, a special report: for the uninsured, drug trials are health care”, *New York Times*, <http://www.nytimes.com/1999/06/22/business/stopgap-medicine-a-special-report-for-the-uninsured-drug-trials-are-health-care.html?pagewanted=all&src=pm>
- Kolata, G. (2005, 27 de diciembre) “Slowly, cancer genes tender their secrets”, *The New York Times*, <http://www.nytimes.com/2005/12/27/health/27canc.html?pagewanted=print> . Versión en español (2006, 21 de febrero), “Los genes del cáncer muestran sus

secretos”,

El

País,

<http://www.elpais.com/articulo/salud/genes/cancer/muestran/secretos/elpepusocal/20060221elpepisa1/1/Tes?print=1>

- Lavery, J. (2008) “The obligation to ensure access to beneficial treatments for research participants at the conclusion of clinical trials” en Emanuel, E.; Grady, C; Crouch, R., et al. (eds.), *The Oxford textbook of clinical research ethics*, pp. 697-710, Nueva York: Oxford University Press.
- Leucemia mielógena crónica (2011) en *Medline Plus*, Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos <http://bit.ly/tatBMU>
- Macklin, R. (2004) *Double standards in medical research in developing countries*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Macklin, R. (2006) “The Belmont principle of justice: an idea whose time has come”, APA Newsletter on Philosophy and Medicine, vol. 5, no. 2, pp. 4-5, http://www.apaonline.org/documents/publications/v05n2_Medicine.pdf
- Mastroleo, I. (2008) “El principio de acceso posinvestigación en la revisión 2008 de la Declaración de Helsinki”, *Perspectivas Bioéticas*, año 13, no. 24-25, pp. 140-157, publicado julio de 2009, <http://bit.ly/post-trial-helsinki-2008>
- Mastroleo, I. (2012) “La obligación de continuidad de tratamiento beneficioso hacia los sujetos de investigación”, tesis de doctorado, Universidad de Buenos Aires.
- Mastroleo, I. (2012b) “Guías para los comités de ética de investigación del Reino Unido sobre atención de la salud después de la investigación: un comentario crítico sobre la traducción al español del borrador versión 8.0”, *Perspectivas Bioéticas*, aceptado para publicación.
- Medicaid Program (2011) “Centers for Medicare & Medicaid Services”, <https://www.cms.gov/medicaidgeninfo/>
- Millum, J. (2011) “Post-trial access to antiretrovirals: Who owes what to whom?”, *Bioethics*, vol. 25, no. 3, pp. 145-154.
- Ministerio de Salud argentino (2011) “Guía para Investigaciones con Seres Humanos”, Resolución 1480/2011, http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.pdf
- Mucopolisacáridos (2011) en *Medline Plus*, Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002263.htm>
- NIH (National Institutes of Health) (2011) “Office of the budget”, <http://officeofbudget.od.nih.gov/index.htm>
- Novartis Argentina (2011) “Responsabilidad social empresaria. Compromiso con los pacientes”, <http://www.ar.novartis.com/novartis-argentina/responsabilidad-social-empresaria/compromiso-con-los-pacientes.shtml>
- Nuffield Council on Bioethics (2002), *The ethics of research related to healthcare in developing countries*, en http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/errhdc_fullreport001.pdf

