



FLACSO
ARGENTINA

ÁREA DE ÉTICA, DERECHOS Y BIENES PÚBLICOS GLOBALES
POSGRADO - MAESTRÍA EN BIOÉTICA

Título de la Tesis:

**ENFERMEDADES POCO FRECUENTES
REFLEXIONES, DILEMAS Y CAMINOS**

Tesista: IDA CRISTINA GUBERT

Directora de Tesis: PATRICIA SOROKIN

Tesis para optar por el grado académico de MAESTRÍA EN BIOÉTICA

Fecha: 22/09/2020

LA ESPERANZA ES UNA DROGA ALUCINÓGENA

Rubem Alves (1933-2014)

LISTADO DE ABREVIATURAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

CEI – COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

CI – CONSENTIMIENTO INFORMADO

CIOMS - COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES

CLN7 – CEROID LUPOFUSCINOSIS NEURONAL 7

CONEP – COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

ELSI – ETHICAL, LEGAL AND SOCIAL ISSUES

EURORDIS - EUROPEAN ORGANIZATION FOR RARE DISEASES

FDA- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

GARD – GENETIC AND RARE DISEASES INFORMATION CENTER

OECD - ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT

OMS – ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

OMIM- ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE

SARS – SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

SIDA – SÍNDROME DE INMUNDEFICIENCIA ADQUIRIDA

SUS – SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

UNESCO- ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EDUCACIÓN,
CIENCIA E CULTURA

WES – WHOLE EXOMA SEQUENCING – SECUENCIACIÓN TOTAL DEL EXOMA

WGS - WHOLE GENOMA SEQUENCING – SECUENCIACIÓN TOTAL DEL
GENOMA

RESUMEN

Las enfermedades poco frecuentes (EPF) son así definidas por su baja prevalencia en la población general.

El abordaje de pacientes con enfermedades poco frecuentes (EPF) es complejo debido a que se involucran cuestiones éticas que no sólo se relacionan con el ámbito de la salud sino también con el ámbito familiar, social, psicológico y financiero, así como con situaciones vinculadas a la inserción educativa o laboral y a la toma de decisiones reproductivas.

Este estudio tiene por objetivo general describir el estado de arte de investigaciones para EPF y desde allí conocer dilemas y conflictos éticos frente a estas condiciones y las vulnerabilidades que se presentan a los pacientes que las padecen y a sus familiares.

Estrategia metodológica: revisión de literatura en base a datos disponibles online.

La investigación para EPF plantea desafíos éticos para los investigadores y los comités de ética en investigación, mientras la asistencia de EPF plantea dilemas éticos para los gestores de salud, los formuladores de políticas públicas, las prepagas, las obras sociales, el equipo de especialistas tratante y comités de ética asistenciales.

ABSTRACT

Rare diseases (RD) are thus defined by their low prevalence in the general population.

The approach to patients with EPF is complex because it involves issues that are not only related to the health field but also to the family, social, psychological and financial environment and to situations related to educational and / or labor insertion or to reproductive decision making.

The general objective of this study is to describe the state of the art of research for EPF and from there to learn about ethical dilemmas and conflicts in the face of these conditions and the vulnerabilities that are presented to patients who suffer from them and their families.

Methodological strategy: literature review based on data available online.

Research for EPF raises ethical challenges for ethics committees and researchers, while assistance raises ethical dilemmas for health managers, public policy makers, prepaid companies, social works and the treating team of specialists.

DEDICATORIA

**A MIS PADRES, YARA Y GELSON, (*in memoriam*) QUIENES JAMÁS
ESCATIMARON ESFUERZOS PARA MI EDUCACIÓN Y FORMACIÓN
COMO SER HUMANO Y COMO PROFESIONAL.**

AGRADECIMIENTOS

A FOGARTY Y A FLACSO POR LA OPORTUNIDAD

A FLORENCIA LUNA POR SU COMPRENSIÓN Y APOYO

A RUTH MACKLIN POR SU ATENCIÓN Y APOYO

A MI FAMILIA POR EL AMOR QUE ME DEDICAN

A TODAS LAS PERSONAS QUE INTEGRAN EL EQUIPO DE FLACSO, A MIS

COMPAÑEROS, BECARIOS, EX – BECARIOS Y AMIGOS DE ESTUDIO Y

SEMINARIOS CON QUIENES HEMOS COMPARTIDO MUCHO TIEMPO Y

GRATOS MOMENTOS A LO LARGO DE ESTOS AÑOS

A ISABELLA MONLLÉO, POR LA LECTURA CRITERIOSA Y POR SUS

VALIOSAS SUGERENCIAS

A LUCI PFEIFFER POR SU MIRADA DESDE LA ÓPTICA DEL PACIENTE

VULNERABLE

A JORGE PACK POR SU AMISTAD

A FERNANDA LEDESMA Y ADRIANA SCRIGNI POR SU LECTURA

REFLEXIVA

A SIMONE BENGHI PINTO POR SUS PERTINENTES APORTES DESDE LA

ÓPTICA DEL PACIENTE/FAMILIAR

Y A PATRICIA SOROKIN, MI DIRECTORA, QUE SIEMPRE ESTUVO A MI

LADO Y QUE NUNCA PERMITE “QUE SE PIERDA ALGUIEN POR EL

CAMINO”, POR SU AMISTAD Y DEDICACIÓN

Sumario

POSGRADO - MAESTRÍA EN BIOÉTICA	i
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGÍA:	7
4. DESAFÍOS Y ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA ENFERMEDADES POCO FRECUENTES	10
5. ENFERMEDADES POCO FRECUENTES ILUSTRATIVAS DE ESTE ESTUDIO.....	44
6. ESTADO DEL ARTE DEL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DE LAS EFP DESCRITAS	49
7. ESTADO DEL ARTE DE LOS CUIDADOS PARA PACIENTES PORTADORES DE EFP.....	53
8. ASPECTOS ÉTICOS POST-ENSAYO	56
10. CONCLUSIONES: CUANDO LA INVESTIGACIÓN ES LA ESPERANZA	67
11. PROPUESTAS PARA INVESTIGACION Y ASISTENCIA EN ENFERMEDADES POCO FRECUENTES	70
12. BIBLIOGRAFÍA.....	72

*“La vida es una Infección Sexualmente Transmisibile con tasa de mortalidad de
100%”.*

Ronald David Laing (1927 –1989)

1. INTRODUCCIÓN

Numerosos relatos científicos y literarios dan cuenta de los denodados esfuerzos que debieron realizarse para erradicar enfermedades (Garret,1995; Close, 1996; Gordon, 2002; Friedman & Friedland, 2003)

La sociedad ha evolucionado, cambios importantes ocurrieron, la medicina ha avanzado, vacunas han sido desarrolladas, antibióticos se tornaron disponibles y el saneamiento básico ha sido implementado, además de la educación de las poblaciones. Estos son algunos factores que, asociados, pueden haber contribuido para la erradicación de algunas enfermedades (viruela, peste negra) y el control de otras (sarampión, poliomielitis).

Asimismo, la historia de nuestro tiempo está signada por el resurgimiento de enfermedades consideradas “controladas” y por la aparición de “nuevas enfermedades”, como por ejemplo hantavirus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA, en la década de 1980) (Garret, 1995), síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (Garret, 1995), EBOLA (Close, 1996) H1N1 y muy recientemente, la infección humana por el COVID-19 (SARS-Cov 2).

La Era Genómica trajo consigo la posibilidad de diagnosticar a nivel genético, permitiendo a las personas ser “reconocid(as) médicamente”. Ese ha sido (y aún es) un punto de retorno (*turning point*) en la manera como la sociedad encara lo “distinto”, lo “raro”; lo estigmatizante, las enfermedades de origen genético/cromosómico (Down, Distrofias, por ejemplo) comienzan a ser parte de un cotidiano para una parte de la sociedad porque las personas diagnosticadas están presentes en el medio social, interactuando en distintos espacios – escuela, trabajo, cine, shopping, etc., y además demandando derechos, cuidados y constituyendo asociaciones que les dan soporte y visibilidad.

El diagnóstico (cualquiera sea) puede ocasionar fantasías autodestructivas por el temor asociado a la enfermedad como sinónimo de muerte, de allí la importancia fundamental del *aconsejamiento* y en especial de una *traducción al idioma de la gente* que sea clara, concisa y concreta para permitirle al paciente y a su entorno comprender la magnitud real de padecer una enfermedad rara.

Desde el punto de vista epidemiológico las enfermedades poco frecuentes (EPF) son aquellas que presentan baja prevalencia en las distintas poblaciones, o sea, cuya prevalencia no supera los 65/100.000 (Dallari, 2015) o 5/10.000 habitantes (Boy & Schramm, 2009). Asimismo, sumadas totalizan entre 6000 y 8000 enfermedades, afectando aproximadamente el 8% de la población mundial (Giugliani 2019).

Carbajal-Rodríguez (2015), a su vez, postula lo siguiente:

“Algunas definiciones, como la de la Unión Europea, toman en cuenta otras variables, como la gravedad de la enfermedad, o bien, la existencia o no de tratamientos específicos para dicha condición. Para dar una magnitud del problema, la Organización Mundial de la Salud señala que 7% de la población padece de una enfermedad rara. Se calcula que se tienen identificadas entre cinco y siete mil enfermedades raras; de las cuales, la gran mayoría (aproximadamente 80%) tiene origen genético; sin embargo, existen otras en las que su origen es infeccioso, pasando por enfermedades oncológicas, degenerativas, o bien, aquéllas que ocurrieron durante la gestación. Estas enfermedades pueden ser agudas o crónicas, o bien, iniciar su sintomatología en el nacimiento o en el transcurso de la vida, apareciendo incluso en la edad adulta, pero alrededor del 75% inicia en la edad pediátrica. Los tratamientos, en particular los farmacológicos, han sido objeto de poca investigación y producción. Por esta razón, se les ha llamado “medicamentos huérfanos”. Se estima que, aproximadamente, para 4,000 de estas enfermedades no existe tratamiento curativo”.

Y hay otras definiciones que también presentan una distinción entre las enfermedades poco frecuentes en un continente o país y aquellas que son más frecuentes en otro, como por ejemplo:

“Las denominadas enfermedades raras son aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general y que, por su rareza, plantean cuestiones específicas. En Europa, se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 persona de cada 2.000. Una enfermedad puede ser rara en una región, pero habitual en otra. Este es el caso de la talasemia, una anemia de origen genético, que es rara en el Norte de Europa, pero frecuente en la región del Mediterráneo. La “enfermedad periódica” es rara en Francia, pero común en Armenia. También existen muchas enfermedades comunes cuyas variantes son raras”. (ORPHANET, 2012)

Nota de la autora: *Enfermedad periódica también conocida como “fiebre mediterránea familiar” (FMF) [ORPHA:342] es un síndrome auto-inflamatorio caracterizado por episodios recurrentes y cortos de fiebre y serositis que producen dolor en el abdomen, el pecho, las articulaciones y los músculos. La FMF tiene una alta prevalencia en el sureste mediterráneo”* (ORPHANET, 2012).

Durante muchos años las EPF también han sido consideradas “enfermedades desatendidas” por distintas razones: desconocimiento de las enfermedades por médicos clínicos, diagnóstico tardío, expectativa de vida reducida, entre otras. Al respecto, Florencia Luna (2009) sostiene que la vulnerabilidad no es un concepto fijo en una población particular, sino que existen situaciones que se suman agregando vulnerabilidades a personas bajo condiciones inadecuadas de asistencia a las necesidades básicas. Es interesante señalar que

“El incremento de publicaciones académicas dedicadas a esta temática pone de manifiesto su importancia y actualidad, así como deja entrever su

creciente complejidad. Una de las constantes en la bibliografía que se ocupa del tema en el contexto de la ética de la investigación es la importancia brindada a dicho concepto y al mismo tiempo la falta de consenso con respecto a qué se entiende por vulnerabilidad, grupos o poblaciones vulnerables. Las/os autoras/es que abordan este tópico coinciden, en general, en que es un concepto relevante para la ética de la investigación, pero que es esquivo cuando se trata de determinar sus características principales, su alcance y extensión”. (Santi, 2018)

Idéntica definición aplicaría a las enfermedades poco frecuentes: “es un concepto relevante para la ética de la investigación, pero que es esquivo cuando se trata de determinar sus características principales, su alcance y extensión” y más aún cuando se intenta realizar una revisión sistemática de literatura en la materia ya que la bibliografía existente es tan escasa como los tratamientos disponibles.

Sólo en Brasil, hay 13 millones de personas viviendo con alguna enfermedad poco frecuente y existen escasos centros de referencia para el abordaje de estas condiciones (Brito & Loo, 2013). Sin embargo, no todos los centros están especializados ni abordan todas las enfermedades poco frecuentes, ni se dispone de equipos multidisciplinarios con conocimiento y experiencia para el control de estos pacientes que demandan complejos cuidados.

Las EPF son crónicas, progresivas e invalidantes (Boy & Schramm, 2009), razón por la cual los pacientes demandan cuidados diarios y multidisciplinarios; además, comprometen la calidad de vida de los afectados y de sus familias. También producen vulnerabilidad, sufrimiento, deterioro físico y espiritual e innumerables dificultades en el acceso a un tratamiento, que no siempre es de probada eficacia.

Además, las EPF son muy complejas en etiología; aproximadamente 80% de ellas presentan la peculiaridad de un origen genético, hecho que antes de la era de la biología molecular dificultaba el diagnóstico, el pronóstico y la búsqueda de un tratamiento. Sin embargo, con los avances en la genómica y en la biología molecular, hoy es posible identificar muchas EPF para luego apuntar los esfuerzos hacia abordajes terapéuticos orientados a revertirlas o a mitigar sus efectos.

El impacto social, económico y emocional para las familias que poseen un miembro portador de una enfermedad crónica, grave, incurable, intratable muchas veces, es difícil de mensurar; para llegar a un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados los pacientes son referidos a distintos centros, preferencialmente, especializados o de referencia, con muchas idas y venidas antes de recibir un diagnóstico claro e definitivo.

2. OBJETIVOS

PROPÓSITO: Instalar en el ámbito académico una discusión que es vital ya que afecta a un grupo minoritario, que padece enfermedades poco frecuentes.

2.1 Objetivo General: Estudiar la literatura disponible sobre enfermedades poco frecuentes y confrontar los resultados de diagnósticos y tratamientos con criterios éticos y bioéticos en un marco de derechos humanos aplicado en población vulnerable por su condición de enfermedad.

2.2 Objetivos Específicos:

2.1.1 Realizar una revisión de la literatura disponible en plataformas online, especializadas en salud sobre el tema de las enfermedades poco frecuentes con base a criterios de cuidados, diagnóstico de las enfermedades y tratamientos accesibles.

2.1.2 Reflexionar sobre los hallazgos de diagnóstico y tratamiento clasificados por los aspectos éticos y bioéticos de las investigaciones sobre enfermedades poco frecuentes con especial énfasis en la justicia, la equidad y la solidaridad.

3. METODOLOGÍA:

Esta investigación consta, en principio, de un relevamiento bibliográfico en el que se señalan referencias teóricas abordando el tema propuesto. A tal fin fueron consultadas diversas plataformas en línea (PubMed, MEDLINE, SCIELO, HASTINGS CENTER) como referenciales teóricos de modo general respecto a las enfermedades elegidas, y las bases de datos específicas de EPF: OMIM, GARD, EURORDIS y ORPHANET) con el objeto de conocer el desarrollo actual de la ética de la investigación en materia de enfermedades poco frecuentes así como los desafíos y las dificultades que se le pueden presentar a los pacientes.

Si bien a lo largo de esta tesis se hace referencia a las enfermedades poco frecuentes (EPF), ya que así lo indican los números que dan cuenta de su incidencia y prevalencia; de acuerdo con MeSH (*Medical Subject Headings*, traducido al español como Encabezados de Temas Médicos) el término es “rare diseases” y así lo indexa el motor de búsqueda PubMed. Por su parte, DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) lo traduce como “enfermedades raras”.

La sigla OMIM significa Online Mendelian Inheritance in Man[®] (Herencia mendeliana humana en línea) y consiste en un catálogo online de genes y disturbios genéticos humanos (OMIM, 2021)

GARD – Genetics and Rare Diseases Information Center (Centro de Informaciones para Genética e Enfermedades Raras) es un programa del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales (NCATS) que brinda acceso a información actualizada, confiable y fácil de entender sobre enfermedades raras o genéticas en inglés o español. (GARD, 2021).

EURORDIS – Rare Diseases Europe (también denominado *The Voice of Rare Diseases Patients in Europe*) es una alianza no gubernamental de organizaciones de pacientes impulsada por pacientes que representa a 956 organizaciones de pacientes con enfermedades raras en 73 países. (EURORDIS, 2019)

ORPHANET es el portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos que, así como los demás sitios mencionados contiene contenido para médicos y pacientes (ORPHANET, 2012)

Por tratarse de un periódico, ORPHANET proporciona series temáticas como por ejemplo, “*Series destacadas: Enfermedades raras no diagnosticadas*”.

Cada uno de estos sitios tiene su propio sistema de identificación, codificación, categorización y descripción de las enfermedades poco frecuentes.

Todos ellos presentan, además, datos e informaciones amplias y detalladas sobre cada una de las enfermedades allí descritas: aspectos de diagnóstico, fisiopatología, tratamiento disponible, síntomas, siempre en carácter anónimo, sin identificación de pacientes.

A lo largo del proceso de revisión bibliográfica y hemerográfica he buscado:

- a) artículos sobre las EPF elegidas - lipofuscinosis ceroid neuronal, (neuronal ceroid lipofuscinoses, (NCLs); miopatía miotubular ligada al cromosoma X (X-linked myotubular myopathy. MTM1) y aniridia,
- b) Términos buscadores: aspectos éticos, diagnóstico, vulnerabilidades, investigaciones, drogas huérfanas, "enfermedades raras", "enfermedades poco frecuentes", "enfermedades desatendidas" y "enfermedades huérfanas”.

La búsqueda en las bases de datos se llevó a cabo utilizando las terminologías registradas en los Descriptores de Ciencias de la Salud creadas por la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) y desarrolladas a partir de los encabezados de temas médicos de la

Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Ello permite y facilita el uso de terminología común en portugués, inglés y español. Al final de las búsquedas, en cada base de datos, se excluyeron las referencias duplicadas.

El estudio ahora presentado se desarrolló entre enero de 2019 y septiembre de 2020. La bibliografía consultada corresponde, en su mayor parte, a los últimos 10 años; habiéndose incluido, asimismo, algunos trabajos pioneros o clásicos que no pueden ni deben omitirse en razón de su relevancia científica y de su pertinencia temática.

A lo largo de toda la tesis se estará respetando la perspectiva de género en una concepción plural e inclusiva.

4. DESAFÍOS Y ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

Si por un lado, los avances en la ciencia y en la genómica permiten revelar y diagnosticar más y más EPF con todas sus implicaciones éticas, legales y sociales, la etapa siguiente, de desarrollo de medicamentos, enfrenta desafíos éticos adicionales que van desde el aspecto científico para validez de los resultados hasta barreras económicas y sociales.

4.1. Tamaño de la muestra. Un primer desafío científico está representado por el número reducido de pacientes identificados correctamente como padeciendo de esta o aquella patología de interés -considerando que no son pocas las EPF, pero pocos los pacientes de cada una- y, a partir de allí, están los criterios de inclusión, exclusión, delineamiento estadístico y validación científica de los resultados para llegar a una publicación que sea relevante, de interés y de contribución a la sociedad científica y a la comunidad. A continuación, deben realizarse estudios multicéntricos y ensayos clínicos comparados con placebo, en caso que no haya un comparador.

4.2. El reclutamiento. Otro tema está en el reclutamiento, lo cual también es algo delicado en estas condiciones. Pacientes y familiares tienen una historia de dolor, de discriminación, y se encuentran en condiciones de vulnerabilidad o en proceso de vulneración, necesitando de apoyo y protección y de un abordaje de cuidado para con sus vulnerabilidades. Respeto y consideración deben ser priorizados en todo el proceso del reclutamiento, durante la toma del consentimiento/asentimiento, de la evaluación de beneficios y riesgos y durante todo el proceso de investigación, asegurando, siempre que sea posible, la empatía entre profesionales del equipo tratante, paciente y familiares. Considerando que muchas veces el que recluta es el propio clínico que asiste al paciente,

hay que tener en cuenta la posible pérdida de autonomía. El temor por parte del paciente y sus familiares de recusar participar de la investigación, y que eso pueda resultar en algún tipo de perjuicio para él en su relación con el profesional. El ideal sería que la selección/reclutamiento de pacientes no sea realizada por el investigador como médico de su equipo de referencia. Esto minimizaría la posible influencia en el proceso de reclutamiento, como comportamientos de complicidad o uso del poder, moderación en la participación o desconfianza por parte del paciente o su familiar. Es importante señalar al paciente y /o su familia que él/ella es, además de paciente, sujeto de investigación y no se deben crear falsas expectativas sobre la droga en estudio o sobre el estudio per se.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión/exclusión también presentan substanciales desafíos toda vez que las enfermedades raras afectan un número pequeño de personas, en ocasiones geográficamente dispersas y con limitaciones de viaje; a veces son necesarios esfuerzos especiales para inscribir y retener participantes para asegurar que un amplio espectro de la población de pacientes y/o familiares esté representada (C3Research Associates, 2020)).

En un abordaje considerando tales desafíos, (Mulberg, et al., 2019) describen los resultados de un simposio en lo cual fueron discutidos varios nuevos diseños / enfoques de ensayos clínicos como para mitigar esta problemática al mismo tiempo que disminuyen los riesgos a los pacientes, en especial pediátricos, en las investigaciones/ensayos clínicos.

En este reporte los autores comentan que se identificaron varias estrategias para minimizar las limitaciones asociadas con el bajo número de pacientes en EPF, incluido el uso de la historia natural para generar datos de control históricos en comparaciones,

simulaciones e identificando criterios de inclusión/exclusión y puntos finales apropiados. Comentan también que se discutieron nuevos enfoques para el diseño de ensayos clínicos para minimizar la exposición del/de la paciente al placebo y para reducir el número de pacientes y ensayos clínicos necesarios para proporcionar evidencia sustancial. También se discutieron, según los autores, nuevos enfoques de análisis estadístico para abordar los desafíos inherentes de los pequeños números de pacientes. Además, los autores identificaron áreas de necesidad urgente insatisfecha, incluida la necesidad de desarrollar registros que protejan la identidad de las/los pacientes, para establecer una estrecha colaboración y comunicación entre el patrocinador y los organismos reguladores para abordar desafíos metodológicos y estadísticos, para colaborar en oportunidades precompetitivas dentro de múltiples patrocinadores y en conjunto con la academia y grupos de defensa de pacientes específicos de la enfermedad para un intercambio óptimo de datos y para desarrollar directrices armonizadas para la extrapolación de datos de poblaciones pediátricas objeto de las investigaciones.

4.4 Conflictos de Interés. Es evidente, también, que cuando se trata de investigación clínica en la cual está involucrada la industria farmacéutica, los conflictos de interés son un aspecto importante a ser considerado.

Un caso emblemático de conflicto de interés es el de la Dra. Olivieri, de la Universidad de Toronto, la cual informó a sus pacientes y a la comunidad científica, de los riesgos que había identificado en la investigación que estaba conduciendo, bajo el patrocinio de la industria, para un nuevo quelante oral del hierro para niños portadores de Talasemia (Zoboli & Oselka, 2007). La disputa se hizo pública en 1998 cuando la Dra. Olivieri publicó sus conclusiones sobre los riesgos de la droga en una revista científica. Aunque

haya sido sometida a una continua serie de críticas públicas hay que reconocer que la médica actuó de manera ética y cuidadosa hacia sus pacientes.

De otro lado, la industria farmacéutica, tras sus representantes comerciales imponen presiones sobre los médicos para que suministren sus medicamentos a los pacientes, sin hablar de los regalos con que los contemplan y que configura una corrupción.

En la investigación científica con seres humanos, la determinación del eventual conflicto de intereses requiere establecer prioritariamente y del modo más objetivo posible, cual es el interés primario. La Pauta 44 de CIOMS (2016) identifica como interés primario de una investigación relacionada con la salud la generación “de una manera éticamente apropiada, del conocimiento necesario para promover la salud de las personas”. Reconociendo que puede haber una amplia interpretación de los conceptos salud - enfermedad y los alcances de sus acciones, queda en manos de los investigadores y comités de ética su progresiva redefinición. La Pauta 25 de CIOMS (2016) plantea estrategias de enfrentamiento para cada uno de los involucrados. Así las instituciones de investigación: “deberían elaborar y poner en práctica políticas y procedimientos para mitigar los conflictos de intereses y educar a su personal acerca de tales conflictos” dando cabida al papel más importante de los comités de ética en su proceso de formación como grupo o equipo de trabajo y su responsabilidad en la promoción del debate colectivo abierto a la comunidad.

De acuerdo a las Pautas de CIOMS deben “los investigadores y los comités de ética asegurarse de que los materiales presentados a un comité de ética de la investigación incluyan una declaración de los intereses que puedan afectar la investigación”. También, los comités de ética de la investigación: “deberían evaluar cada estudio a la luz de cualquier interés declarado y asegurar que se tomen medidas apropiadas de mitigación en caso de un conflicto de intereses”, por ello su responsabilidad ante la

comunidad en la promoción de la definición y los alcances de ellos. Finalmente, los comités de ética de la investigación: “deberían solicitar a sus miembros que declaren sus propios intereses al comité y tomen medidas apropiadas de mitigación en caso de conflicto” implicando esta situación que los comités deben impulsar debates abiertos, textos, cartillas y otros elementos para promover su definición y conocimiento. Resulta especialmente importante la responsabilidad de los CEI en la adopción de medidas de mitigación y en la transparencia de sus decisiones frente a la sociedad en general.

La Declaración de la Asociación Médica Mundial (AMM) sobre Conflictos de Intereses, adoptada por la 60ª. Asamblea General, Nueva Delhi, en Octubre 2009, considera que “Algunos conflictos de intereses son inevitables [...y que] todo conflicto posible debe ser allanado, tomando las medidas necesarias para proteger al paciente, incluso revelándole la posibilidad de una posible situación conflictiva [porque] los intereses de los pacientes y la integridad científica deben ser el interés supremo y “el médico nunca debe poner sus intereses financieros por sobre el bienestar de sus pacientes.”

La Declaración de Conflicto de Intereses podría transformarse, de la misma manera que ha sucedido con el consentimiento informado, en un documento meramente formal que exima de responsabilidad y compromiso social al investigador o al miembro del comité de ética. Esta situación demanda un debate social sobre los problemas éticos y jurídicos que derivan de ella. Las guías actuales de ética de investigación y la ética de protección no son suficientes para enfrentar los eventuales problemas, se requieren debates más amplios y discusión social. UNESCO, en su Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, dispone en su Artículo No. 18 sobre la adopción de decisiones y tratamiento de las cuestiones bioéticas considera que “Se debería promover el profesionalismo, la honestidad, la integridad y la transparencia en la

adopción de decisiones, en particular las declaraciones de todos los conflictos de interés y el aprovechamiento compartido de conocimientos. Se debería procurar utilizar los mejores conocimientos y métodos científicos disponibles para tratar y examinar periódicamente las cuestiones de bioética” (UNESCO, 2006) correspondiendo a cada país la implementación de tales propósitos.

Sin embargo, más allá del plano declamativo, la realidad podría ser bien distinta y lo sucedido en las primeras etapas del VIH/sida es un claro ejemplo:

4.5 Ensayos clínicos. Los ensayos clínicos aleatorizados son el patrón oro de los estudios para drogas huérfanas (Borski, 2015); sin embargo, la evaluación riesgo-beneficio es crucial en estos estudios que difieren de los ensayos clínicos para enfermedades comunes por el tamaño de la muestra, la imposibilidad de un ensayo clínico amplio (Borski, 2015) y de la apelación a la vulnerabilidad de tales pacientes porque la mayoría de las EPF se presentan en niños que, de per se, se constituyen en una población vulnerable. La utilización de imágenes fotográficas debe ser criteriosa por el potencial de producir discriminación inducida por Big Data (Hallowell, Parker, & Nellåker, 2019) y/o por exponer datos personales o sensibles de tales niños en ateneos clínicos,

Por su parte, los estudios para terapias génicas tienen una característica adicional importante: ser individualizados/as o personalizados/as debido a que los y las pacientes con una misma enfermedad pueden presentar distintas variantes genéticas y/o distintos marcadores genéticos.

4.6 El uso del Placebo. El uso de placebo es un tema polémico que demanda profundas reflexiones. En el caso de enfermedades para las cuales no hay un tratamiento de

comprobada eficacia el placebo es un posible comparador. Sin embargo, hay que considerar la posibilidad u obligatoriedad de retirar el paciente de la rama placebo si el participante presenta un cuadro grave e incluirlo en la rama de la droga ensayada. Esto puede introducir un sesgo en la investigación y en los resultados, especialmente cuando el tamaño de la muestra es pequeño. El uso de placebo es un tema delicado; Brasil, por ejemplo, no acepta su uso cuando hay una droga conocida y eficaz. Sin embargo, para las EPF en general no hay otro parámetro de comparación.

En el caso de investigaciones de nuevas drogas para EPF el comparador puede ser otra droga aprobada y conocida, o simplemente placebo. Sin embargo, para estudios genéticos, el control negativo residirá en no incluir pacientes EFP en el ensayo clínico de terapia génica y de esta forma, la enfermedad seguirá su curso.

4.7 Metodología de la Investigación. Las características específicas de la metodología de investigación para EPF difieren del patrón común de investigación clínica especialmente en términos de consentimiento, anonimato y metodología, dificultad de manejar la confidencialidad, historia natural de la enfermedad poco conocida, pequeño número de participantes (Parker, Ashcroft, Wilkie, & Kent, 2004), (Hartman, Jonker, Parisi, Julkowska, & Lockhart, 2019). Al respecto, Hartman, Jonker, Parisi, Julkowska, & Lockhart (2019) alertan sobre la importancia de estudiar los aspectos éticos, legales y sociales (ELSI, sigla en inglés que significa *Ethical, Legal and Social Implications Research Program*), en este caso aplicados a enfermedades raras.

Dicho Programa, que se focaliza en las implicancias éticas, legales y sociales de la investigación fue desarrollado por el NHGRI (*National Humane Genome Research Institute*, por su sigla en inglés también conocido como Instituto Nacional de

Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos) en 1990. El programa tiene la finalidad de educar e impulsar el uso responsable de la genómica en la sociedad. Además de publicaciones en su sitio también realiza webinars con la finalidad de divulgar y de identificar las necesidades y los recursos para aumentar el alcance, el impacto y la transparencia de las investigaciones en ELSI (National Human Genome Research Institute, 2020).

4. 8 Riesgos y Beneficios. El tema riesgos y beneficios también es complejo y cabe a los médicos tener la percepción de éstos al diseñar el protocolo de investigación y en el proceso de toma del consentimiento/asentimiento. No siempre serán conocidos los posibles riesgos y beneficios cuando se trata de ensayos con drogas huérfanas específicamente, más aún con terapia génica, hecho que torna muy sensibles los aspectos éticos, legales y sociales de la investigación para EPF. En este tema hay que pensar también en el balance y preguntarse: ¿el más enfermo tendría más riesgos y más beneficios? ¿Y el menos enfermo, menos riesgos e igual beneficio? ¿Cómo evaluar y decidir? En este punto, estamos delante un conflicto ético.

En el caso de drogas huérfanas y enfermedades poco frecuentes es difícil prever los beneficios futuros porque los mercados suelen ser limitados, y la rentabilidad o retorno financiero es pequeño, para la industria (Gericke, Riesberg, & Busse, 2005). Aunque no siempre sea posible asegurar beneficios directos para los pacientes participantes de ensayos para drogas huérfanas y EPF, la investigación para estas condiciones representa esperanza para los/as pacientes y sus familiares, y beneficios potenciales para las futuras generaciones, por lo tanto, es difícil cuantificarlos e incorporarlos en los contextos de prioridad (Gericke, Riesberg, & Busse, 2005).

Si son conocidos los riesgos o eventos adversos estos deben estar aclarados en el consentimiento; el caso Jesse Gelsinger es un ejemplo de consentimiento en lo cual no estaban aclarados los eventos adversos de la terapia génica propuesta (Sibbald, 2001).

Jesse Gelsinger padecía de deficiencia por error innato de metabolismo de la enzima ornitina transcarbamilasa y como voluntario en la investigación recibió una infusión del gen OTC correctivo encerrado en una dosis de un vector adenoviral recombinante, inyectado directamente en su arteria hepática. Como resultado, presentó una reacción inmune severa al vector, y murió cuatro días después de recibir la inyección. Tenía 17 años (Sibbald, 2001).

A pesar de lo sucedido, en el año 2017, otros ensayos con terapia génica han sido desarrollados, con 11 niños, y utilizando un vector viral adenovirus-asociado. Al principio los resultados parecían promisorios, sin embargo en dos años, dos niños murieron, justo los que recibieron las dosis más elevadas del vector viral (Lewis, 2020). Igual que en el caso de Jesse Gelsinger, los niños han desarrollado una intensa respuesta inmune. Como consecuencia de ello, la FDA suspendió el estudio; tal vez no sea una decisión definitiva sino solamente una revisión de lo previamente ocurrido (Lewis, 2020), una vez que son muchas las variables involucradas y los ajustes de dosis de los vectores son complejos y además, no se puede controlar qué tipo de respuestas es capaz de desarrollar una persona o qué pasará en el interior de una célula.

Cuando se trata de ensayos con terapia génica es más complejo evaluar los posibles riesgos. La terapia génica tiene como objetivo corregir el gen defectuoso. Para transferir el gen “normal” se necesita de un sistema de transferencia para insertar el gen y a tal fin son utilizados vectores virales (Oliveira, França, Souza, Vilinoto, & da Silva, 2018). Los adenovirus son uno de los vectores virales más utilizados por ser virus comunes y para los cuales la mayoría de las personas ya posee inmunidad. Sin embargo éste es un virus

que induce una potente respuesta inmune por parte del huésped (Oliveira, França, Souza, Vilinoto, & da Silva, 2018).

Alcanzar el equilibrio entre riesgos y beneficios requiere especial atención. Así, algunas veces y en determinadas circunstancias explicitar los riesgos y las medidas de protección o minimización de los mismos demanda reflexión y es difícil prever todos, para aclarar en el consentimiento.

4.9 Consentimiento informado. No se puede desconsiderar que ante una enfermedad grave e incurable, está presente una fase de negación, el deseo de huir de la situación, de no vivenciarla. El consentimiento en este caso debe ser un proceso, evolutivo, hasta que las personas involucradas – paciente y familiares - tengan la madurez de conocimiento para consentir de manera lucida y verdaderamente informada.