- Oliveira Cezar, D. (2009) “Obrigação de fornecimento do medicamento após a conclusão de pesquisa”, tesis de doctorado en derecho, orientador: Judith Hofmeister Martins Costa, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Oliveria Cezar, D. (2012) *Pesquisa com medicamentos: aspectos bioéticos*, Rio Grande do Sul: Saravia. índice disponible en <http://www.senado.gov.br/senado/biblioteca/servicos/getSumario.asp?cod=4400&tipo=A> [consultado 23 de noviembre de 2012]. Basado en Oliveira Cezar, D (2009) “Obrigação de fornecimento do medicamento após a conclusão de pesquisa” tesis de doctorado en derecho, orientador: Judith Hofmeister Martins Costa, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Osteomielitis (2011) *Medline Plus*, Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000437.htm>
- Pace, C., Miller, F. G., Danis, M. (2003) “Enrolling the uninsured in clinical trials: an ethical perspective”, *Critical Care Medicine*, vol. 31, no. 3.
- Páez-Moreno, R. (2012) “Justa distribución de beneficios en las declaraciones internacionales de ética en investigación”, *Salud Pública México*, vol. 54, no. 6, pp. 637-643, <http://bvs.insp.mx/rsp/files/File/2012/VOL%2054%20No%206/9etica.pdf>
- Raphael, D. D. (2001) *Concepts of justice*, Oxford: Clarendon Press.
- Ryan White CARE Act (2011) en *Wikipedia, La enciclopedia libre*, http://en.wikipedia.org/wiki/Ryan_White_Care_Act
- Sachs, B. (2011) “Going from principles to rules in research ethics”, *Bioethics*, vol. 25, no. 1 pp. 9-20.
- Schroeder, D. (2008) “Post-trial obligations”, *RECIIS*, vol. 2, suplemento, pp. 63-73, <http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/download/210/188>
- Schroeder, D. y Gefenas, E. (2011) “Realizing benefit sharing - the case of post-study obligations”, *Bioethics*, avance de publicación online, doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01857.x.
- Schuklenk, U. (2004) “The standard of care debate: against the myth of an 'international consensus opinion'”, *Journal of medical ethics*, vol. 30, pp. 194-197.
- Síntesis de la legislación de la UE (2011) “Autorización y control de los medicamentos – Agencia Europea de Medicamentos”, en http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/122149_es.htm
- Sofaer, N. et al. (2009) “Subjects’ views of obligations to ensure post-trial access to drugs, care, and information: Qualitative results from the Experiences of Participants in Clinical Trials (EPIC) Study” *Journal of medical ethics*, vol. 35, no. 3, pp. 183-188.
- Sofaer, N. y Strech, D.(2011) “Reasons why post-trial access to trial drugs should, or need not be ensured to research participants: a systematic review”, *Public Health Ethics*, vol. 4, no. 2, pp. 160-184, <http://phe.oxfordjournals.org/content/4/2/160.full.pdf+html>
- Sofaer, N., Lewis, P. y Davies, H. (2012) “Care after research: a framework for NHS RECs”, *Guidelines on post-trial access for Research Ethics Committees of the UK’s National Health Service (NHS)*, 8th draft, manuscrito. Versión en español: Ignacio Mastroleo (trad.) (2012) “Atención después de la investigación: un marco para los comités de ética de la investigación del NHS”, *Guías sobre acceso posinvestigación para los*

- comités de ética de la investigación del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, 8vo. borrador, *Perspectivas Bioéticas*, no. 33, aceptado para publicación.
- Thiers F. A., Sinskey, Anthony J. y Berndt, E. R. (2008) “Trends in the globalization of clinical trials”, *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 7, no. 1, pp. 13-14.
- UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) (2005) *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*, en <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001428/142825s.pdf>
- United Nations (2008) *Human Rights Guidelines for Pharmaceutical Companies in relation to Access to Medicines*, http://www.essex.ac.uk/human_rights_centre/research/rth/docs/Final_pharma_for_website.pdf
- Wang, D. y Motta Ferraz, O. (2012) “Pharmaceutical Companies vs. the State: Who Is Responsible for Post-Trial Provision of Drugs in Brazil?”, *Journal of Law, Medicine & Ethics*, vol. 4, no. 2, pp. 188-196.
- Wertheimer, A. (2010) *Rethinking the ethics of clinical research: widening the lens*, Nueva York: Oxford University Press.
- Wolinsky, H. (2006) “The Battle of Helsinki” *EMBO reports*, vol. 7, no. 7, pp. 670–672, <http://www.nature.com/embor/journal/v7/n7/full/7400743.html>
- Zong, Z. (2008) “Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries?”, *Journal of Medical Ethics*, vol. 34, no. 3, pp. 188-192.
- Zong, Z. (2008b) “Guidelines relating to post-trial provision”, *Journal of Medical Ethics*, Apéndice electrónico a Zong (2008), <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/34/3/188/DC1>
- Zukerfeld, M. (2010) “El materialismo cognitivo y la tipología de los conocimientos”; vol. 1 de *Capitalismo y Conocimiento: Materialismo Cognitivo, Propiedad Intelectual y Capitalismo Informacional*, <http://capitalismoyconocimiento.files.wordpress.com/2010/12/volumen-i-el-materialismo-cognitivo-y-la-tipologc3ada-del-conocimiento1.pdf>
- Zukerfeld, M. (2011) “Hacia la medición del Sector Información y el Trabajo Informacional”, manuscrito.