De esta manera, el consentimiento informado asume un significado importante y vital en los ensayos para salvaguardar al participante y permitir la toma de decisiones con un mínimo de seguridad. Tratándose específicamente de EPF el consentimiento es un tema importante y escasamente debatido (Ponder 2008), (Parker, Ashcroft, Wilkie, & Kent, 2004) (Dallari, 2015). Para las investigaciones clínicas se exige un consentimiento estricto (*closed*), específico, lo cual no siempre es posible en casos de investigaciones en EPF (Parker, Ashcroft, Wilkie, & Kent, 2004). Conforme explican los autores el consentimiento estricto en los estudios de enfermedades poco frecuentes puede inviabilizar estudios subsecuentes, en especial de nuevos marcadores genéticos, y este tipo de estudio difiere de los ensayos clínicos en los cuales las fases o etapas de la investigación se puede conocer y determinar, o sea, pueden tener un comienzo y un final. La flexibilización del consentimiento, entonces con menor nivel de exigencias por

ejemplo, permitiría que cada paciente considerara que participar de una investigación es una continuidad de su tratamiento y que el reclutamiento y/o la invitación no enmascaran situaciones de inducción, coacción, influencia indebida o seducción porque provienen de una persona conocida: el profesional tratante o alguien de su entorno familiar. En tal sentido, se destaca que flexibilizar un consentimiento informado, puede ser perjudicial aún cuando la justificación para hacerlo sea “apurar los plazos” y “probar” terapéuticas en procura de algún beneficio incierto, que podría no obstante devenir en daño. A modo de contracara, nótese que flexibilizar el consentimiento es delicado dependiendo de la edad (niños), de la gravedad, de uso del placebo y del nivel de comprensión que pueden alcanzar, familiares y pacientes, por eso merece una cuidadosa reflexión en tanto se trata de investigación en pacientes que, aunque no siempre gravemente enfermos, son vulnerables por su condición de paciente, en general niños.

En este punto, resulta importante comentar que, aunque las EPF sean mayoritariamente de manifestación pediátrica, algunas pueden manifestarse en la adolescencia.

En este caso, el adolescente, con edad ≥ 12 y < 18 años, en pleno uso de su capacidad mental, tiene el derecho de opinar tras el documento conocido como Formulario de Consentimiento. Y aunque sus padres o responsables legales opinen tras el Consentimiento Informado que a ellos es presentado, la decisión final pertenece al adolescente. Para mejor comprensión por parte del adolescente este documento debe ser redactado en lenguaje apropiado. De la misma forma, el documento Consentimiento Informado que se presenta a adultos también debe estar en lenguaje conforme a la característica de personas legas, no acostumbradas a los términos médicos/científicos/tecnológicos. Este cuidado es un principio ético a ser considerado siempre en la elaboración del estudio.

4.10 Equívoco terapéutico. Es posible también considerar en la investigación para drogas huérfanas, el equívoco terapéutico, porque el paciente puede interpretar que estar en el estudio es su única alternativa de tratamiento o de búsqueda de un diagnóstico, ya que no hay otra posibilidad para su condición. En este caso, la pregunta es: ¿Está el paciente en esta situación dispuesto a aceptar cualquiera condición o sacrificio para entrar en el ensayo? Como cuidado a estas personas vulnerables, independiente de su edad, este concepto debe ser claramente explicado a los pacientes y a sus familiares para evitar generar una expectativa que no será alcanzada o un sacrificio seguido de una decepción. Una más, quizá.

4.11 Resguardo de la identidad. Otro tema delicado en las investigaciones con EPF está en cómo preservar el anonimato, cuando el número de personas afectadas es pequeño y para enfermedades genéticas hay que analizar a los familiares (Parker, Ashcroft, Wilkie, & Kent, 2004) (Ponder, et al., 2008). Esto también lleva a otro tipo de problemas, como la preservación del sigilo, la devolución de información y, en tal sentido, el respeto a los deseos de el/la paciente y su familia en relación con su derecho a conocer o no conocer los resultados así como a cuándo y cuáles resultados conocer.

Un dato importante a ser considerado está en los registros de pacientes sufrientes de enfermedades poco frecuentes. Kodra (2018), comenta la heterogeneidad de plataformas para registro de pacientes portadores de EPF y, comprendiendo la importancia de un sistema uniforme de registro, presentan un diagrama/formulario para la registración de datos de pacientes – *case report*- portadores de estas enfermedades (Kodra, 2018).

Otro tema que puede generar dilema o conflicto ético es justamente si sería adecuado crear una plataforma de registro de casos de enfermedades. Sin embargo, las bases de datos son importantes auxiliares a la comunidad de médicos y científicos ya que las informaciones allí mencionadas refieren a la historia clínica e evolución del cuadro, además de permitieren auxiliar en el diagnóstico y conocer las conductas adoptadas, también, publicaciones de casos raros son generadas y la consulta puede permitir confirmar un caso sospechoso de una enfermedad desconocida.

Es posible también que una condición sea tan rara que no presente un significado epidemiológico, apenas personal. Así mismo, es una forma de contribuir para el avance científico y el diagnóstico precoz para otra persona que se presente a un clínico con la misma condición poco frecuente. Por ejemplo, alguna característica ultra rara, como progeria Hutchinson-Gilford, o simplemente progeria (OMIM, 2021), u otro ejemplo, agenesia dental (defecto en la dentición) (OMIM, 2021), compleja, con expresión genética variable, descrita en estos sitios puede permitir que otros casos sean identificados.

En estas bases de datos, las informaciones reciben códigos numéricos de modo que no hay como identificar a los pacientes. Es evidente que, en un caso extremadamente raro, a nivel individual, la persona puede reconocerse o su familia lo puede hacer. Y allí está un dilema ético que debe ser considerado por todos – científicos, médicos, genetistas - y debe ser respetado el deseo del/ de la paciente o de los padres/responsables legales de permitir o no que su condición sea incluida en la base de datos.

Además de esto, la preservación del secreto, de la privacidad personal/familiar y de la confidencialidad de los datos sensibles, el diagnóstico genético presenta considerables dilemas y conflictos para pacientes, clínicos y bioeticistas. Garantizar sigilo, confidencialidad de los datos y privacidad constituye un desafío y un tema ético a

considerar cuando hay un equipo multidisciplinario y cuando, dependiendo de la enfermedad, hay que informar a la familia sobre los riesgos de recurrencia (en un nuevo embarazo) y, por consiguiente, la necesidad de testeos genéticos para planificación familiar y/o asesoramiento genético; la confidencialidad de los datos y la privacidad de las personas con EPF deben ser respetadas y resguardadas ya que ello contribuye a garantizar la confianza entre el paciente y el equipo tratante.

En caso que hubiera riesgo de ruptura del secreto los investigadores deben aclarar las formas de minimizar en el consentimiento/asentimiento, tanto en la asistencia cómo en el protocolo de investigación; y, cuando se trata de estudios multicéntricos, las respectivas responsabilidades deben ser aclaradas para todos – Institución Proponente, Participante, Co-participante, pacientes, familiares/responsables. Naturalmente que todos los cuidados posibles deben ser tomados como para preservar la identidad. Esto es deber de los investigadores.

Asegurar y proteger la privacidad en tiempos de tecnología de información y técnicas moleculares es un gran desafío luego de establecer diagnóstico molecular para las EPF, puesto que seguramente este es el camino para identificar, prevenir y tratar.

4.12 Biobancos: son definidos como el almacenamiento organizado de material biológico humano e información asociada, recopilada y almacenada para fines de investigación, de acuerdo con normas o estándares técnicos, éticos y operativos predefinidos, bajo responsabilidad y gestión institucional, sin fines comerciales. Por sus características de repositorio de muestras biológicas e informaciones asociadas, los biobancos son tema de intenso debate y preocupación entre bioeticistas.

Así es que, en la era genómica, encontramos grandes repositorios nacionales los cuales presentan nuevos desafíos éticos, relacionados al consentimiento/asentimiento y estudios posteriores. De esta forma, autores como Cambon-Thomsen (2004) afirma que los biobancos son, hoy día, asunto de interés global y debate social, adquiriendo el status de “recursos nacionales” y comenta que el término Centro de Recursos Biológicos utilizado por la Organización para Cooperación y Desarrollo Económico (*Organization for Economic Cooperation and Development* - OECD) es un representativo de esta tendencia. (Cambon-Thomsen, 2004).

A su vez, Knoppers (2005) comenta el avance que nos traen los biobancos para la genética humana por que permiten la identificación y caracterización de numerosas variantes genéticas comunes en loci específicos, permitiendo identificar genes que confieren resistencia o predisposición a determinadas enfermedades, *per se*, o en asociación con otros genes y factores externos como factores químicos, físicos, infecciosos, farmacológicos y sociales.

Un tema importante a ser considerado es la genómica en la salud pública. Sobre esto (Molster, et al., 2018) comentan que la salud pública del siglo XIX tenía como principal foco proteger la salud del individuo e de la comunidad para minimizar la morbilidad y la mortalidad, mientras en el siglo XX pasó a incluir factores sociales y comportamientos de estilos de vida, los cuales, hoy se sabe, influyen la salud. A partir de los avances en la genómica viene el reconocimiento creciente de las posibles aplicaciones del conocimiento genómico y tecnologías relacionadas para mejorar la salud de la población y la necesidad de inversión en infraestructura habilitadora importante como la informática de datos y una fuerza laboral alfabetizada en genómica que será fundamental para la sostenibilidad de ésta en salud pública.

En la actualidad se observa que los protocolos de investigación incluyen, de manera intencional, la donación de muestras biológicas, incluidas las genéticas, biopsias e información personal, las cuales pasan a formar parte de los biobancos y Big Data. Estas se utilizan para la elaboración de algoritmos y otros productos, en la actividad global del mercado de la información, en poder de consorcios privados internacionales. Algunas de las cuestiones éticas que están siendo paulatinamente consideradas y normatizadas (Cambon-Thomsen, 2004) se relacionan a los derechos individuales y grupales, en cómo conciliar el uso no comercial de partes del cuerpo humano con el creciente rol de los biobancos comerciales y el uso óptimo y transparente de los biobancos. Sin embargo, la problemática de los biobancos es un tanto distinta de aquella de los bancos de datos como ORPHANET, OMIM, GARD, EURORDIS, en los cuales no hay muestras biológicas almacenadas, apenas informaciones clínicas o genéticas, sin identificación, mientras las muestras biológicas permiten identificación biológica de toda naturaleza, sea en nivel individual o poblacional, ascendencia, etnia, entre otros temas. Así, biobancos de larga escala, o “biobanco-ómica” deben adecuarse a las pautas éticas vigentes y otras pueden ser aplicadas, según surjan nuevos avances y nuevas condiciones no previstas en las pautas vigentes. El consentimiento para Biobancos es más amplio de que aquel para investigaciones clínicas porque las muestras almacenadas pueden ser utilizadas posteriormente, en nuevas investigaciones o investigaciones complementarias a aquellas que les dieran origen, en la medida en que nuevos marcadores necesiten ser averiguados.

4.13. Investigación genética. Terapia génica o edición génica aún no están disponibles y aunque técnicas y herramientas puedan estarlo, no se puede considerar ampliamente accesibles en el escenario actual y menos aún que sean totalmente seguras (Pellagatti, Dolatshad, Valletta, & Boulwood, 2015).

Sobre eso Katsanis & Katsanis (2013) comentan que en el escenario actual, el acceso a las técnicas moleculares como secuenciación completa del exoma (WES) y secuenciación completa del genoma (WGS) de una persona no están disponibles de manera general y que más allá de la euforia de las posibilidades presentadas por las técnicas moleculares, muchos son los desafíos a enfrentar: validación de los resultados con las numerosas variantes genómicas posibles, hallazgos incidentales, costos financieros, sensibilidad de la información genómica de un/a paciente, la privacidad de estos y sus datos, el impacto de las informaciones, y como proceder ante estas en la devolución de los resultados.

En los estudios genéticos, los hallazgos incidentales merecen una consideración especial. Estos podrían generar controversia en cuanto a si se debe revelar o no esta información. Este es un tema de intenso debate, habida cuenta que un dato inesperado podría causarle a la persona un intenso malestar emocional. A modo de ejemplo, ¿debe o no debe revelarse un marcador tumoral que no era parte del diagnóstico buscado? El tema es complejo y surgen interrogantes: ¿quién debe comunicar ese diagnóstico? ¿qué datos debe revelar? ¿cuándo, dónde y a quién/es debería revelarlos? ¿debe comunicarse todo hallazgo o sólo se revelan los datos directamente relacionados?

De otro lado, Khoury, Millikan, Little, & Gwinn (2004) comentan el papel de la epidemiología en la era de la genómica, tratando de evidenciar los beneficios de la interacción sinérgica y un diálogo para una epidemiología “ómica” para el siglo XXI.

La epidemiología “ómica”, que comentan los autores mencionados, o “*epidemiogenómica*”, puede ser considerada una nueva epidemiología, un campo emergente con diversos intereses, que representa una interacción importante entre las dos disciplinas que la originaron: genética y epidemiología y con las demás “ómicas” –

farmacogenómica, nutrigenómica, proteómica, biobanco-ómica - y el impacto que estas ejercen sobre la epidemiología .

La edición génica, así como terapia génica, son recursos muy presentes en las proyecciones de científicos como solución para las enfermedades de origen genético. Los ELSI de estos abordajes son demasiado complejos y científicos y clínicos deben actuar de manera bastante responsable al considerar que esta sería la solución, porque no es aún una realidad alcanzable. Es evidente que se requiere más investigación en esta área para poder ofrecer estos tratamientos con un margen razonable de seguridad y garantizar el acceso a todos los que lo necesiten.

4.14 El rol de los comités de ética de investigación. Los comités de ética en investigación al mismo tiempo que deben velar por el rigor ético de las investigaciones, también deben adaptarse, en sus análisis, a las peculiaridades de los estudios para EPF.

Este es un tema complejo, por un lado, por la complejidad de los ensayos clínicos que, en general, son elaborados en los países de origen de la industria farmacéutica y que deben ser adaptados a otra realidad, traducidos al idioma local y evaluados por las agencias regulatorias, además de los Comités de Ética correspondientes. De otro lado está el rol de los Comités de Ética de Investigación, que deben evaluar, con rigor y cuidados, los aspectos éticos de dichas investigaciones y muchas veces los protocolos presentan problemas éticos que impiden la aprobación inmediata, retornando al investigador que debe aclarar las cuestiones apuntadas por el CEI.

Los sistemas de revisión ética para la investigación comenzaron en la década de 1960. En Brasil, el sistema fue creado por la resolución de 1988 del Consejo Nacional de Salud (CNS), un organismo de control vinculado al Ministerio de Salud. Posteriormente el

sistema fue revisado por la Resolución 196/962, que definió la creación y consolidación de un sistema centralizado de revisión ética de la investigación- Comité de Ética de la Investigación /Comisión Nacional de Ética en Investigación (CEP / CONEP) (Batista, de Andrade, & Bezerra, 2012). En Argentina no hay un sistema centralizado único de revisión ética y la primera determinación de que toda investigación de farmacología clínica sea evaluada por un comité de ética fue establecida en 1996 por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tras la Disposición 4854/96 (Sabio y Bortz, 2015).

La responsabilidad de los CEI - encargados de velar por las instituciones, de vigilar por el bienestar y protección de los y las participantes en proyectos de investigación- es muy importante toda vez que promueve la deliberación y análisis del proyecto, constata las fuentes de financiamiento y eventual pago a los sujetos de investigación, promueve la formación y autoformación de la comunidad, constata la formación de los investigadores, como resultado de lo cual aprueba, rechaza o propone modificaciones al proyecto; y, acompaña su desarrollo y la publicación de los resultados. Esta responsabilidad es de grande valor habida cuenta que los conflictos de interés estarían desplazados desde los investigadores hacia los miembros de los CEI.

Un planteo recurrente y compartido por investigadores clínicos y patrocinadores consiste en cuestionar los tiempos que se toman los comités de ética, considerando tal demora en la aprobación de sus protocolos como una barrera para el avance científico, intentando apurar los plazos o si ello no fuera posible recurriendo al “*IRB shopping*” (Spellecy & May, 2012).

Usualmente se define al *IRB* (Institutional Review Board, IRB por su sigla en inglés, (más conocido en idioma español como Comité de Ética) *shopping* como la práctica mediante

la cual los patrocinadores de ensayos clínicos eligen a quien remitir su propuesta basándose en la suposición que el Comité escogido aprobará su protocolo rápidamente y sin objeciones (Spellecy & May, 2012) .

China ha establecido políticas especiales de evaluación y liberación de drogas huérfanas para tratamiento de EPF (Kang, 2019), de manera más rápida para beneficiar pacientes. ¿Sería esta una posibilidad para nuestros países?

En Brasil, ANVISA, tras la Resolución 205/2017, estableció normas que aceleran la obtención de registro de medicamentos nuevos junto a este órgano (ANVISA, 2017).

Sin embargo, por otro lado, se tramita en Brasil un proyecto de Ley de la Senadora Ana Amélia Lemos (PL 200/2015) que tiene como objetivo acelerar los análisis y la liberación de los ensayos clínicos. Este proyecto es preocupante desde el punto de vista de la ética de la investigación porque entre otros aspectos permitiría el uso indiscriminado del placebo, quita la obligación al patrocinador de proporcionar el medicamento una vez terminado el estudio y debilitaría el control social de las investigaciones. Aunque aprobado en la Cámara de los Diputados, el proyecto sigue siendo debatido por bioeticistas y por la Sociedad Brasileira de Bioética; su tramitación en el Senado no está finalizada porque sigue en consulta pública.

4.15 Las vulnerabilidades.

Vulnerabilidad es un concepto complejo que impregna toda la Bioética. Si antes estaba más relacionado con el cuidado de los participantes de la investigación y las condiciones de necesidad de protección de la persona, hoy encontramos este concepto aplicado a los más diversos ámbitos.

Así, para Feito (2007) vulnerabilidad

“...hace referencia a la posibilidad del daño, a la finitud y a la condición mortal del ser humano. Sin embargo, tiene diversas dimensiones. Al menos una dimensión antropológica, que afirma la condición de vulnerabilidad del ser humano en cuanto tal, y una dimensión social, que subraya una mayor susceptibilidad generada por el medio o las condiciones de vida, dando lugar a “espacios de vulnerabilidad” y “poblaciones vulnerables”. La dimensión social nos conduce a hablar de las capacidades y el reconocimiento como elementos clave del vínculo entre los seres humanos que es fundamento de la obligación moral. Esta obligación es fundamentalmente de cuidado y solidaridad en el marco de la justicia”.

A su vez (Kipnis, 2003) presenta siete características o criterios de vulnerabilidad aplicables a pacientes pediátricos en investigación y este enfoque se aplica también a la atención y cuidados en las EPF. Por ejemplo, para mencionar apenas algunas de las características abordadas por Kipnis: incapacidad para tomar decisiones maduras; condiciones médicas agudas que requieren atención de inmediato, algunas veces sin la posibilidad de tomar el consentimiento informado; e inexistencia de tratamiento eficaz para una condición muy grave.

A su vez, Rivera (2012), mientras trabaja perspectivas realistas de la vulnerabilidad, busca profundizar en el componente social de tal fenómeno, y discute

la pertinencia de un enfoque normativo para definir y medir la vulnerabilidad social a partir de una crítica inicial a la noción de resiliencia.

Rivera también apunta a la necesidad de la adopción de un enfoque normativo para evaluar la vulnerabilidad de grupos específicos y también presenta una crítica a la noción

de resiliencia que, a su entender, se ha convertido en uno de los objetivos asociados con las políticas de atención a las vulnerabilidades sociales.

Una enfermedad considerada en abstracto como poco frecuente tiene el 100% de frecuencia para el paciente, su familia y allegados. Este es un tema crucial y además de investigación, requiere de reflexión, de empatía, de acompañamiento para poder entender las vulnerabilidades a que están expuestas o sometidas las personas portadoras de EPF y cómo su rutina de vida se ve modificada.

Por tal motivo, el concepto de capas de vulnerabilidad como propone Luna (Luna, 2015), también es aplicable a estas personas que a lo largo de su camino en búsqueda de diagnóstico, auxilio, tratamiento y confort van sumando diversas capas de vulnerabilidad. Estos pacientes sufren al ver que su calidad de vida está severamente afectada por los síntomas, por las crisis o por el compromiso de órganos importantes o vitales; consecuentemente, “la conciencia del derecho al derecho de exigir el derecho no es sólo una posibilidad sino una efectivización del modelo democrático” (Farinati, Melamed, Núñez Santiago, & Rodríguez, 2005).

Además de considerar la vulnerabilidad de los pacientes y de sus familiares, también está la vulnerabilidad del profesional de salud. Cuando este diagnostica una enfermedad poco frecuente a su paciente puede tener una sensación de satisfacción, de haber cumplido con su deber; sin embargo, a continuación se presentan innumerables dificultades para avanzar con el tratamiento y esto se torna más frustrante cuando se trata de poblaciones carenciadas, que dependen de la atención pública que no va de acuerdo a las necesidades de estas personas. La pasividad y el conformismo en la aceptación de la enfermedad y las consecuencias de esto por parte de los pacientes es otra situación dilemática y frustrante para el profesional. El nivel de escolaridad bajo, algunas veces, dificulta la comprensión de la enfermedad, las opciones de tratamiento (en caso que las haya), y la

rutina de vida. Cuando se trata de cuidados paliativos el profesional ideal sería el médico de familia que debe estar preparado para enfrentar los conflictos éticos que se presentan al final de vida de su paciente, especialmente, si se trata de niños/as.

Desde el enfoque de los pacientes la primera vulnerabilidad reside en la búsqueda del diagnóstico correcto y precoz. Hasta llegar a esto, puede haber una peregrinación por especialistas y servicios de salud, numerosos análisis y costos de toda naturaleza, lo que produce un compromiso emocional y financiero. Además, se puede mencionar la diversidad de diagnósticos y de opiniones de diferentes profesionales por los cuales pasan estos pacientes, y cuanto más búsquedas, más incertezas para la aceptación del abordaje, del tratamiento y de todo el proceso de seguimiento. La segunda vulnerabilidad está en el tratamiento; si existe y está disponible en el país, es caro; si no existe en el país, y hay disponible, hay que importar; el sistema de salud no paga por esto; judicialización es lo que resta a las personas. Y aquí, hay otra cuestión importante: el acceso a la justicia es costoso, engorroso y lento. El tiempo de trámite del proceso judicial es largo, un tiempo que estas personas no pueden perder. Cuando definitivamente no hay medicamentos disponibles, la única opción es el paliativo en el sentido de disminuir el dolor, el sufrimiento, los síntomas y las crisis.

Es evidente también que cuanto más bajo el poder adquisitivo y el nivel de escolaridad de la familia, más se hace sentir el problema de la enfermedad por la falta de oportunidad y de posibilidad de proporcionar recursos que disminuyan el dolor y sufrimiento como, por ejemplo, atención especializada, disponibilidad de adquirir sillas de ruedas u otros elementos necesarios, adaptación de las habitaciones y poder contar con cuidadores para el enfermo dependiente de los mismos.

Algunas veces las familias viven en pequeñas ciudades donde no hay recursos de asistencia suficientes para asegurar la atención adecuada; algunas familias pueden

mudarse de ciudad, hecho que genera otra capa más de vulnerabilidad; también sobre algunas familias recae tener que encargarse de recaudar fondos o realizar campañas para incentivar investigaciones o para poder obtener el medicamento. Participar de ensayos clínicos teniendo placebo como comparador es otra vulnerabilidad adicional; sin embargo, cuando se trata de droga huérfana no hay comparador disponible; cómo explicar a un familiar que la persona – niño/a o adulto/a - no recibirá nada es un dilema ético. Cómo pensar la ética de que una persona, afectada por un gran sufrimiento, haga todos los esfuerzos e inversiones comentados anteriormente, con la esperanza de encontrar un recurso que minimice su sufrimiento, ya que eso sería lo que la haría ingresar a la investigación, si por fin, es asignada al grupo que no recibirá nada de tratamiento? ¿Recibiría esta persona el tratamiento una vez finalizado el estudio y comprobada la eficacia del medicamento o de la terapia génica?

¿Qué hacer ante la situación de un adolescente con enfermedad progresiva grave que indaga a su médica: *“si soy una persona sin futuro como pocos como yo, que nunca llegará a la vida adulta, ¿por qué van a invertir en mí?”* (Luci Pfeiffer, comunicación personal)

De otro lado, están los testeos genéticos que, además de costosos, para algunas condiciones simplemente indican el patrón de herencia, el gen defectuoso.

Conflictos e aislamiento en el núcleo familiar y en el trabajo son bastante comunes, generando problemas emocionales de toda índole.

La desestructuración familiar es bastante frecuente y, con baja escolaridad, hay una tendencia a la culpabilización, en la madre cuando el defecto está el cromosoma X; además de sufrir con la enfermedad del hijo/a, sufre con la culpa, que nos es suya, no la

tiene, pero la no comprensión de como ocurre el problema siempre lleva a culpabilizar al otro.

La terapia génica o edición génica aún no están disponibles y aunque algunas técnicas y herramientas puedan estarlo no se pueden considerar ampliamente accesibles en el escenario actual y menos aún que sean totalmente seguras (Pellagatti, Dolatshad, Valletta, & Boulwood, 2015).

Cuando no hay un tratamiento disponible, como para las enfermedades de origen genético abordadas en este texto es otro momento en que todos pueden estar en proceso de vulneración y/o sentirse vulnerables – pacientes y profesionales de salud.

Cuando se trata de investigaciones para EPF en general las familias toman iniciativas de crear fundaciones para obtención de fondos para estimular el interés en investigar las drogas huérfanas para tratarlas.

Un caso emblemático y que se ha transformado en la película “Un milagro para Lorenzo”, la cual relata la historia verídica de un matrimonio que hace denodados esfuerzos por mejorar la calidad de vida de su hijo, afectado por una enfermedad rara y degenerativa - adrenoleucodistrofia - mostrando que si bien contaban con un diagnóstico no existía entonces una terapéutica para revertirlo siendo necesario investigar y producir medicamentos. Y, ante la falta de investigación al respecto, son ellos mismos quienes se dedican a estudiar la enfermedad (El Mundo, 2002), (El Clarín, 2017).

Otro ejemplo que podría ser citado es el del médico brasileño, cirujano cardiológico, Dr. Hermes Casado Gama, que sufre de Esclerosis Lateral Amiotrófica (Instituto Dr. Hemerson Casado Gama, 2014) (la misma enfermedad que padecieron, entre otros, el físico teórico, astrofísico, cosmólogo y divulgador científico británico Stephen Hawking y el

humorista gráfico y escritor argentino Roberto Fontanarrosa) y que de médico pasó a vivenciar los sistemas de salud como paciente; él también creó el Instituto que lleva su nombre (y que tiene por finalidad dar voz a los sufrientes de ELA e incentivar investigaciones y proporcionar asistencia a portadores de ELA).

Finalmente, están los obstáculos de vivir con una EPF; en una encuesta de NORD (Mullen, 2019), aparecen relatos de pacientes, que a continuación se transcriben:

“médicos e investigadores sabrán que hacer”; “algunos consideran que las personas viviendo con una enfermedad poco frecuente no tienen valor y no merecen una cura”; “tratamiento no es cura”; “si no voy al estudio con el médico es porque no estoy enfermo”.

En Moreira et al., (2019) también están descritos algunos testimonios de familiares de pacientes, en traducción libre de la autora, lo que hace perder un poco la realidad del lenguaje sencillo de las personas: (Traducción libre de la autora)

“... noticias explosivas, tan impactante ... la única madre en la ciudad, era totalmente lega, ciega, no sabía nada” (madre de un hijo con Osteogenesis imperfecta [OI]);

“ desde que me reconozco como persona con esta enfermedad ... no puedes hacer lo mismo que otros niños, pero sí a tu manera ... eres la mejor persona para decir sí, si puedes o no puedes hacer”. ... (destacan los autores el rol de los padres en la orientación a su hijo).

Conocer el impacto que tiene una EPF, crónica y grave, es importante para todos los involucrados: pacientes, familiares y profesionales de salud. En un estudio cualitativo (Von der Lippe, Diesen, & Feragin, 2017) categorizaron los desafíos enfrentados por pacientes y concluyeron que impactos psicológicos, físicos, sociales e emocionales son comunes en los pacientes y sus familiares. Además alertan sobre la necesidad de investigaciones que permitan identificar potenciales factores de riesgo y mejorar la

calidad de vida de estas personas; frecuentemente el asesoramiento genético se hace necesario para pacientes y familiares.

Por ejemplo, hay aquellas EPF de manifestación más tardía, o sea, los síntomas aparecen a partir de los cinco años o en la adolescencia. Hasta esta edad el niño/niña tenía vida normal; de súbito, surgen síntomas inexplicables. Determinar los factores ambientales que desencadenan o desencadenaran esta situación no es, muchas veces, posible. La desesperación de los padres por no saber ni comprender cómo y porqué, no saber qué hacer, donde buscar ayuda, y algunas veces recibir como respuesta “no sabemos”.

Además de eso, tomas de decisiones difíciles.

Cada paciente es uno, cada enfermedad también puede ser “una” especialmente cuando hay una variabilidad en la manifestación.

Sin embargo, hay situaciones bastante dilemáticas con las enfermedades en niños. Señales y síntomas también pueden estigmatizar a las personas si afectan la cara, como el síndrome Treacher Collins, retratada en la película *EXTRAORDINARIO* (2017), generan innumerables capas de vulnerabilidad para los niños afectados porque la deformidad es muy visible. En la infancia y en la adolescencia son motivo de *bullying*, de intimidación y dificultades para convivir con sus compañeros, generando aislamiento que agrava el sufrimiento que la enfermedad misma impone.

El apoyo psicológico es muy importante para paciente y familiares que sufren ansiedad, discriminación, estigmatización y la presión de la sociedad por la estética.

En el mejor interés del niño/a? ¿Quién lo decide? Toda una expectativa de vida que cambia. Las familias, además de deambular en procura de un diagnóstico y/o de un tratamiento, padecen tristeza, inseguridad, frustraciones, pesadillas y, ocasionalmente,

malos tratos para que no insistan en su solicitud de apoyo técnico (equipo multidisciplinario), financiero o jurídico.

No es posible generalizar dado que cada paciente reacciona de manera distinta; hay aquellos que no se cansan de buscar el diagnóstico; quieren un futuro, desean constituir familia pero tienen miedo de transmitir la característica a su hijo/a. En todos los casos asesoramiento genético es necesario, así como conocer si hay otros niños en la familia con la misma enfermedad; del otro lado, hay pacientes que no sólo no aceptan la enfermedad sino que tampoco aceptan buscar tratamiento, también hay quienes culpabilizan a sus padres. Estas familias viven en conflicto por no saber cómo actuar y el paciente está limitado por su condición.

Algunos renuncian a la vida y esperan la muerte, muchas veces buscando lo contrario, el mayor daño o el riesgo de acelerar un fin, donde su aceptación en la investigación de riesgos mayores o principios éticos menores entrarían con peso significativo, mientras otros, en algún momento de sus vidas, deciden buscar un especialista, en general un genetista para conocer mejor su condición. Esta búsqueda puede manifestarse en la madurez y ahí hay el riesgo de que ya sea muy tarde como para reducir las secuelas o consecuencias de la enfermedad, en algunos casos. Es difícil saber qué es lo que despierta este interés; quizá una nueva motivación cuando encuentran una razón fuera de la enfermedad en la que se habían asentado o conformado, para luchar por la vida, como un vínculo afectivo, un nuevo estímulo, un panorama diferente; sin embargo se puede postular, también, la perspectiva de una terapia génica... que todavía está en sus primeros pasos. Así mismo, para eso, el diagnóstico precoz es fundamental. Otra vez, el diagnóstico precoz debe ser el foco.

4.16. Recursos financieros. Las investigaciones para medicamentos en general son propuestas por la industria farmacéutica, la cual aporta los recursos financieros; claro está que tiene sus intereses propios una vez que es una forma de lograr un espacio en un mercado que tiene repercusión importante. Una vez finalizado el estudio se plantea el dilema de recibir la droga. Y con esto, un dilema ético para los gerencadores de salud, con sus recursos limitados para atender a todas las demandas. Ellos deben pensar la justicia de distribuir, o usar, si es costoso un medicamento, en lugar de comprar medicamentos de bajo costo que beneficiarían a un grupo mucho más grande de personas. De esta forma se hace necesario un balance de cómo atender a las demandas y necesidades que se presentan y considerar el máximo de beneficio a que tienen derecho las personas, independiente de su clase social o condiciones de salud. El acceso a la cobertura post-ensayo es uno de los principales debates, dilemas, desafíos éticos.

Agencias de fomento o fundaciones de apoyo a la investigación como CONICET en Argentina (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), entre otras, y CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq, (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FAPESP – (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo), FUNDACÃO ARAUCÁRIA (Paraná) en Brasil, aportan recursos financieros para las investigaciones para EPF siempre que presenten potencial para publicación. O sea, hay una priorización del impacto de las publicaciones más de que su aplicabilidad. Esta misma exigencia se aplica a la investigación académica y que a los académicos investigadores representa una recompensa por su trabajo – fama y reconocimiento, por ejemplo.

De otro lado, un argumento que busca justificar la inexistencia de recursos para prevenir o tratar las EPF reside siempre en la dificultad de recuperar las inversiones para investigaciones y desarrollo (R&D, por su sigla en inglés) de drogas huérfanas

(Rodríguez-Monguio, Spargo, & Seoane-Vazquez, 2017), las cuales, por definición son productos médicos para la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades muy graves o potencialmente mortales que son poco frecuentes y por ser destinados a un pequeño número de pacientes.

Estos autores también comentan que alinear los incentivos farmacéuticos con las limitaciones presupuestarias de la sociedad es un desafío y que las drogas huérfanas se pueden tornar rentables.

Es verdad que eso puede ser posible en la medida en que más pacientes son identificados con EPF y que el acceso de ellos a los medicamentos sea posible por menores costos lo cual puede significar beneficios para todos – pacientes e industria.

A continuación está el tema de la liberación de, y el acceso a, las nuevas drogas en el mercado.

Recientemente, en Brasil, políticos y figuras públicas están tomando parte de manifestaciones en defensa de portadores de EPF y aportando propuestas para la realización de diagnóstico precoz y buscando formas de bajar el costo de las drogas huérfanas.

Así, la diputada Rejane Días presentó en la cámara de diputados una propuesta de exención de impuestos a las empresas que comercializan estos productos y reducción de la burocracia administrativa, en este caso, los tramites en ANVISA (Dias, 2019), lo cual todavía sigue en tramitación.

Además de estas barreras están aquellas de origen financiero que se aplican no solo al período de la investigación, sino también, una vez terminado el estudio, cuando se plantea el problema de sostener el tratamiento con la droga utilizada en la investigación.

¿Quién se va a hacer cargo del costo de la medicación/terapia? ¿El Estado? ¿El paciente y su familia? ¿Las obras sociales?

Gericke, Riesberg & Busse (2005) comentan, con mucha propiedad, que la investigación con drogas huérfanas demanda una reflexión en distintos niveles dada la obligación moral y los conflictos de beneficencia y justicia distributiva.

¿Considerando enfermedades poco frecuentes y desatendidas, como definir la destinación de recursos? ¿Es ético destinar una grande suma de recursos para atender a pocas personas? ¿Sería no ético desde el punto de vista utilitarista porque no maximiza los beneficios y aun puede desplazar recursos, dependiendo del país? Sin embargo, podemos presentar otra cuestión: ¿Cómo considerar la obligación moral de no abandonar un miembro de la sociedad?

Schramm & Kottow (2001) proponen la bioética de protección.

“como un principio que sería más adecuado a los propósitos de una ética de la salud pública, permitiendo identificar claramente los objetivos y los actores implicados en una implementación de políticas públicas moralmente correctas y pragmáticamente efectivas”.

Así, la investigación con drogas huérfanas, por sus peculiaridades, nos presenta muchos dilemas de distintas naturalezas, no solo para clínicos e investigadores sino que también para los análisis por los comités – conflictos de principios éticos, conflictos de justicia en cómo garantizar o proporcionar tratamiento justo, equitativo a personas en condiciones de vulnerabilidad; el principio de la maximización de los beneficios para traer el máximo de beneficios y el principio de la necesidad con una distribución de recursos proporcional a las necesidades. Y el principio de la igualdad que centra la distribución para reducir las inequidades. ¿Sería posible aplicar todos estos a las EPF?

Una área interesante de investigación para EPF está descrita en Hartman et.al., (2019) los cuales comentan que los aportes de pacientes, sus cuidadores y sus grupos de defensa, por ejemplo, ayudarían a priorizar los problemas de ELSI merecedores de atención y apoyo financiero para abordarlos.

Asimismo, el *ELSI Working Group of the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)* realizó una encuesta informal sobre iniciativas de financiamiento en ELSI para aprender más sobre diferentes mecanismos de obtención de fondos e identificar posibles brechas en las oportunidades de financiación (Hartman, Jonker, Parisi, Julkowska, & Lockhart, 2019).

Toda vez que el número de EPF crece cada día como resultado de los avances en la genómica, como herramienta diagnóstica, en poco tiempo más personas portadoras o afectadas por ellas estarán más cerca de nosotros. Estudiar las EPF, fomentar el diagnóstico precoz e investigar medicamentos que un día se tornen accesibles a los pacientes es un deber de la ciencia. Sin embargo, algunos medicamentos nuevos pueden ser muy costosos. Al respecto, parafraseando a Bergel (2009) “cuando se trata del suministro de drogas insustituibles para curar una dolencia o prolongar una vida, podemos advertir en toda su dimensión lo perverso del sistema imperante”.

Dicha circunstancia queda expuesta con crudeza y nitidez en el siguiente ejemplo:

“Hacia fines de la década del '80 se hizo evidente que el VIH/sida constituía un problema de envergadura, 422 casos y 159 muertes fueron reportados en los Estados Unidos en 1981; en 1990 se informó la existencia de 254.000 casos de sida en todo el mundo. Quienes comenzaron a organizarse para hacer públicos sus reclamos fueron los hombres homosexuales que, siendo los primeros afectados, habían sido públicamente ignorados y estigmatizados por el gobierno y la sociedad

norteamericana. Ronald Reagan no mencionó la enfermedad hasta 1986, y si bien aseguró que el sida constituía una de las principales prioridades en la agenda de salud pública redujo significativamente los fondos federales destinados a investigación” (Arosteguy, Righetti & Santi, 2008).

En síntesis, “el acceso a los medicamentos, o más bien la falta de acceso, es un problema que tiene implicancias éticas” (Mastroleo, Rebuelto, Suárez & Cháves, 2009) y que está atravesado por “incomunicación, desinformación, percepción errada de propósitos o procesos” (Manrique, Torres, Andrijic & Combi, 2011) lo cual impide u obstaculiza la generación de conciencia en torno a estas enfermedades que son poco frecuentes tanto por su ocurrencia como por su presencia en los medios de prensa y en las agendas científicas y gubernamentales.

Frente a las muestras de desprotección, de desamparo y/o de abandono institucional que padecían (y aún padecen), ciertas personas en forma aislada y ciertos activistas mancomunadamente, creyeron que develar sus diagnósticos (lo cual implicaba la pérdida del anonimato y la exposición pública de datos sensibles) era, y aún lo sigue siendo, el único modo de incidir sobre ese estado de situación.

Siede (2014) pregunta cómo los medios difunden la información. En el tema que nos ocupa, podemos considerar que, por un lado, la divulgación de campañas de solidaridad y de divulgación de organizaciones de apoyo a pacientes EPF es un llamado a que se brinde atención debida a estos vulnerables por su condición de portadores de una enfermedad los más de las veces grave, otras veces, aún desconocidas por la comunidad de profesionales de salud y más aún, desatendidas por los sistemas de salud. Por otro lado, la divulgación de informes sin un cuidado ético exacerba la ansiedad y la vulnerabilidad en que se encuentran.

Y el argumento del alto costo de los tratamientos incrementa aún más su incertidumbre y su vulnerabilidad. De hecho, “no todos los pacientes son iguales, tampoco los países, por lo que no puede usarse sólo un criterio economicista con foco exclusivamente en precio y/o costo” (Tibaudin, Kurtzbart y Benchetrit, 2009)

Por tal motivo, las reuniones interinstitucionales son cada vez más frecuentes y buscan llegar a un consenso sobre EPF tras discusiones entre organismos internacionales (Dallari, 2015), y la principal meta, aún pendiente, consiste en que se pueda ver a las personas que padecen una enfermedad poco frecuente como personas y no como una cifra que da cuenta de su escasa significación a nivel poblacional y, simultáneamente poder ver el costo de su tratamiento (elevado, ciertamente) como una inversión y no como un gasto sin retorno social.

Esta percepción social se basa en la idea de que son “enfermedades lejanas, que sólo conciernen a muy pocas personas y que resultan extremadamente costosas en todo sentido” (Luna, 2017).

5. ENFERMEDADES POCO FRECUENTES ILUSTRATIVAS DE ESTE ESTUDIO

A fin de ilustrar el tema de la ética de investigación para enfermedades poco frecuentes hemos elegido enfermedades que se caracterizan básicamente por disturbios génicos, y que por lo tanto, dependen de un diagnóstico genético, a saber: lipofuscinosis ceroide neuronal, la cual se manifiesta en la niñez con grave compromiso neurológico y es resultado de una mutación génica (Kim, 2019); miopatías congénitas que comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades musculares hereditarias (Claeys, 2019) representada por la miopatía miotubular ligada al cromosoma X (Graham & Ward, 2019), (Kuntz, et al., 2018) y por último, la aniridia congénita, en la cual hay una hipoplasia del iris, la estructura que confiere coloración a los ojos; variantes patogénicas en el gen *PAX6* están implicadas con la forma autosómica dominante de la enfermedad (Lima, 2014).

5.1 Lipofuscinosis ceroide neuronal 7 (CLN7) resulta de una mutación en el gen *MFSD8* y se manifiesta en la niñez con grave daño neurológico (Kim, 2019). Esta enfermedad constituye un error innato del metabolismo que tiene como consecuencia la deposición de lipopigmentos en las células del sistema nervioso central.

Los/las pacientes portadores/as presentan síntomas relacionados con degeneración neuromuscular - convulsiones, ataxia, ceguera y regresión del desarrollo (Kim, 2019).

En OMIM, Lipofuscinosis ceroide neuronal (ceroid lipofuscinosis, neuronal, 7) CLN7 está bajo el número # 610951, y la ubicación citogenética: 4q28.2 (OMIM, 2021).

En GARD están dos descripciones para esta enfermedad - CLN7; Enfermedad CLN7, infantil tardía; Enfermedad CLN7 y como categoría : Enfermedades congénitas y genéticas; Enfermedades de los ojos; Desordenes metabólicos; además se informan también las dos asociaciones de soporte a pacientes Mila's Miracle Foundation mencionada más adelante en el texto- y Batten Disease Support and Research Association (Organization) (GARD, 2021).

En EURORDIS solamente hay informaciones cerca de algunas asociaciones de apoyo a pacientes portadores de esta enfermedad (EURORDIS, 2019)

En ORPHANET hay 10 resultados para Lipofuscinosis ceroides neuronal pero no hay referencia a la descrita en este texto (ORPHANET, 2012).

Kim et.al, (2019) desarrollaron, para la lipofuscinosis ceroides neuronal, una terapia que consiste de una droga para corregir el defecto y la denominaron Milasen, por la niña portadora de esta miopatía, que se llama Mila. Este es un caso de terapia customizada o medicina personalizada que se tornó posible por los esfuerzos y campañas para recaudar fondos de la fundación Mila, creada por los padres de la niña, específicamente para esta finalidad (Kolata, 2019). Algunos beneficios han sido alcanzados con esta terapia, aunque no la cura total. Por otro lado, el desarrollo rápido de Milasen fue posible en gran parte debido a la urgencia de la situación clínica de la paciente. El hecho de que los fármacos oligonucleotídicos pueden ser personalizados en una secuencia específica es porque ya había disponible un oligonucleótido con estructura semejante, permitiendo la síntesis en menos tiempo (Kim, 2019); sin embargo lo mismo no se puede anticipar para todos los pacientes.

5.2 Miopatías congénitas comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades musculares, hereditarias, poco frecuentes definidas por anomalías de las fibras musculares, cuyos síntomas se presentan al nacimiento o en la niñez (Claeys, 2019). Una forma de esta enfermedad es la **miopatía miotubular ligada al cromosoma X**, resultante de una mutación del gen *MTM1* responsable por la producción de la enzima miotubularina, la cual, entre otras funciones, es responsable por transporte de moléculas en los miocitos; y por estar ligada al cromosoma X los varones son los más frecuente e gravemente afectados.

Joshua Frase nació en 1995 identificado como portador de miopatía miotubular, ligada al cromosoma X, para la cual también están buscando en la terapia génica una alternativa de tratamiento (Graham & Ward, 2019) (Kuntz, et al., 2018). Los padres de Joshua crearon la Fundación Joshua Frase, (Joshua Frase Foundation, 1996), una organización sin fines lucrativos que tiene como objetivos apoyar y estimular investigaciones en búsqueda de tratamiento para la condición que padecía Joshua y apoyar a las familias cuyas vidas son afectadas por esta enfermedad (Ricky, 2019).

Ensayos clínicos, de fase I e II, utilizando un adenovirus como vector han sido desarrollados y aunque algunos beneficios se observaron en los pacientes, también éstos presentaron eventos adversos graves (Kuntz, et al., 2018).

Los apoyos tecnológicos de ventilación mecánica, por ejemplo, han contribuido a una mayor supervivencia, sin embargo, la calidad de vida no presenta mejoras con estos cuidados paliativos, que no curan, pero postergan el desenlace fatal. La falta o disfunción de la proteína miotubularina conduce a una miopatía esquelética grave y progresiva en que los niños afectados experimentan insuficiencia respiratoria y disfagia y riesgo de aspiración, además de una morbilidad por la debilidad neuromuscular (Graham & Ward, 2019).

En OMIM está descripta bajo la indicación * 300415 como MYOTUBULARIN; MTM1 y la ubicación citogenética Xq28 (OMIM, 2021).

En GARD la descripción presenta otras designaciones para esta enfermedad compleja - Miopatía centro nuclear ligada al cromosoma X; XLCNM; XLMTM (X-linked centro nuclear myopathy; XLCNM; XLMTM) y como categoría : Enfermedades congénitas y genéticas; Enfermedades de los ojos; Miopatía centro nuclear ligada a enfermedades del sistema nervioso; XLCNM; XLMTM (GARD, 2021).

En EURORDIS se encuentra un listado con las organizaciones de apoyo a pacientes de esta enfermedad. Otra vez, Brasil e Argentina no figuran (EURORDIS, 2019).

En ORPHANET esta enfermedad está descrita como **ORPHA:596** (Trastorno) miopatía centro nuclear ligada al cromosoma X (ORPHANET, 2012).

5. 3 Aniridia es un trastorno genético raro caracterizado por formación incompleta del iris. Esta condición está presente al nacimiento y puede empeorar progresivamente durante la vida debido a complicaciones secundarias. El diagnóstico es clínico, genético y molecular (Hingorani, Hanson, & van Heyningen, 2012). Es una enfermedad degenerativa que puede evolucionar a la pérdida de visión (Lima, et al., 2014), (Hingorani, Hanson, & van Heyningen, 2012).

Aniridia puede ser una condición aislada o puede estar asociada a un cuadro sindrómico más complejo, situación en la cual se tiene un cuadro clínico multisistémico (Hingorani, Hanson, & van Heyningen, 2012) (Lima, et al., 2014) . Siendo una enfermedad de carácter progresivo, que puede evolucionar hacia la pérdida de visión, demanda un diagnóstico prenatal, asesoramiento genético y seguimiento clínico (Hingorani, Hanson, & van Heyningen, 2012). Si se toman las medidas adecuadas de prevención y tratamiento

para mantenimiento de la salud ocular la persona afectada puede evolucionar con salud normal.

En OMIM hay descripciones de aniridia y su variantes o síndromes asociados así como la ubicación citogenética en el cromosoma 11.p13 (OMIM, 2021).

En GARD aniridia está descrita bajo la categoría de enfermedad ocular además de otras informaciones relevantes (GARD, 2021).

En EURORDIS es posible encontrar las asociaciones de apoyo a pacientes de aniridia así como el testigo del paciente Daniel Sánchez de Vega (EURORDIS, 2019).

En ORPHANET aniridia aparece como enfermedad aislada (**ORPHA:250923**) así como se describe otras variantes sindrómicas (ORPHANET, 2012).

Diferentes condiciones de vida pueden afectar de distintas maneras a los pacientes portadores de Aniridia, sumándoles capas de vulnerabilidad.

Lima et. al., (2014) describen una familia residente en una de las áreas más pobres de Brasil - Água Branca, Alagoas, de la cual todos los 53 afectados, a lo largo de cinco generaciones, son analfabetos (Monlléo, comunicación personal, enero 2020) y cuyo futuro no es nada promisorio para el desarrollo individual, social y cultural. Mientras el caso descrito por Appanah (2008) es de un joven de 20 años que recibió el diagnóstico de aniridia con apenas una semana de edad y, aunque haya sufrido lo que se conoce como *bullying* durante su período escolar, es hoy un estudiante de ingeniería industrial, que ha logrado vencer las dificultades por la limitación visual (Appanah, 2008). Sin embargo, tiene mejores perspectivas y mejor pronóstico de vida y de salud de aquella familia descrita por Lima et.al., (2014) cuyo acceso a cuidados es limitado como son sus posibilidades de desarrollo y mejores condiciones de educación y acceso a la atención médica.

6. ESTADO DEL ARTE DEL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DE LAS EFP DESCRITAS

Antes de llegar al diagnóstico y eventualmente, a participar de investigaciones, los pacientes portadores de EPF tienen un largo camino a recorrer, enfrentando distintas categorías de vulnerabilidad, sociales, financieras, emocionales y organizacionales (Felipe, Rosaneli, da Cunha, & Munhoz, 2020).

Dependiendo del lugar de residencia, se incrementan las dificultades y obstáculos de acceso al transporte, condiciones de trabajo adecuadas, pobreza y violencias hacen que no siempre los médicos residan o deseen vivir en estos lugares; una vulnerabilidad más que se presenta es la dependencia de servicios públicos para locomoción, transporte y viaje. Como consecuencia, hay una alta rotación de médicos lo que hace que no haya un seguimiento continuo por el mismo profesional. Con cada nuevo médico es un nuevo empezar – investigaciones, diagnósticos, intentos de tratamiento- y con esto poblaciones más vulnerables se quedan desatendidas en sus necesidades básicas y mucho más en el diagnóstico de enfermedades. Sin embargo, algunas veces es posible que un médico recién llegado, por casualidad o suerte, conozca un servicio de genética al cual pueda encaminar alguien con este tipo de necesidad.

Las dificultades que tienen que enfrentar pacientes y familiares, son innumerables. Primero, en algunas condiciones, los síntomas son semejantes, se sobreponen, pueden ser inespecíficos, de modo que hay que tener un diagnóstico diferencial. Para eso, son múltiples y variados tipos de análisis a los que se tienen que someter los pacientes; consecuencia de esto, empiezan a sumarse las dificultades: los costos, la ausencia al trabajo, desplazamientos, tiempo entre idas, venidas y espera para las consultas son algunos ejemplos.

Los testeos genéticos disponibles han pasado por una evolución significativa; el testeo del talón permitía identificar algunas pocas EPF en el recién nacido, muchas de ellas errores del metabolismo; hoy son muchas enfermedades las diagnosticadas por este método, lo cual, en Brasil, está disponible tras el SUS, con 21.446 puntos de recogida, distribuidos en Atención Primaria, Hospitales y Maternidades; este es un testeo obligatorio en todo el país (SUS, 2021).

En Argentina la ley 26.279 establece la obligatoriedad de realizar el testeo del talón tanto en los hospitales públicos como privados del país (Ministerio de la Salud, 2019).

Por otro lado, aquellas de origen génico o cromosómico demandan, además, estudios genéticos que solo se pueden encontrar en grandes centros; estudios de cariotipo son relativamente sencillos y de bajo costo pero poco eficaces para el diagnóstico; mientras, los estudios para identificación de los genes y desequilibrios genómicos involucrados son sofisticados y de alto costo; sin embargo, constituyen el estándar de oro (*gold standard*) para el diagnóstico genético.

El diagnóstico molecular se vuelve bastante sofisticado a punto de permitir conocer todo el genoma de un paciente. Sin embargo, muchos son los desafíos analíticos e interpretativos, que van desde la validación de los resultados a los aspectos económicos de implementación y patrón de cuidados toda vez que esta herramienta poderosa permite identificar las variantes patogénicas genéticas y genómicas existentes en una persona o paciente y, por lo tanto, las implicaciones de utilizar esta tecnología merecen consideraciones.

Si se compara países desarrollados con aquellos en vías de desarrollo encontramos diferencias muy importantes en términos de acceso al diagnóstico molecular, al seguimiento y tratamiento.

Para los pacientes que viven lejos de un gran centro en Brasil, por ejemplo, acceder a estos recursos es dramático; dependen esencialmente del sistema público. Los que viven en grandes centros y cuentan con recursos financieros pueden encontrar facilidades para acceder a un estudio genético que les permita un diagnóstico adecuado.

Para las personas con menos recursos económicos les queda como alternativa realizar campañas de obtención de fondos; los mejor situados económicamente pueden gastar US\$ 1000,00 por persona para un estudio genético. Sin embargo, para ambos grupos de personas, los testeos genéticos son muy costosos.

Un abordaje moderno, que se utiliza pero que demanda cuidados y análisis crítico son las series *streaming*. Diagnóstico (*Crowd Sourcing*) es una de ellas en la cual una médica, tras su editorial en *New York Times Magazine*, publica las historias de portadores de EPF, en la búsqueda de ayuda para el diagnóstico. Esto es un procedimiento en el cual está el consentimiento de los pacientes o de un familiar/responsable legal; muchos reciben diagnóstico y ayuda profesional. O sea, hay beneficios; sin embargo, no se puede excluir los riesgos potenciales de la exposición aunque con consentimiento, lo cual lo convierte en una situación que plantea dilemas éticos.

Ejemplo bastante claro de esto está en la serie *Enfermedades del Siglo XXI* en que algunos de los sujetos de la serie no satisfechos con el producto final están demandando a la plataforma por difamación, fraude e invasión de privacidad (La Vanguardia, 2019)

O sea, no hay como saber cuándo, cómo y quién se sentirá perjudicado en algún momento como consecuencia de haber permitido su exposición.

Es importante reiterar que los estudios genéticos tienen el potencial de generar datos sensibles con consecuente posibilidad de estigmatización y conductas discriminatorias hacia los portadores; la imposibilidad de un tratamiento que resulte en cura o mejora para

el paciente, la expectativa ante una posible solución que puede no ser concreta merecen cuidados y consideraciones especiales y son todos factores que contribuyen para capas adicionales de vulnerabilidad.

La importancia de reconocer la sensibilidad de los estudios genéticos ha sido recientemente mostrado con la decisión de la Suprema Corte de Canadá de defender la constitucionalidad de la Ley de no Discriminación Genética, por la cual considera crimen obligar o forzar una persona a ser sometida a testeos genéticos o revelar los resultados de los mismos (Canada's Supreme Court upholds Genetic Non-Discrimination Act, 2020)

El fenotipaje computacional, basado en imágenes fotográficas de los pacientes, es otro recurso disponible hoy, el cual permite crear un banco de datos fenotípicos de pacientes con EPF (Hallowell, Parker, & Nellåker, 2019) . Sin embargo, su utilización demanda reflexiones éticas toda vez que afecta la confidencialidad, el sigilo y la privacidad del paciente, pudiendo incluso resultar en estigmatización y *bullying*. El permiso para la utilización de imágenes debe estar en el consentimiento informado, donde debe aclararse que las imágenes del niño solo podrán mostrarse en un ámbito científico y académico.

Una vez alcanzado el diagnóstico viene otra etapa larga y algunas veces dolorosa que es la búsqueda del tratamiento o la percepción de que no hay tratamiento disponible.

Encontrar el equilibrio para beneficiar a todos es un proceso que demanda voluntad política y participación de toda la comunidad, (científicos, industria farmacéutica, asociaciones de portadores de enfermedades, etc.) Todos, saludables o no, tienen derecho a acceder a los sistemas de salud y a los tratamientos disponibles. Conciliar estos principios de justicia y la distribución equitativa de los recursos demanda una priorización por parte de los gestores.

7. ESTADO DEL ARTE DE LOS CUIDADOS PARA PACIENTES PORTADORES DE EFP

En la actualidad, los pacientes portadores de miopatías congénitas demandan cuidados, multidisciplinarios dadas las características de la discapacidad, pero solamente está disponible el tratamiento de apoyo, preferentemente en clínicas neuromusculares especializadas (Claeys, 2019).

Ekmekci & Güner (2019) defienden la terapia génica como una obligación a los portadores de enfermedades genéticas argumentando que las teorías contemporáneas de la justicia demandan, por parte de la sociedad, una compensación a las desventajas de personas acometidas por EPF para que puedan disfrutar de igualdad de oportunidades, lo que se considera crucial para un sistema justo y equitativo (Ekmekci & Güner, 2019).

Hay un largo camino a recorrer antes de que la terapia génica se consolide como forma de tratamiento accesible a los que de ella necesiten.

Sin embargo, cuando consideramos países en vías de desarrollo, en los cuales las personas carecen de recursos, de informaciones, de diagnóstico y tratamiento adecuados, los medicamentos no están disponibles en el sistema de salud por ser costosos. Es entonces que, durante su proceso de vulneración, el único camino que les resta es buscar sus derechos por determinación judicial, lo cual tampoco es el mejor abordaje por que la decisión judicial no siempre resulta de beneficio. Algunas veces la judicialización se presenta para una etapa anterior al tratamiento – el diagnóstico genético. Esta es una realidad de algunas provincias en Brasil, las situadas en las regiones con menor Índice de Desarrollo Humano, justamente aquellas en que la vulnerabilidad es más pronunciada.

Brasil tiene un sistema de salud público eficiente, sin embargo no tiene todos los recursos financieros para suportar las necesidades de las poblaciones que demandan drogas de alto

costo. Es un argumento que siempre surge cuando se considera salud está el tema de los costos crecientes relacionados a diagnóstico y tratamiento de las enfermedades (Colina, 2017; Ubel, 2016).

La Bioética del cuidado, a su vez, también es útil para estas EPF porque busca atender personas vulneradas, necesitadas de protección y cuidados.

Un sistema justo y equitativo debe incorporar formas de compensar aquellos excluidos del dominio de la justicia por una mala suerte de la naturaleza o de la genética. Mejoramiento de las ya existentes políticas nacionales de salud, con énfasis en el uso racional de medicamentos, debe ser considerado como meta en la política de salud pública de gestores, políticos, usuarios y profesionales de salud y por qué no, con la industria farmacéutica, para garantizar el acceso a medicamentos a todas las personas que lo necesiten.

Pero esta circunstancia se torna compleja debido a la “la falta de conciencia de cierta dimensión ética asociada con la valoración y respeto por [todas] las personas” (Luna, 2001).

Todos los pacientes, independiente de la naturaleza de su patología, de estar o no en investigación o bajo asistencia, se encuentran en condiciones de vulnerabilidad. Independientemente de las teorías de bioética que se consideren en el cuidado del profesional hacia la persona vulnerada, la empatía, o sea la capacidad de conectarse con el otro, de comunicarse y colocarse en el hogar del otro, resulta en una reciprocidad de interacciones en las cuales, el profesional estaría preparado emocionalmente para comprender las emociones de su paciente y familiares. Por otro lado, este reconocerá la capacidad técnica del profesional que lo atiende y también la conexión interpersonal que los involucra. Ello no siempre es posible debido al cansancio físico así como al estrés

emocional que surge tanto por la frustración como por el desgaste laboral que provoca la relación con personas que padecen patologías crónicas y sin cura actual o futura. Este puede ser un obstáculo no sólo en la asistencia a sus pacientes sino también una herida narcisista a su propio ego. Si el tratamiento es de largo plazo, como suele pasar con las enfermedades crónicas, hay tiempo de crear un vínculo entre médico/a y paciente que resulta en una confianza y empatía favorables al paciente.

Ante la reciente pandemia COVID-19 y con preocupación por pacientes de EPF la Sociedad Brasileira de Genética Médica publicó en su sitio, en 19 de marzo de 2020, Pautas para los cuidados a los pacientes de enfermedades poco frecuentes, como orientaciones a familiares y cuidadores (FEBRARARAS, 2020). Nada que sea muy distinto de los cuidados que todos nosotros deberíamos tomar ante la pandemia; sin embargo, como un refuerzo a aquellos cuidados dispensados a quienes padecen de comorbilidades respiratorias, en especial (FEBRARARAS, 2020).

8. ASPECTOS ÉTICOS POST-ENSAYO

Desde el punto de vista ético las EPF representan dilemas éticos y conflictos morales que pasan por la justicia distributiva, la asignación de recursos financieros para investigación y, una vez cerrado el estudio, la asistencia. Las nuevas medicaciones caras no están bajo la seguridad social.

El derecho a la salud asegurado en las constituciones de nuestros países y el acceso a medicamentos configuran una cuestión de justicia también.

Las personas que participan de investigaciones aunque se puedan beneficiar directamente por el uso de la droga en el ensayo, también benefician indirectamente a tantos otros que un día, en el futuro, podrán utilizar las drogas desarrolladas. Además, esas personas - participantes de investigación- pueden padecer efectos colaterales no conocidos vinculados a la droga en estudio, lo cual los coloca en una situación de mayor vulnerabilidad por el riesgo que podrían sufrir pero que es desconocido hasta tanto se realice la prueba.

De esta manera, asegurarles la continuidad de tratamiento luego de la terminación del estudio (en la medida que se observó una respuesta favorable) se trata de justicia, y es otro atributo de la bioética. Asimismo, se podría pensar en formas de garantizar el tratamiento de los efectos adversos aún desconocidos o esperados que pueden surgir a lo medio y largo plazo una vez finalizados los ensayos clínicos.

El tratamiento con nuevos medicamentos, como inmunobiológicos, por ejemplo, es costoso tanto para países ricos (Sallerfors, 2012) como para países en vías de desarrollo. Sin embargo el no suministro de un medicamento por cuestiones económicas es un tema éticamente complejo.

El acceso a las drogas huérfanas es problemático tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. El conflicto ético fundamental gira en torno del derecho a la cobertura del tratamiento médico para todas las personas en oposición a los riesgos de desplazamiento de las inversiones o de los aportes financieros por los costos elevados (Sallerfors, 2012) aduciendo que con dicho dinero se podrían atender diversas patologías que afectan a grupos poblacionales en detrimento de este tipo de afecciones cuya incidencia es escasa. Otro dato de mucha sensibilidad y que está comentado por Borski (2015) trata de la marginalización y abandono de pacientes portadores de EPF y sus familiares, imposibilitados de una vida social plena por la incapacidad de atender a sus necesidades, también en países ricos conforme comenta el autor. Si extrapolamos estas consideraciones para países como Brasil, por las carencias en salud, en que pese a que existe un sistema único de salud (SUS) que teóricamente ofrece el mismo derecho a la salud a todos los ciudadanos brasileños, de forma gratuita, como pocos países en el mundo, vemos que las condiciones de personas padeciendo de EPF son verdaderamente complejas y de mucho sufrimiento, como las interminables colas de los servicios públicos.

Boy & Schramm (2009) argumentan sobre la obligación moral del Estado de asegurar políticas de salud pública para el cuidado de personas portadoras de EPF, basados en los principios de protección.

También, como fue presentado por Gericke, Riesberg, & Busse en 2005, que la transparencia en los procesos públicos en los que participa la sociedad civil organizada, como ser, las asociaciones de portadores, y los procedimientos judiciales en la toma de decisiones, garantizaran la justicia social para las personas en un contexto con la aplicación de prioridades.

El sentimiento de abandono y soledad es algo difícil de evaluar aún si acompañamos a esas personas en sus momentos de dolor y miedo porque estos son sentimientos de ellos que no son pasibles de traducción.

El debate ético respecto a la distribución del medicamento una vez cerrado el estudio es intenso y hay opiniones muy divergentes sobre usar las personas para el desarrollo de una droga nueva y después exigir que paguen por ella, mientras del otro lado, están las opiniones de que estas personas han sido beneficiadas por recibir tratamiento diferenciado durante en el estudio (Dallari, 2015). Sin embargo, ofrecen sus vidas para investigación en un gesto altruista, aunque vengan a beneficiarse del medicamento, al contrario de un comportamiento especulativo, de aguardar los resultados y si hay eventos adversos inesperados, son las que los sufren, si hay suceso, estará el retorno de inversiones a la industria de larga duración.

En una entrevista para CBC News el investigador Sidhus (2015), él mismo que se encuentra en la industria de producción de inmunobiológicos, comenta que la definición del precio del medicamentos como algunos inmunobiológicos es como

“una caja negra; los precios son establecidos arbitrariamente y son secretos muy bien guardados; sin embargo la investigación básica para las enfermedades es desarrollada en Instituciones de enseñanza, como Universidades, y con la participación de la comunidad universitaria, como estudiantes de pregrado y posgrado. También comenta que los aportes financieros para la investigación básica son oriundos de recursos públicos y que la industria recoge los pedazos y aprovecha estos recursos” (Crowe & Sidhus, 2015).

El proceso judicial también se presenta muy complejo porque en ocasiones es un juez quien determina que el medicamento debe ser entregado exclusivamente para el paciente;

y si este vive lejos del centro de atención o investigación, no tiene medios de locomoción adecuados y no tiene como almacenarlo a la temperatura indicada para preservar determinados medicamentos, como inmunobiológicos, que necesitan de una cadena de frío para asegurar su eficacia y validez. Claro está que El juez actúa como un técnico en un área jurídica y no siempre tiene el conocimiento sobre la real necesidad de control de temperatura del medicamento; tiene que decidir sobre un conocimiento que no es suyo o de su profesión. Puede pedir consultoría al colegio de medicina o a la ANVISA, pero las respuestas tardan. Ahí, la importancia del abogado del/ de la paciente.

La medicina personalizada puede estar dando sus primeros pasos, sin embargo, está lejos de tornarse universalmente accesible. Recientemente ha sido desarrollada una terapia – MILASEN - basada en un oligonucleotídeo para una enfermedad rara, para una única paciente en Estados Unidos (Kim, et al., 2019).

¿Una vez más, cuantas serán las personas beneficiadas por la medicina personalizada?

Edición génica y terapia génica son recursos bastante divulgados como solución para las enfermedades de origen genético. Los ELSI de estos abordajes son demasiado complejos, por lo que científicos y clínicos deben actuar de manera bastante responsable al considerar que esta sería la solución.

En primer lugar, está la incertidumbre de que el procedimiento será exitoso. La manipulación, la inserción, la sustitución, la utilización de vectores para el gen pueden traer resultados inesperados y eventos adversos indeseados, como fue el caso emblemático de Jesse Gelsinger.

Nótese que un Conflicto de Interés puede explicarse por el desglose y significado de las dos palabras que componen el concepto: 1) Conflicto y 2) Interés.

Para que exista un conflicto deben oponerse dos alternativas válidas de las cuales pueda elegirse una de ellas como la más representativa en un momento determinado. Esa elección conlleva una responsabilidad intrínseca al acto determinante y puede estar sujeta a juicio.

En cuanto a lo que a interés se refiere deberíamos definirlos y en esta ocasión diferenciar dos de ellos: el público y el privado. El interés privado responde a la provisión del bienestar personal y puede estar ligado en un plano material con el incremento del patrimonio, o en el plano personal con el crecimiento del prestigio como puede ser el caso de un investigador. El interés público responde a la provisión del bienestar social, aquel que se haya dirigido al mayor número de personas con el fin de mejorar su calidad de vida.

En las economías que adoptan un sistema mixto en donde el Estado y el Sector Privado coinciden en ocasiones en sus inversiones, se detectan a menudo imprecisiones en aquellos actores que pueden responder tanto al sistema público como al privado. Tal puede ser el caso de un investigador empleado por una Universidad que recibe ayuda financiera estatal, que además trabaje luego de las 17 hs como consultor para una Farmacéutica de capitales privados. Al no existir un marco regulatorio que limite el sector en el cual pueda ejercerse el trabajo, aparecería implícita la libertad de poder trabajar para cualquier empleador que demande los servicios.

Es aquí donde comienza a hacerse más compleja la situación, pues cada uno de estos servicios responde a intereses ulteriores distintos coincidiendo en algunos intereses intermedios.

A ello debe agregarse que día tras día se generan situaciones altamente dilemáticas desde el punto de vista ético, para las cuales los modelos tradicionales de toma de decisiones no parecieran ser aplicables.

Los aspectos relacionados con el abordaje genético como terapia para las enfermedades de este origen demandan una profunda reflexión.

Potter, ya en 1971, (Potter, 2016), enfatiza que el conocimiento puede tornarse peligroso si es utilizado por especialistas sin una dimensión exacta de las implicancias de su trabajo y que cabe a las personas educadas buscar conocer el significado del nuevo conocimiento y sus potenciales aplicaciones equivocadas (Potter, 2016).

A los bioeticistas, nos cabe generar conciencia para que los avances tecnológicos, como la terapia génica, con sus potenciales riesgos y beneficios para las personas constituya una alternativa válida de tratamiento con un razonable margen de seguridad y eficacia.

Sin embargo, grupos de trabajo con profesionales de la salud, en general las sociedades médicas, contribuyen para la evaluación de medicamentos necesarios para atender EPF (Lipworth, et al., 2018) resultando en una dispensación adecuada y equilibrada de medicamentos para estos pacientes. De otro lado, están las asociaciones de portadores de enfermedades poco frecuentes, específicamente, como Fundación Behçet, Argentina e Muitos Somos Raros , que sirven como referencias y apoyo a los afectados y sus familiares, en distintos niveles.

Además de las Asociaciones específicas para esta o aquella enfermedad están también la Federación Argentina de Enfermedades poco Frecuentes que tiene como objetivo tornar más visibles las enfermedades poco frecuentes en los sistemas socio-sanitarios para “que sean consideradas en la formulación y aplicación de políticas públicas municipales, provinciales y nacionales” . En Brasil tras la portaría 199/2014 (Ministerio de la Salude) se creó la Política Nacional de Atención Integral a Personas con Enfermedades Raras, que dialoga con las respectivas asociaciones y torna, de esta forma, las personas raras reconocidas (Moreira, et al., 2019).

9. DISCUSIÓN

Como es presentado en Griggs et al. (2009) la investigación para EPF tiene el potencial de contribuir con nuevos conocimientos a mejorar la calidad de vida de personas para las cuales sus enfermedades no son raras, sino parte integrante y fundamental de su cotidianidad.

La comunidad científica ha desarrollado guías, pautas, y metodología para promover la formulación y desarrollo de la investigación en un ambiente probo e íntegro; sin embargo, no puede desconocerse que la investigación es un acto humano y que como tal tiene los sesgos propios de la misma naturaleza humana, por lo que se requiere generar mecanismos, cada vez más estrictos de control y regulación social (Emanuel, Wendler, & Grady, 2000). Estos autores también plantean que el valor social o científico debe ser un requisito ético, principalmente por dos razones: el uso responsable de recursos limitados y la obligación de evitar la explotación y formulan, además, siete requisitos importantes para calificar como ética una investigación (Emanuel, Wendler, & Grady, 2000) . Resumidamente, los autores definen que la investigación debe tener alto valor social, debe tener rigor metodológico, validez científica, selección justa de participantes, una relación favorable de riesgos e beneficios, consentimiento informado que permita a los participantes la toma de decisiones segura e autónoma, revisión independiente para minimizar potencial conflicto de interés y respecto por los participantes - potenciales o ya reclutados.

Es de conocimiento general el también incalculable poder de las compañías farmacéuticas, poder que les confiere el estatus de segunda potencia industrial mundial después de la industria de armamento. No les faltan, por lo tanto, críticos y críticas. El médico danés Peter Gotzsche, uno de los fundadores del Instituto Cohran, de Copenhagen, compara la industria farmacéutica con el crimen organizado y la considera

una amenaza para la práctica de la medicina segura. Comenta el que “las agencias reguladoras han estado haciendo un trabajo muy pobre por diferentes razones. Hablan con la industria farmacéutica, pero no hablan con los pacientes. Para aprobar un nuevo medicamento, solo necesita demostrar que es mejor que un placebo, pero los efectos secundarios no se tienen en cuenta mucho. Estos daños están poco estudiados. Cuantos más estudios haga, más probabilidades tendrá de encontrar problemas. Un medicamento debería ser efectivo y seguro, pero no sucede en muchos casos”. (Collucci, 2016)

Este posicionamiento tan contundente resultó en su expulsión de la entidad y del puesto que allí ocupaba por el Consejo de Administración del Instituto (Viana, 2018).

La película *Constant Gardner* demuestra muy claramente el poder corruptor de la industria farmacéutica en los ensayos clínicos en África para VIH.

En intento de amenizar el problema y para buscar armonizar esta relación tan delicada y frágil algunos autores presentan propuestas que pueden ser adoptadas con equilibrio y concientización de todas las partes interesadas. Así, Campbell & Bastos (2020) comentan que los análisis éticos deben integrarse en asociaciones colaborativas de modo que las colaboraciones de investigación de la industria cumplan con sus obligaciones para con los pacientes; comentan aún que en muchas universidades, asociaciones con grupos de pacientes son vistas cada vez más como una oportunidad de desarrollo porque tales grupos pueden recibir fondos sustanciales a cambio de colaborar con industria en el diseño de ensayos. Llevando la ética a esta infraestructura significaría estar el interés público continuamente representado y que los intereses económicos no se priorizarían a expensas de los intereses del paciente o necesidades sociales (Campbell & Bastos, 2020).

A su vez Balderrama, Schwartz & Longo (2020) presentan propuestas para mitigar este poder de la industria y presentan un modelo que prioriza dos objetivos: el primer, para hacer que los medicamentos sean financieramente accesibles para los pacientes que los necesitan, y el segundo, para mantener a las compañías farmacéuticas viables y rentables. Para tanto proponen riesgo compartido destacado (*enlightened risk-sharing*). Para los autores, la solución, en lugar de provenir de un "capitalismo ilustrado", podría venir en forma de un "reparto de riesgos iluminado". Proponen ellos que esta relación de confrontación puede ser reemplazada por una de cooperación entre compañías, pagadores y el público (Balderrama, Schwartz, & Longo, 2020).

Definir prioridades en salud no es una tarea simple; considerando que somos todos dignos de derecho a la salud, no debe haber diferencias o merecimientos distintos para algunos. Y, por otra parte, se sabe que los recursos en salud son siempre limitados, aún en países desarrollados.

A este respecto Colina (2017), en su editorial en el diario La Nación (2017) comenta aspectos importantes respecto a los desafíos y costos crecientes de la medicina en Argentina, que pueden ser aplicados a otros países de América Latina, incluyendo Brasil. El economista aborda la inflación "médica" y justifica el crecimiento de los costos con la salud por el fenómeno de cambio en el perfil epidemiológico de la población; de un lado, enfermedades asociadas a la vejez se están tornando más frecuentes por la mayor expectativa de vida y de otro lado, los avances tecnológicos que permiten el diagnóstico precoz. Mientras el economista no aborda las EPF hay que considerar que estas hoy son diagnosticadas por el desarrollo científico y tecnológico que se ha alcanzado, por la mejora en las condiciones generales de vida, y mejor control de enfermedades transmisibles. Con esto, resulta mayor expectativa de vida, que permite la manifestación

las EFP. Por ejemplo, un niño podría morir de causa infecciosa antes de manifestar una enfermedad genética como una miopatía.

Ubel (2016) a su vez comenta que

“...Y si continuamos dividiendo y subdividiendo las enfermedades en categorías cada vez más pequeñas, con tratamientos dirigidos a estos subgrupos de pacientes, podríamos terminar en una situación en la que la mayoría de las enfermedades son raras. Eso sería inasequible”. E también posiblemente impracticable.

A continuación, afirma Ubel (2016) que

“...puede ser hora de volver a visitar los incentivos de medicamentos huérfanos, para alinearlos mejor con las prácticas clínicas actuales. A medida que la atención médica se vuelve más precisa, nuestras políticas se ven cada vez más contundentes”.

Considerando eso, institucionalizar la práctica del uso racional de cuidados y políticas de salud pública adecuadas traerá beneficios a estos pacientes sin perjudicar al sistema como un todo.

Una propuesta interesante fue presentada por Marín & Polach (2011) en referencia a medicamentos de alto costo. Tras un estudio amplio, para conocer cómo se da la gestión de medicamentos de alto costo en el Mercosur, proponen la adopción de estrategias comunes entre los países que incluyan opciones tales como la flexibilización de acuerdos comerciales, la creación de fondos nacionales de recursos e incluso la compra conjunta entre países como forma de potenciar el poder de negociación. Sin embargo, la logística de una medida como esta es indudablemente muy compleja dado que los actores involucrados son muchos y cada país tiene una realidad particular así como distintas frecuencias de EPF.

Pero, aún tratándose de una propuesta interesante, su concreción no resulta sencilla. Ello queda evidenciado en la entrevista (realizada por Siede y Digilio, 2005) a pacientes con hemofilia, quienes dando cuenta de su “lucha por la emancipación y el reconocimiento público, relatan: “sabés las veces que (...) golpeamos las puertas y no fuimos atendidos, las veces que llamamos por teléfono. ¿Sabés las veces que tuvimos que (...) empezar de vuelta?”

10. CONCLUSIONES: CUANDO LA INVESTIGACIÓN ES LA ESPERANZA

Innegable es que los avances en la genómica y en la biología molecular permiten identificar las denominadas EPF y sus causas – genes e sus variantes patogénicas, y con eso más y más EPF son identificadas. Entretanto, la identificación del problema no garantiza un beneficio directo para el enfermo y/o su familia, si pensamos en tratamiento.

Las complicaciones de las enfermedades son el resultado de un diagnóstico tardío a la edad misma de la manifestación del niño y pro esta razón se destacan algunos puntos importantes:

El diagnóstico temprano es de suma importancia para permitir un abordaje precoz para mitigar las complicaciones, permitiendo intervenciones, como ya ocurre con otras afecciones de errores congénitos del metabolismo como Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, Mucopolisacaridosis, por ejemplo.

El seguimiento del paciente é importante, así como el asesoramiento genético para la planificación familiar.

El abordaje terapéutico, ya sea por medicación, cuidados paliativos o tratamiento de soporte es de costo bastante elevado y es dispensado a pacientes EPF. Evidente que aquellos más avanzados, por terapia génica, representarán, en sus fases iniciales, un costo muy elevado para los sistemas de salud, especialmente para los países en desarrollo.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que para algunas enfermedades existen medicamentos de alto costo, que son puestos a disposición por los sistemas de salud, públicos o privados. Este es el caso de Herceptin para el tratamiento adyuvante del Cancer de mama, por ejemplo, cuyos costos pueden llegar a US \$ 37.000,00 / paciente en Brasil. Se trata entonces de analizar la incidencia, la prevalencia, el poder de presión, las

prioridades y el conocimiento de la enfermedad, su letalidad y el interés por la investigación y desarrollo (R&D) debido a la rápida rentabilidad económica. Lo que es diferente cuando se trata de una enfermedad rara.

No se trata de la gratuidad, como hizo Sabin, quien renunció a los derechos de patente de la vacuna antipoliomielítica, hecho que permitió la distribución mundial del inmunobiológico preventivo de la poliomielitis, sino que precios justos, que permitirán solidaridad y justicia para los desafortunados por la lotería genética.

Nuevas y desconocidas, en cierta medida, sin poder garantizar la eficacia y seguridad, la terapia génica y la edición génica, siguen siendo utópicas en la actualidad.

Cuando estas técnicas se vuelvan más dominadas y los riesgos y beneficios más conocidos, la terapia génica puede ser disponible y a largo plazo los precios pueden volverse menos exorbitantes, configurando mejores condiciones de acceso a los nuevos medicamentos sin sobrecargar demasiado los sistemas de salud que tienen tantas prioridades a atender.

Estamos caminando para una medicina de precisión, personalizada e individualizada y basada en evidencia. Sin embargo, cuanto más personalizada e individualizada la medicina más y más raras se pueden tornar las enfermedades y las consecuencias de esto es algo que debe ser evaluado con criterios bien establecidos.

Con todo lo expuesto en este texto se torna evidente, y por ello se reitera, que hay un largo camino a recurrir para llegar a una atención adecuada a portadores de EPF, en que pesen los avances hasta ahora alcanzados.

Importante considerar que las enfermedades poco frecuentes no tienen preferencia por clase social; las personas privilegiadas y no privilegiadas se ven igualmente afectadas.

Sin embargo, la mayor carga recae en los menos privilegiados: son más vulnerables, dependen más de los servicios públicos, tienen dificultades de acceso y la capacidad de comprender la enfermedad es menor, si no nulo.

En estas circunstancias, y para estas personas, la recepción adecuada es obligatoria y un acto de humanidad y solidaridad hacia un excluido o invisible dentro de una estructura social compleja.

Un sistema justo y equitativo debe permitir mitigar la desigualdad de oportunidades y las dificultades de inclusión social de las personas que padecen EPF o sus familias, por la necesidad de cuidar a sus seres queridos.

No alcanza con tornar disponible un medicamento costoso; resulta preciso sensibilizar a todos: pacientes, gestores, dispensadores en las unidades de salud y profesionales - para el uso adecuado del medicamento con el fin de una distribución y acceso igualitario.

¿Es posible que algún día se eliminen las capas de vulnerabilidad para pacientes con EPF como lo revela la película *Flor del Desierto*, basada en la historia real de la somalí Waris Dirie?

11. PROPUESTAS PARA INVESTIGACION Y ASISTENCIA EN ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

1. Desarrollo de una plataforma online global que permita conectar bases de datos, registros, biobancos y clínicas para mejorar la calidad de los registros de EPF.
2. Recolección uniforme de informaciones socio-demográficas, datos clínicos y de laboratorio cuando sea el caso, de pacientes y familiares, para constituir una amplia red de conocimiento de cada enfermedad poco frecuente;
3. Consorcios locales e internacionales, con participación de bioeticistas, con una buena red de comunicación, permitirán aumentar el conocimiento del número de portadores de una u otra de las EPF y el intercambio de conocimientos e información, que servirá para el fortalecimiento de los canales y orientaciones a las organizaciones locales de salud, además de proporcionar la validez de resultados, como meta-análisis, tras el agrupamiento de datos de los distintos centros de referencia.
4. Las EPF en un futuro no muy distante serán más visibles en las poblaciones y demandarán asistencia y cuidados a sus portadores. La industria farmacéutica tiene interés en la investigación clínica para enfermedades poco frecuentes porque es una forma de abrir espacio en el mercado carente de medicamentos. Sin embargo el interés *per se* no debe prevalecer, debe andar paso a paso con las necesidades y posibilidades de la sociedad, lo que debe estar aclarado en las políticas públicas y en los protocolos de ensayos.
5. A los comités de ética se les hace necesaria la capacitación y entrenamiento para comprender las peculiaridades de las investigaciones para EPF y drogas huérfanas. Aunque el compromiso ético deba prevalecer, hay que reconocer que no es posible dificultar el desarrollo de las investigaciones.

6. La constitución de Grupos de Trabajo deberá incluir bioeticistas para la elaboración de pautas y guías locales, complementarias a las existentes, pues siempre es necesario ante los nuevos avances y definición de prioridades.
7. Los Bioeticistas deben actuar directamente en el monitoreo, evaluación, discusiones y debates sobre el tema.
8. La definición de criterios para el destino de recursos para EPF no puede residir exclusivamente en la industria farmacéutica. Asociaciones público-privadas , mecanismos de control social y transparencia en la distribución de recursos deben ser alternativas a ser implementadas para buscar atender la problemática.
9. Las escuelas médicas deben repensar sus directrices curriculares incorporando las EPF en las disciplinas de los cursos en las áreas de salud.
10. Educación de profesionales de salud para mejor capacitación en genética médica.
11. Incentivo y apoyo a investigaciones para desarrollo de métodos de diagnóstico sensibles, eficaces y accesibles a los sistemas de salud; apoyo e inversiones para desarrollo de medicamentos para EPF. A mediano y largo plazo esto representará una economía significativa para los sistemas de salud.

12. BIBLIOGRAFÍA

- ANVISA. (2017). *Portal ANVISA*. Acesso em 31 de 07 de 2020, disponível em Regularização de produtos para doenças raras: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/doencas-raras>
- Appanah, N. (2008). Aniridia: Daniel's life. LIVING WITH A RARE DISEASE. *The Voice of Rare Disease Patients in Europe*. Acesso em 9 de November de 2019, disponível em <https://www.eurordis.org/content/daniels-life-aniridia>
- Arosteguy, J., Righetti, N., & Santi, F. (2008). ¿Hay un derecho a la Investigación? *Número especial de Jurisprudencia Argentina sobre derechos personalísimos, VIH/SIDA y presa escrit, I(8)*.
- Asociación Médica Mundial. (2009). *Declaración de la AMM sobre conflictos de intereses*. Asociación Médica Mundial. Acesso em 10 de Abril de 2020, disponível em Asociación Médica Mundial: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-conflictos-de-intereses/>
- Balderrama, F., Schwartz, L. J., & Longo, C. J. (2020). When are pharmaceuticals priced fairly? An alternative risk-sharing model for pharmaceutical pricing. *Health Care Analysis*. doi:10.1007/s10728-020-00394-x
- Bergel, S. D. (2009). Los criterios de justicia, equidad y solidaridad en el acceso a medicamentos. *Número Especial de Jurisprudencia Argentina sobre Derechos personalísimos, VIH/sida y Acceso a tratamientos, I(8)*, 11.
- Borski, K. (2015). Ethical Issues in rare diseases. *Developmental Period Medicine*, pp. 533-535.
- Boy, R., & Schramm, F. R. (2009). Bioética da proteção e tratamento de doenças. *Cad. Saúde Pública*, pp. 1276-1284.
- C3 Research Associates. (Noviembre de 2020). *Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry*. Acesso em 2019, disponível em C3 Resaearch Associates: <https://www.c3-research.com/enrollment-in-clinical-trials-optimization/>
- Cambon-Thomsen, A. (2004). The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nature Review - Genetics*, pp. 866-873. Fonte: www.nature.com/reviews/genetics
- Campbell, J. R., & Bastos, M. L. (2020). Ethical implications of poor comparative effectiveness evidence: obligations in industry-research partnerships. *The Lancet*, pp. 926-928. doi:www.thelancet.com
- Canada's Supreme Court upholds Genetic Non-Discrimination Act*. (13 de Julio de 2020). Fonte: IAPP: <https://iapp.org/news/a/canadas-supreme-court-upholds-genetic-non-discrimination-act/>
- Carbajal-Rodríguez, L. (2015). Enfermedades raras. *Revista Mexicana de Pediatría*, pp. 207-210.

- CIOMS. (2016). *International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences. Acesso em 10 de March de 2020, disponível em <https://cioms.ch/>
- Claeys, K. G. (2019). Congenital myopathies: an update. *Developmental Medicine & Child Neurology*, pp. 1-6.
- Close, W. T. (1996). *EBOLA*. (A. B. Lemos, Trad.) Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil: Record.
- Colina, J. (2017). Los desafíos de la Medicina (y de sus costos crecientes) en la Argentina. *Diario La Nación*. Acesso em Noviembre de 2019, disponível em <https://www.lanacion.com.ar/economia/los-desafios-de-la-medicina-y-de-sus-costos-crecientes-en-la-argentina-nid2063531>
- Collucci, C. (17 de 11 de 2016). *Indústria farmacêutica age como o crime organizado, diz pesquisador*. Acesso em 10 de Junio de 2020, disponível em Equilíbrio e Saúde: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2016/11/1832841-industria-farmacautica-age-como-o-crime-organizado-diz-pesquisador.shtml>
- Dallari, S. G. (2015). Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso. *Rev. bioét.*, pp. 256-66.
- Dias, R. (2019). Projeto isenta de tributo medicamentos destinados a doenças raras. *Câmara dos deputados*. Fonte: <https://www.camara.leg.br/noticias/559651-PROJETO-ISENTA-DE-TRIBUTOS-MEDICAMENTOS-DESTINADOS-A-DOENCAS-RARAS>
- Ekmekci, P. E., & Güner, M. (2019). DO FAIR AND JUST SYSTEMS REQUIRE COMPENSATION FOR THE DISADVANTAGES OF THE NATURAL LOTTERY? A DISCUSSION ON SOCIETY'S DUTIES ON THE PROVISION OF GENE THERAPY. *Balkan Journal of Medical Ethics*, pp. 69-74. doi:10.2478/bjmg-2019-0008
- El Clarín (Ed.). (2 de 24 de 2017). Murió el joven que inspiró la película "Un milagro para Lorenzo". Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. Acesso em 3 de Agosto de 2019, disponível em https://www.clarin.com/ultimo-momento/murio-joven-inspiro-pelicula-milagro-lorenzo_0_H1I8Wa0aYg.html
- El Mundo. (2002 de Noviembre de 2002). "El aceite de la vida funciona". *elmundo.es.salud*. (E. mundo, Ed.) Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. Acesso em 2 de Abril de 2021, disponível em <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2002/11/19/medicina/1037703297.html>
- Emanuel, E. J., Wendler, D., & Grady, C. (2000). What makes clinical research ethical? *Journal of the American Medical Association*, pp. 2701-2711. doi:10.1001/jama.283.20.2701
- EURORDIS. (10 de Noviembre de 2019). *The voice of rare disease patients in Europe*. Acesso em 15 de Diciembre de 2019, disponível em EURORDIS: <https://www.eurordis.org/>
- Farinati, A., Melamed, I., Núñez Santiago, B., & Rodríguez, M. (2005). Acceso a la salud, pobreza y VIH/sida. *Jurisprudencia Argentina sobre VIH/sida en la jurisprudencia y en los medios de prensa*, IV(5).
- FEBRARARAS. (2020). *Sociedade Brasileira de Genética Médica*. Acesso em 2020, disponível em <https://www.sbgm.org.br/>

- Feito, L. (2007). Vulnerabilidade. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30, pp. 7-22.
- Felipe, R. N., Rosaneli, C. F., da Cunha, T. R., & Munhoz, C. J. (2020). Fatores de vulnerabilidades em itinerários terapêuticos de doenças raras: uma revisão integrativa. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, 8, pp. 17-27. doi:<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v8i3.6014>
- Friedman, M., & Friedland, G. W. (2003). *As dez maiores descobertas da medicina*. (J. R. Siqueira, Trad.) São Paulo, São Paulo, Brasil: Companhia das Letras.
- GARD Genetic and Rare Diseases Information Center. (2021). Acesso em 3 de Abril de 2021, disponível em GARD: <https://rarediseases.info.nih.gov/>
- Garret, L. (1995). *The Coming Plague-New Emerging Diseases in a world Out of Balance*. Estados Unidos: Harper Collins.
- Giugliani, L., Vanzella, C., Bauer, M. Z., Carvalho, K. D., Wallau, T. K., da Costa, F. M., & Roberto, G. (2019). Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. *Genetics and Molecular Biology*, pp. 305-311. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0174>
- Gordon, R. (2002). *A assustadora história da medicina*. (A. S. Rodrigues, Trad.) São Paulo, São Paulo, Brasil: Prestígio Editorial.
- Grahan, R. J., & Ward, E. (2019). X-linked myotubular myopathy and pulmonary blebs: Not just a muscle disorder. *Muscle & Nerve*, pp. 1-3. doi:<https://doi.org/10.1002/mus.26697>
- Griggs, R. C., Batshaw, M., Dunkle, M., Gopal-Srivastava, R., Kaye, E., Krischer, J., . . . Merkel, P. A. (2009). CLINICAL RESEARCH FOR RARE DISEASE: OPPORTUNITIES, CHALLENGES, AND SOLUTIONS. *Mol Genet Metab*, pp. 20-26. doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.003.
- Hallowell, N., Parker, M., & Nellåker, C. (2019). Big data phenotyping in rare diseases: some ethical issues. *Genetics in Medicine*, 21, pp. 272-274.
- Hartman, A. L., Jonker, A. H., Parisi, M. A., Julkowska, D., & Lockhart, N. (2019). Ethical, legal, and social issues (ELSI) in rare diseases: a landscape analysis from funders. *European Journal of Human Genetics*. doi:<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0513-3>
- Hingorani, M., Hanson, I., & van Heyningen, V. (2012). Aniridia. *European Journal of Human Genetics*, 1011-1017. Fonte: <http://www.nature.com/EJHG>
- Instituto Dr. Hemerson Casado Gama. (2014). Acesso em 2019, disponível em Instituto Dr. Hemerson Casado Gama: <https://hemersoncasado.org/home>
- Joshua Frase Foundation. (1996). Acesso em 10 de November de 2019, disponível em Joshua Frase Foundation: <https://www.joshuafrase.org/>
- Kang, Q., Hu, J., Yang, N., He, J., Yang, Y., Tang, M., & Jin, C. (2019). Marketing of drugs for rare diseases is speeding up in China: Looking at the example of drugs for mucopolysaccharidosis. *Intractable & Rare Diseases Research*, pp. 165-171. doi:10.5582/irdr.2019.01090
- Katsanis, S. H., & Katsanis, N. (2013). Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet*, pp. 415-426. doi:10.1038/nrg3493.

- Khoury, M. J., Millikan, R., Little, J., & Gwinn, M. (2004). The emergence of epidemiology in the genomics age. *International Journal of Epidemiology*, 33, pp. 936-944. doi:10.1093/ije/dyh278
- Kim, J., Hu, C., Achkar, C. M., Black, L. E., Douville, J., Larson, A., . . . Armant, M. (2019). Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *New England Journal of Medicine*, pp. 1-9. doi:10.1056/NEJMoa1813279
- Kipnis, K. (2003). SEVEN VULNERABILITIES IN THE PEDIATRIC RESEARCH SUBJECT. *Theoretical Medicine*, pp. 107-120. doi:10.1023/a:1024646912928.
- Knoppers, B. M. (2005). Of genomics and public health: Building public “goods”? *Canadian Medical Association Journal*, pp. 1185-1186.
- Kodra, Y., Weinbach, J., Posada-de-la-Paz, M., Coi, A., Lemonnier, L. S., van Enkevort, D., . . . Renault, D. (2018). Recommendations for Improving the Quality of Rare Genetic Disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, pp. 1644-1666.
- Kolata, G. (2019). Scientists Designed a Drug for Just one patient. Her name is Mila. *The New York Times*. Fonte: <https://www.nytimes.com/2019/10/09/health/mila-makovec-drug.html?searchResultPosition=1>
- Kuntz, N., Shieh, P., Smith, B., Bönnemann, C., Dowling, J., & Lawlor, M. (2018). ASPIRO phase 1/2 gene therapy trial in X-linked myotubular myopathy: preliminary safety and efficacy findings. *Neuromuscul Disord*, 591. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.06.240
- La Vanguardia. (08 de 08 de 2019). *Netflix, demandada por difamación por los protagonistas de una docuserie*. Acesso em 31 de Marzo de 2021, disponível em La Vanguardia: <https://www.lavanguardia.com/series/netflix/20190808/463943953796/netflix-demandada-difamacion-afflicted.html>
- Lewis, R. (2020). A Tale of Two Clinical Trials: Gene Therapy for a Rare Disease and a Vaccine for COVID-19. *DNA SCIENCE PLOS BLOS*. Fonte: <https://dnascience.plos.org/2020/07/16/a-tale-of-two-clinical-trials-gene-therapy-for-a-rare-disease-and-a-vaccine-for-covid-19/>
- Lima, Z. S., Paixão-Cortes, V. R., de Andrade, A. K., Fernandes, A. S., Coronado, B. N., Santos, M. J., . . . Monlleo, I. L. (2014). Ocular and Cranio Facial Phenotypes in a Large Brazilian Family with congenital aniridia. *Clinical Genetics*. Fonte: <http://hdl.handle.net/10183/96852>
- Lipworth, W., Ambler, G., Burt, M. G., Fairchild, J., Inder, W. J., Werther, G., & Ho, K. (2018). A will and a way to fund medicines for rare diseases: the story of human growth hormone replacement for adults with growth hormone deficiency. *Internal Medicine Journal*, pp. 999-1002.
- Luna, F. (2001). El respecto hacia las personas y la investigación. *Ensayos de Bioética. Reflexiones desde el Sur*, p. 120.
- Luna, F. (2015). Repensando políticas públicas desde la noción de capas de vulnerabilidad: el caso de las personas mayores. *Bioethics Update*, pp. 54-73.

- Luna, F. (2017). Enfermedades raras: planteando algunos de sus desafíos (Tomado de la Clase de Bioética Hoy de la Maestría en Bioética online de laFLACSO Argentina). *Cambios Rev Med*, pp. 8-9. Acesso em 3 de Abril de 2021, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920522/>
- Manrique, J., Torres, S., Andrijic, M., & Combi, a. (2011). “La investigación y los conflictos de interés: Una mirada a vuelo de pájaro”. *Número Especial de Jurisprudencia Argentina sobre Derechos personalísimos y VIH/sida en el nuevo decenio, I(8)*, p. 65.
- Marín, G. H., & Polach, M. A. (2011). Medicamentos de alto costo: análisis y propuestas para los países del Mercosur. *Revista Panamericana de Salud Publica*, pp. 167-176.
- Mastroleo, I., Rebuelto, M., & Suárez, V. &. (2009). Aproximación al acceso a los medicamentos en la Argentina”. *Número especial de Jurisprudencia Argentina sobre Derechos a Ministerio de la Salud. Pesquisa neonatal - prueba del talón*. (10 de Noviembre de 2019). Acesso em 10 de Noviembre de 2019, disponível em Argentina.gov.ar: <https://www.argentina.gov.ar/salud/glosario/pesquisaneonatal>
- Molster, C. M., Bowman, F. L., Bilkey, G. A., Cho, A. S., Burns, B. L., Novak, C. J., & Dawkins, H. J. (2018). The evolution of public health genomics: exploring its past, present and future. *Frontiers in Public Health*, 6, pp. 1-11. Acesso em 17 de abril de 2020, disponível em <https://www.frontiersin.org/>
- Moreira, M. C., do Nascimento, M. A., Campos, D. S., Albernaz, L., da Costa, A. C., Barros, L. B., . . . Pinto, M. (2019). Adoecimentos raros e o diálogo associativo:ressignificações para experiências morais. *Ciênc. saúde coletiva*, 24. doi:<https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.11822019>
- Mulberg, A. E., Bucci-Rechtweg, C., Giuliano, J., Jacoby, D., . Johnson, F. K., Liu, Q., . . . Kessler, V. (2019). Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes statutes: a discussion with stakeholders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, pp. 14-36. doi:<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1017-5>
- Mullen, L. (2019). Misconceptions about living with a rare disease – the community weighs in. *National Organization for Rare Diseases*. Fonte: <https://rarediseases.org/misconceptions-about-living-with-a-rare-disease-the-community-weighs-in/>
- National Human Genome Research Institute*. (30 de 10 de 2020). Fonte: National Human Research Institute: <https://www.genome.gov/>
- Oliveira, B. A., França, E. S., Souza, V. G., Viliñoto, A. C., & da Silva, A. N. (2018). Vetores virais para uso em terapia gênica. *Rev Pan-Amaz Saude*, pp. 55-64. doi:10.5123/S2176-62232018000200008
- OMIM. *Online Mendelian Inheritance in Man*. (1 de Abril de 2021). Acesso em 3 de Abril de 2021, disponível em OMIM: <https://www.omim.org>
- UNESCO Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura). (2006). *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*. Acesso em 10 de April de 2020, disponível em www.unesco.org/es

- ORPHANET. (24 de 10 de 2012). *Acerca de las enfermedades raras*. Acceso em 15 de marzo de 2019, disponível em ORPHANET: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ES
- ORPHANET. (Enero de 2012). *Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos*. Acceso em 25 de Marzo de 2021, disponível em ORPHANET: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=ES
- Parker, M., Ashcroft, R., Wilkie, A. O., & Kent, A. (2004). Ethical review of research into rare genetic disorders. *British Medical Journal*, pp. 288-289.
- Ponder, M., Statham, H., Hallowell, N., Moon, J. A., Richards, M., & Raymond, F. (2008). Genetic research on rare familial disorders: consent and the blurred boundaries between clinical service and research. *Journal Medical Ethics*, pp. 690-694. doi:10.1136/jme.2006.018564
- Potter, V. R. (2016). *Bioética Ponte para o Futuro*. (D. C. Zanella, Trad.) Curitiba, Paraná, Brasil: Edições Loyola.
- Ricky, L. (2019). How this promising gene therapy for a rare neuromuscular disease was fueled by passionate parents and a dog. *Genetic Literacy Project*. Acceso em 10 de November de 2019, disponível em <https://geneticliteracyproject.org/2019/05/07/how-this-promising-gene-therapy-for-a-rare-neuromuscular-disease-was-fueled-by-passionate-parents-and-a-dog/>
- Rivera, N. R. (14 de 03 de 2012). La definición y medición de la vulnerabilidad social. Un enfoque normativo. *Investigaciones Geográficas*, 77, pp. 63-74. Acceso em 03 de marzo de 2021
- Rodriguez-Monguio, R., Spargo, T., & Seoane-Vazquez, E. (2017). Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, pp. 1-8.
- Santi, M. F. (2018). Vulnerabilidad y ética de la investigación social: perspectivas actuales. Em M. G. Ortúzar, *Ética, ciencia y política: Hacia un paradigma ético integral en investigación*. La Plata, ARGENTINA: Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación. La Plata: . Fonte: <https://www.libros.fahce.unlp.edu.ar/index.php/libros/catalog/book/133>
- Sibbald, B. (2001). Death but one unintended consequence of gene-therapy trial. *Canadian Medical Association Journal*, pp. 1612-1614.
- Siede, L. V. (2014). El impacto de la información pública en células madres y salud en diarios nacionales y diarios de la provincia de Buenos Aires en el periodo 2002-2013. *Perspectivas Bioéticas*, 35/36, pp. 128-144.
- Siede, L V, & Digilio, P. (2005). Organización de pacientes y búsqueda de justicia. *Jurisprudencia Argentina*, IV(5), 81-83.
- Spellecky, R., & May, T. (2012). More than Cheating: Deception, IRB Shopping and the Normative Legitimacy of IRBs. *Journal of law, medicine & ethics*, pp. 990-996. doi:sci-

- Tibaudin, O., Kurtzbar, R., & Benchetrit, G. (2009). Acceso al tratamiento y VIH/sida en la Argentina. *Número Especial de Jurisprudencia Argentina sobre Derechos personalísimos, VIH/sida y Acceso a tratamientos, I(8)*, 21.
- SUS. (2021). *Triagem Neonatal é Responsabilidade*. (2021). Acesso em 3 de Abril de 2021, disponível em Viva Mais SUS: https://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/vivamaissus/triagemneonatal_interna.html
- Ubel, P. (2016). Rare Diseases Are Becoming Too Common. Sound Impossible? Here's Why It's Not. *Forbes*. Fonte: <https://www.forbes.com/sites/peterubel/2016/09/16/rare-diseases-are-becoming-too-common-sound-impossible-heres-why-its-not/#5740385f7dad>
- Viana, L. (31 de 10 de 2018). *PETER GÖTZSCHE E A 'MEDICINA BASEADA NA DESCONFIANÇA'*. Acesso em 15 de Noviembre de 2019, disponível em ObMed Observatório da Medicina: <http://observatoriodamedicina.ensp.fiocruz.br/peter-gotzsche-e-a-medicina-baseada-na-desconfianca/>
- Von der Lippe, C., Diesen, P. S., & Feragin, K. B. (2017). Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literatures. *Molecular Genetics & Genome Medicine*, pp. 758-773. doi:10.1002/mgg3.315
- Zoboli, E., & Oselka, G. (2007). Conflito de Interesses na Pesquisa Clínica . *Revista Bioética* , pp. 65-76.